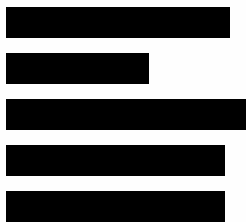


## ANALIZA KLINICZNA



### **RUPATADYNA (RUPALLER) W LECZENIU DOROSŁYCH I DZIECI W WIEKU POWYŻEJ 12 ROKU ŻYCIA Z ALERGICZNYM ZAPALENIEM BŁONY ŚLUZOWEJ NOSA I/LUB POKRZYWKĄ**

Wersja 2.0



## **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 08.12.2020 r.

W dniu 02 marca 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4230.4.2021.TG.6 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted]

Autorzy:

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

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted]  
[Redacted]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Farmak International Spółka z o.o.**

Aleja Jana Pawła II 22,  
00-133 Warszawa, Polska

Zamawiającego reprezentował:

[Redacted]

# Spis treści

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>9</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>15</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	15
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	15
<b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>17</b>
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	17
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	17
2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy .....	17
2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	19
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	19
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	19
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	19
2.4. Selekcja badań klinicznych .....	20
2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych .....	20
2.5.1. Badania pierwotne .....	20
2.5.2. Opracowania wtórne .....	22
2.6. Ekstrakcja danych .....	22
2.7. Analiza statystyczna.....	22
<b>3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>24</b>
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej\.....	24
<b>4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY.....</b>	<b>26</b>
4.1. Badania w populacji pacjentów z ANN .....	26
4.1.1. Badania porównujące RUPA vs CET .....	26
4.1.2. Badania porównujące RUPA vs LORA .....	28
4.1.3. Badania porównujące RUPA vs LEVO.....	30
4.1.4. Badania porównujące RUPA vs DES.....	33
4.2. Badania w populacji pacjentów z pokrzywką .....	34
4.2.1. Badania porównujące RUPA vs CET .....	34
4.2.2. Badania porównujące RUPA vs LEVO.....	36
4.2.3. Badania porównujące RUPA vs DES.....	37

4.3. Badania RWD .....	39
<b>5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>41</b>
5.1. Alergiczny nieżyt nosa .....	41
5.1.1. Wyniki porównania RUPA vs CET .....	41
5.1.2. Wyniki porównania RUPA vs LORA .....	51
5.1.3. Wyniki porównania RUPA vs LEVO .....	57
5.1.4. Wyniki porównania RUPA vs DES .....	67
5.2. Pokrzywka .....	71
5.2.1. Wyniki porównania RUPA vs CET .....	71
5.2.2. Wyniki porównania RUPA vs LEVO .....	74
5.2.3. Wyniki porównania RUPA vs DES .....	79
5.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa RUPA w populacji pacjentów z pokrzywką w rzeczywistej praktyce klinicznej .....	81
<b>6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>82</b>
<b>7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>85</b>
<b>8. WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>89</b>
<b>9. OGRANICZENIA .....</b>	<b>93</b>
<b>10. Dyskusja .....</b>	<b>95</b>
<b>11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE .....</b>	<b>98</b>
<b>12. Bibliografia .....</b>	<b>99</b>
<b>13. SPIS TABEL .....</b>	<b>101</b>
<b>14. SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>104</b>
<b>15. SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>105</b>
<b>ANEKS A. WYNIKI WYSZUKIWANIA .....</b>	<b>106</b>
A.1. Strategia wyszukiwania badan .....	106
A.1.1. Przeszukanie baz bibliograficzno-abstraktowych .....	112
A.1.2. Dodatkowe źródła danych .....	112
<b>ANEKS B. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY .....</b>	<b>113</b>
<b>ANEKS C. SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH .....</b>	<b>116</b>
C.1. Badania RCT .....	116
C.1.1. ANN .....	116
C.1.2. Pokrzywka .....	130

---

C.2. Badania RWD .....	134
<b>ANEKS D. SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH BADAŃ .....</b>	<b>136</b>
D.1. Badania RCT .....	136
D.2. Badanie RWD .....	169
D.3. Opracowania wtórne .....	169
<b>ANEKS E. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH.....</b>	<b>171</b>
<b>ANEKS F. BADANIA KLINICZNE W TOKU .....</b>	<b>177</b>
<b>ANEKS G. FORMULARZE WYKORZYSTYWANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>178</b>
G.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii .....	178
G.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane).....	179
G.3. Formularz do oceny wiarygodności badań RWD.....	183
G.4. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR .....	183
G.4.1. Formularz AMSTAR II.....	183
G.4.2. Przykładowa ocena AMSTAR II .....	186
<b>ANEKS H. FORMULARZE DO EKSTRAKЦИИ DANYCH Z BADANIA.....</b>	<b>188</b>
H.1. Formularz do charakterystyki badań pierwotnych .....	188
H.2. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	189
H.3. Formularz do oceny danych ciągłych.....	189

## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse Event</i> )
<b>AEQLQ</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia Aerijs ( <i>Aerius Quality of Life Questionnaire</i> )
<b>ANN</b>	Alergiczny nieżyt nosa ( <i>Allergic rhinitis</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	Brak Danych
<b>CET</b>	Cetyryzyna
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>CIU</b>	Przewlekła pokrzywka idiopatyczna ( <i>Chronic Idiopathic Urticaria</i> )
<b>CSU</b>	Przewlekła pokrzywka spontaniczna ( <i>Chronic Spontaneous Urticaria</i> )
<b>DES</b>	Desloratadyna
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>IS</b>	Wynik istotny statystycznie
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention to Treat Analysis</i> )
<b>LEVO</b>	Lewocetyryzyna
<b>LORA</b>	Loratadyna
<b>LPH-II</b>	Leki przeciwhistaminowe II generacji
<b>MCID</b>	Minimalna różnica istotna klinicznie ( <i>Minimal Clinically Important Difference</i> )

<b>MD</b>	Średnia różnica ( <i>Mean Difference</i> )
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention to Treat Analysis</i> )
<b>nb</b>	Liczba pacjentów w grupie badanej, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>Nb</b>	Liczebność grupy badanej
<b>nk</b>	Liczba pacjentów w grupie kontrolnej, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>Nk</b>	Liczebność grupy kontrolnej
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich ( <i>Number Needed To Treat</i> )
<b>NS</b>	Wynik nieistotny statystycznie
<b>OD</b>	Lek podawany raz dziennie ( <i>Once-Daily</i> )
<b>OI</b>	Okres Interwencji
<b>PAR</b>	Przewlekły alergiczny nieżyt nosa ( <i>Persistent allergic rhinitis</i> )
<b>Pdmax0/1</b>	Wskaźnik określający liczbę dni, w których maksymalna ocena najcięższego objawu chorobowego wynosiła 0 (Pdmax0) lub 1 (Pdmax1)
<b>PER</b>	Całoroczny alergiczny nieżyt nosa ( <i>Perennial allergic rhinitis</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PNIF</b>	Nosowy szczytowy przepływ oddechowy ( <i>Peak Nasal Inspiratory Flow</i> )
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk Difference</i> )

<b>RoB2</b>	Ocena ryzyka błędu systematycznego zaproponowana w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration ( <i>Risk of Bias version 2</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
<b>RTG</b>	Badanie Rentgena
<b>RUPA</b>	Rupatadyna
<b>RWD</b>	Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej ( <i>Real World Data</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>Serious Adverse Event</i> )
<b>SAR</b>	Sezonowy alergiczny nieżyt nosa ( <i>Seasonal allergic rhinitis</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy ( <i>Standard Error</i> )
<b>T(SS)</b>	Całkowity wynik oceny nasilenia objawów ANN (w zależności od liczby objawów uwzględnionych: T5SS, T6SS, T7SS) ( <i>Total Symptom Score</i> )
<b>TNSS</b>	Całkowity wynik oceny nasilenia objawów nosowych ANN (zwykle oceniano 4 objawy nosowe: T4NSS) ( <i>Total Nasal Symptom Score</i> )
<b>TOSS</b>	Całkowity wynik oceny nasilenia objawów ocznych ANN ( <i>Total Ocular Symptom Score</i> )
<b>UAS</b>	Całkowity wynik oceny aktywności pokrzywki ( <i>Urticaria Activity Score</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VAS</b>	Skala wzrokowo-analogowa ( <i>Visual Analogue Scale</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )



## Streszczenie

### ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa rupatadyny (RUPA) w terapii alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, określanego również jako alergiczny nieżyt nosa (ANN, ang. *allergic rhinitis*) i/lub pokrzywki u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12. roku życia.

### ■ Metodyka

Niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce (AOTMiT, 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji randomizowanych badań klinicznych (RCT), umożliwiających bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa RUPA względem cetyryzyny (CET), loratadyny (LORA), lewocetyryzyny (LEVO) i desloratadyny (DES) stosowanych w zarejestrowanych schematach leczenia. Selekcja odnalezionych badań dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków. W ramach niniejszej analizy poszukiwano również przeglądów systematycznych umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa RUPA względem komparatorów w analizowanej populacji, a także badań porównawczych prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

### ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 4460 pozycji, z czego, w wyniku wieloetapowej selekcji, kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 11 badań RCT, 7 przeglądów systematycznych uwzględniających ocenianą interwencję oraz 1 badanie porównawcze oceniających efektywność rzeczywistą RUPA względem LEVO w populacji pacjentów z pokrzywką.

#### **Badania w populacji pacjentów z ANN**

Zidentyfikowano łącznie 8 badań RCT:

- 3 badania dla porównania RUPA vs CET (Fantin 2008 [1]; Martinez-Cocera 2005 [2], Marmouz 2011 [3, 4]);
- 2 badania dla porównania RUPA vs LORA (Kowalski 2009 [5], Saint-Martin 2004 [6]);
- 2 badania dla porównania RUPA vs LEVO (Reddy 2018 [7], Hanprasertpong 2016 [8]);
- 1 badanie porównujące RUPA vs DES (Lukat 2013 [9]);

Wszystkie badania uwzględniające porównanie RUPA vs CET zostały przeprowadzone w układzie grup równoległych, w wielu ośrodkach badawczych, w reżimie podwójnego zaślepienia. Badanie Fantin 2008 obejmowało pacjentów w wieku  $\geq 12$  r.ż. z przewlekłym ANN (PAR). W badaniu Marmouz 2011 populację docelową stanowili dorośli pacjenci z całorocznym ANN (PER), zaś w pracy Martinez-Cocera 2005 uwzględniono chorych w wieku  $\geq 12$  r.ż. z sezonowym ANN (SAR). badanie Fantin 2008, obejmowało łącznie 357 pacjentów, w badaniu Martinez-Cocera 2005 uwzględniono 241 pacjentów, a w badaniu Marmouz 2011 – 131 pacjentów.

Okres leczenia wynosił 2 tygodnie w badaniu Martinez-Cocera 2005, 4 tygodnie w badaniu Marmouz 2011 oraz 12 tygodni w pracy Fantin 2008. Ryzyko błędu systematycznego (wg Cochrane, narzędzie RoB2) oceniono jako niejasne (istnieją pewne zastrzeżenia) we wszystkich trzech badaniach.

Dla porównania RUPA vs LORA zidentyfikowano 2 wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badania randomizowane. W pracy Kowalski 2009 kryteria włączenia do badania spełniali pacjenci z PAR w wieku 12-65 lat, u których objawy występowały co najmniej od roku, zaś do badania Saint-Martin 2004 kwalifikowano pacjentów z SAR w wieku 18–65 lat, u których objawy występowały od minimum 2 lat. Badanie Kowalski 2009 obejmowało 143 pacjentów (w uwzględnionych w analizie grupach), zaś w pracy Saint-Martin 2004, w ramionach RUPA 10 mg i LORA, uczestniczyło łącznie 228 chorych. Okres obserwacji wynosił 2 tygodnie w badaniu Saint-Martin 2004 oraz 4 tygodnie w badaniu Kowalski 2009. Ryzyko błędu systematycznego (wg Cochrane, narzędzie RoB2) w badaniu Kowalski 2009 oceniono jako niejasne, zaś w badaniu Saint-Martin 2004 jako wysokie.

Porównanie RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z ANN oparto o wyniki 2 badań RCT – jednoośrodkowe, niezaślepione badanie Reddy 2018 oraz pojedynczo zaślepione badanie Hanprasertpong 2016. Do badania Reddy 2018 kwalifikowano osoby w wieku 15–45 lat z objawami typowymi dla ANN, które trwały dłużej niż 1 mies. Z kolei do badania Hanprasertpong 2016 kwalifikowano pacjentów w wieku 18–60 lat z PAR zdiagnozowanym zgodnie z wytycznymi ARIA, z objawami trwającymi od minimum 12 miesięcy. Badanie Reddy 2018 obejmowało 50 pacjentów, zaś w badaniu Hanprasertpong 2016 wielkość próby liczyła 123 pacjentów. Okres obserwacji wynosił 2 tygodnie w badaniu Reddy 2018 oraz 4 tygodnie w badaniu Hanprasertpong 2016. Ryzyko błędu systematycznego na podstawie narzędzia RoB2 w obu badaniach oceniono jako wysokie.

Dla porównania RUPA vs LORA zidentyfikowano 1 wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie przeprowadzone w populacji pacjentów powyżej 12 r.ż. z SAR rozpoznany minimum 2 lata wcześniej. W badaniu uczestniczyło 237 pacjentów, okres obserwacji wynosił 4 tygodnie. Ryzyko błędu systematycznego (wg. Cochrane, narzędzie RoB2) oceniono jako niejasne (istnieją pewne zastrzeżenia).

#### **Badania w populacji pacjentów z pokrzywką**

Zidentyfikowano łącznie 3 badania RCT:

- 1 badanie porównujące RUPA vs CET (Dakhale 2014 [10]);
- 1 badanie porównujące RUPA vs LEVO (Kolasani 2013 [11]);
- 1 badanie porównujące RUPA vs DES (Maiti 2011 [12]).

Nie zidentyfikowano badań dla porównania RUPA vs LORA.

Porównanie RUPA vs CET oparto o wyniki podwójnie zaślepionego badania przeprowadzonego w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną. W badaniu uczestniczyło 70 pacjentów a okres obserwacji wynosił 6 tygodni. Dla porównania RUPA vs LEVO odnaleziono pojedynczo zaślepione, jednoośrodkowe badanie RCT, przeprowadzone w populacji pacjentów w wieku 12–60 lat z aktywną postacią przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Do badania włączono 70 pacjentów, okres obserwacji wynosił 4 tygodnie. Z kolei porównanie RUPA vs DES oparto o wyniki randomizowanego badania otwartej próby, przeprowadzonego w układzie grup równoległych, uwzględniającego pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Zgodnie z kryteriami włączenia do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 12–60 lat. Badanie zostało przeprowadzone

w jednym ośrodku w Indiach. Liczebność próby wynosiła 56 pacjentów, a okres obserwacji wynosił 4 tyg. Ryzyko błędu systematycznego wg narzędzia Cochrane (RoB2) we wszystkich trzech badaniach oceniono jako wysokie.

Ponadto odnaleziono 1 badanie przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, oceniające skuteczność terapii RUPA i LEVO w populacji pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną. W badaniu uwzględniono wyniki 20 pacjentów leczonych w Rosji oraz Wielkiej Brytanii zgodnie z obowiązującymi lokalnymi wytycznymi praktyki klinicznej. Wiarygodność badania została oceniona na 3 z 8 możliwych punktów w skali NICE.

## ■ Wyniki analizy skuteczności

### ANN

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że w terapii ANN **RUPA charakteryzuje się zbliżoną skutecznością w stosunku do analizowanych komparatorów**, niezależnie od rodzaju choroby, zarówno wśród pacjentów z sezonowym, przewlekłym oraz całorocznym ANN w tym:

- **Dla porównania RUPA vs CET** w odniesieniu do:
  - Redukcji nasilenia objawów ogółem (nosowych i nienosowych):
    - W 2-tygodniowym okresie obserwacji: MD = 0,00 [-0,10; 0,10] (T7SS-24h);
    - W 4-tygodniowym okresie obserwacji: MD = -0,28 [-1,24; 0,68] (T5SS-12h ocena rano) i MD = -0,35 [-1,38; 0,68] (T5SS-12h ocena wieczorem);
    - W 12-tygodniowym okresie obserwacji: MD = -0,50 [-1,24; 0,24] (T6SS-ocena chwilowa) i MD = -0,21 [-0,88; 0,46] (T6SS-12h);
  - Redukcji nasilenia objawów nosowych ogółem:
    - W 4-tygodniowym okresie obserwacji: MD = -0,09 [-0,92; 0,74] (T4NSS-12 ocena rano) i MD = -0,11 [-1,00; 0,78] (T4NSS-12 ocena wieczorem)
  - Ogólnej odpowiedzi na leczenie:
    - W 2-tygodniowym okresie obserwacji: RR = 1,01 [0,87; 1,17] (w ocenie pacjenta) i RR = 1,04 [0,94; 1,15] (w ocenie lekarza);
    - W 12-tygodniowym okresie obserwacji: RR = 1,08 [0,93; 1,24] (w ocenie pacjenta) i RR = 0,87 [0,73; 1,03] (w ocenie lekarza);
  - Jakości życia wg kwestionariusza RQLQ w 12-tygodniowym okresie obserwacji;
- **Dla porównania RUPA vs LORA** w odniesieniu do:
  - Redukcji nasilenia objawów ogółem (nosowych i nienosowych):
    - W 2-tygodniowym okresie obserwacji: MD = -0,03 (różnica nieistotna wg autorów publikacji);
    - W 4-tygodniowym okresie obserwacji: MD = -0,06 [-0,73; 0,61] (T5SS-24h);
  - Redukcji nasilenia objawów nosowych:
    - W 4-tygodniowym okresie obserwacji: MD = -0,02 [-0,60; 0,56] (T4NSS-24h);
  - Ogólnej odpowiedzi na leczenie:
    - W 4-tygodniowym okresie obserwacji: RR = 0,99 [0,93; 1,05];
- **Dla porównania RUPA vs LEVO** w 4-tygodniowym okresie obserwacji odniesieniu do:
  - Redukcji objawów nosowych ogółem: MD = -0,35 [-1,14; 0,44] (T4NSS-24h);
  - Redukcji objawów ocznych ogółem: MD = -0,37 [-0,80; 0,06] (TOSS-24h);

- Ogólnej odpowiedzi na leczenie: RR = 1,15 [0,83; 1,60];
- Częstości stosowania terapii ratunkowej w postaci irygacji solą fizjologiczną: MD = -0,52 [-2,08; 1,04] lub leczenia pseudoefedryną MD = -0,49 [-1,02; 0,04];
- **Dla porównania RUPA vs DES** w 4-tygodniowym okresie obserwacji w odniesieniu do:
  - Redukcji nasilenia objawów nosowych i nienosowych ogółem: MD = 0,34 [-0,65; 1,33] (T7SS-12h) i MD = 0,11 [-0,90; 1,12] (T7SS-ocena chwilowa);
  - Redukcji nasilenia objawów nosowych ogółem: MD = 0,21 [-0,40; 0,82] (T4NSS-12h) i MD = 0,05 [-0,57; 0,67] (T4NSS-ocena chwilowa);
  - Redukcji nasilenia objawów nienosowych: MD = 0,13 [-0,30; 0,56] (TOSS-12h) i MD = 0,05 [-0,41; 0,51] (TOSS-ocena chwilowa).

Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść RUPA dla pojedynczych punktów końcowych, w tym m.in.:

- Dla porównania RUPA vs LORA w odniesieniu do:
  - Redukcji nasilenia objawów ANN ogółem w ocenie klinicystów w 2-tygodniowym okresie obserwacji: -0,09 (p = 0,04);
  - Redukcji maksymalnego nasilenia kichania (p < 0,01) oraz kichania i świądu nosa w ocenie lekarza (p = 0,01) w 2-tygodniowym okresie obserwacji;
- Dla porównania RUPA vs LEVO w odniesieniu do redukcji nasilenia kichania w 2-tygodniowym okresie obserwacji MD = -0,25 [-0,49; -0,01] (p = 0,03).

### **Pokrzywka**

W populacji pacjentów z przewlekłą pokrzywką wyniki analizy klinicznej wskazują na **istotnie większy efekt terapeutyczny w porównaniu z komparatorami**, w tym:

- **Dla porównania RUPA vs CET** w 6-tygodniowym okresie obserwacji odniesieniu do:
  - Zmniejszenia ogólnej aktywności pokrzywki: MD = -1,20 [-2,08; -0,32] (p < 0,01);
  - Redukcji liczby bąbli pokrzywkowych: MD = -0,59 [-1,13; -0,05] (p < 0,05);
  - Redukcji nasilenia świądu: MD = -0,61 [-1,10; -0,12] (p < 0,05);
  - Redukcji nasilenia rumienia: MD = -0,56 [-1,00; -0,12] (p < 0,05);
  - Redukcji wielkości bąbli pokrzywkowych: MD = -0,52 [-0,95; -0,09] (p < 0,05);
  - Zmniejszenia liczby eozynofili: MD = -1,20 [-2,13; -0,27] (p < 0,05);
- **Dla porównania RUPA vs LEVO** w 4-tygodniowym okresie obserwacji w odniesieniu do:
  - Odsetka pacjentów z poprawą wskaźnika aktywności choroby: RR = 1,46 [1,05; 2,02]; NNT = 4 [3; 17];
  - Zmniejszenia ogólnej aktywności pokrzywki: -28,2% vs -15,4% (p = 0,02);
  - Redukcji liczby bąbli pokrzywkowych -19,3% vs -4,3% (p = 0,01);
  - Ogólnej odpowiedzi na leczenie: MD = 0,85 [0,24; 1,46] (p = 0,009);
  - Poprawy jakości życia wg kwestionariusza AEQLQ (p = 0,006);
  - Odsetka pacjentów z istotną poprawą jakości życia: RR = 3,23 [1,52; 6,87]; NNT = 3 [2; 5];
  - Redukcji poziomu eozynofili: MD = -0,89 [-1,53; -0,25] (p = 0,027) w pomiarze różnicowym i MD = -72,30 [-129,40; -15,20] (p = 0,036) dla całkowitej liczby eozynofili;
  - Zmniejszenia stężenia IgE [IU/ml]: MD = -41,90 [-72,39; -11,41] (p = 0,024);
- **Dla porównania RUPA vs DES** w 4-tygodniowym okresie obserwacji w odniesieniu do:
  - Zmniejszenia ogólnej aktywności pokrzywki: MD = -1,09 [-2,13; -0,05] (p < 0,001);

- Poprawy jakości życia wg kwestionariusza AEQLQ: MD = -1,87 [-3,15; -0,59] ( $p = 0,007$ );
- Redukcji poziomu eozynofili: MD = -0,80 [-1,56; -0,04] ( $p = 0,019$ ) w pomiarze różnicowym i dla całkowitej liczby eozynofili ( $p < 0,001$ );
- Zmniejszenia stężenia IgE [IU/ml]: ( $p = 0,004$ ).

Z uwagi na zidentyfikowane ograniczenia metodologiczne uwzględnionych badań, wyniki w populacji z pokrzywką należy traktować z ostrożnością. Uzasadnionym wydaje się być przyjęcie podejścia konserwatywnego i wnioskowanie o co najmniej porównywalnej skuteczności RUPA względem komparatorów.

Wyniki odnalezionego badania porównującego RUPA vs LEVO przeprowadzonego w rzeczywistej praktyce klinicznej pokrywają się z wynikami badania eksperymentalnego.

## ■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

### ANN

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że zarówno RUPA jak i komparatory, tj. CET, LORA, LEVO i DES są dobrze tolerowane w populacji pacjentów z ANN. Częstości zdarzeń niepożądanych ogółem nie różniły się w sposób istotny pomiędzy interwencjami. Wyniki poszczególnych porównań wyniły:

- **Dla RUPA vs CET:** RR = 1,00 [0,69; 1,47] w 12-tygodniowym okresie obserwacji
- **Dla RUPA vs LORA:** RR = 1,09 [0,85; 1,40] w 2-tygodniowym okresie obserwacji
- **Dla RUPA vs LEVO:** RR = 0,42 [0,17; 1,01] w 2-tygodniowym okresie obserwacji i RR = 1,06 [0,89; 1,28] w 4-tygodniowym okresie obserwacji;
- **Dla RUPA vs DES:** RR = 1,06 [0,77; 1,46] w 4-tygodniowym okresie obserwacji.

Ciężkie zdarzenia niepożądane nie występowały, bądź występowały u pojedynczych pacjentów. Zdarzenia niepożądane stanowiły przyczynę utraty z badania wyłącznie u nieznanego odsetka pacjentów, a różnice pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami nie były istotne statystycznie. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały senność, zmęczenie oraz ból głowy. Dla większości porównań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do szczegółowych zdarzeń niepożądanych. Jedynie dla porównania RUPA z LORA wyniki jednego badania wskazują na znamienne częstsze występowanie senności (RR = 14,39 [0,84; 247,35]; NNH=10 [5; 40];  $p < 0,05$ ) w grupie leczonej RUPA względem LORA.

### Pokrzywka

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że zarówno RUPA jak i komparatory, tj. CET, LEVO i DES są dobrze tolerowane w populacji pacjentów z pokrzywką. Częstości zdarzeń niepożądanych ogółem nie różniły się w sposób istotny pomiędzy interwencjami. Wyniki poszczególnych porównań wyniły:

- **Dla RUPA vs CET:** RR = 0,55 [0,25; 1,21] w 6-tygodniowym okresie obserwacji;
- **Dla RUPA vs LEVO:** RR = 0,81 [0,32; 2,01] w 4-tygodniowym okresie obserwacji;
- **Dla RUPA vs DES:** RR = 0,60 [0,16; 2,27] w 4-tygodniowym okresie obserwacji.

Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądającym była senność, występująca z porównywalną częstością wśród pacjentów leczonych RUPA, CET czy LEVO. Niemniej pacjenci leczeni RUPA raportowali mniejsze nasilenie sedacji w skali VAS w porównaniu z pacjentami leczonymi CET ( $p < 0,01$ ).

## ■ Wnioski końcowe

Zarówno ANN, jak i pokrzywka stanowią choroby niezagrażające życiu. Mają one jednak niebagatelny wpływ na funkcjonowanie pacjentów, przez co w znaczący sposób obniżają jakość ich życia. RUPA stanowi lek o udowodnionej skuteczności w zakresie redukcji nasilenia głównych objawów ANN i zmniejszenia aktywności pokrzywki, ponadto cechuje ją korzystny profil bezpieczeństwa. Wyniki analizy klinicznej wskazują, że leczenie pacjentów z ANN z wykorzystaniem RUPA przyczynia się do uzyskania porównywalnych efektów terapeutyczny z innymi lekami przeciwhistaminowymi II generacji (LPH-II) tj. CET, LORA, LEVO i DES. Z kolei u pacjentów z pokrzywką terapia RUPA może wiązać się z większym efektem terapeutycznym w zakresie kontroli aktywności choroby w porównaniu z CET, LEVO oraz DES. Niemniej z uwagi, iż wspomniane wnioski opierają się o wyniki badań o niskiej wiarygodności, należy je traktować z ostrożnością. Zakładając konserwatywne podejście w populacji pacjentów z pokrzywką wnioskuje się, że RUPA cechuje się co najmniej porównywalną skutecznością z pozostałymi ocenianymi lekami tj. CET, LEVO i DES.

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa rupatadyny (RUPA) w terapii alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, określanego również jako alergiczny nieżyt nosa (ANN, ang. *allergic rhinitis*) i/lub pokrzywki u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12. roku życia.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [13, 14].

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań; Tabela 1). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego.

**Tabela 1.**  
**Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy**

Populacja (P)
Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką.
Interwencja (I)
RUPA w dawce 10 mg OD – stosowana zgodnie z ChPL
Komparatory (C)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Loratadyna (LORA) – w dawce 10 mg OD;</li> <li>• Desloratadyna (DES) – w dawce 5 mg OD;</li> <li>• Cetyryzyna (CET) – w dawce 10 mg raz OD;</li> <li>• Lewocetyryzyna (LEVO) – w dawce 5 mg OD</li> </ul>

### Punkty końcowe (O)

#### Skuteczność:

- Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa:
  - zmiana ogólnego wskaźnika objawów nosowych i nienosowych;
  - zmiana nasilenia objawów nosowych (ogółem i ocena poszczególnych objawów);
  - zmiana nasilenia objawów nienosowych (ogółem i ocena poszczególnych objawów);
  - ogólna odpowiedź na leczenie;
  - jakość życia;
  - terapia ratunkowa;
  - poziom eozynofili i stężenie IgE w surowicy.
- Pokrzywka
  - zmiana aktywności choroby (m.in. nasilenie świądu, liczba/wielkość bąbli pokrzywkowych) w oparciu o różne skale i wskaźniki zdefiniowane w badaniu (ogółem i ocena poszczególnych objawów);
  - ogólna odpowiedź na leczenie;
  - jakość życia;
  - terapia ratunkowa;
  - poziom eozynofili i stężenie IgE w surowicy.

#### Bezpieczeństwo:

- zdarzenia niepożądane ogółem, w tym: ciężkie, prowadzące do utraty z badania i związane z leczeniem,
- szczegółowe zdarzenia niepożądane.

### Metodyka badań (S)

- badania RCT
- przeglądy systematyczne
- badania przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD)



## 2. Metodyka analizy klinicznej

### 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych.

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

#### 2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

##### Populacja

- Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat z ANN i/lub pokrzywką.

##### Interwencja

- Rupatadyna (RUPA) w dawce 10 mg raz na dobę (OD).

Schemat dawkowania zgodny ze schematem opisanym w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL).

##### Komparatory

- Loratadyna (LORA) – w dawce 10 mg OD;
- Desloratadyna (DES) – w dawce 5 mg OD;

- Cetyryzyna (CET) – w dawce 10 mg raz OD;
- Lewocetyryzyna (LEVO) – w dawce 5 mg OD

Schematy dawkowania poszczególnych leków zgodne ze schematami opisanym w odpowiednich ChPL.

## **Punkty końcowe**

### **Skuteczność:**

- ANN:
  - zmiana ogólnego wskaźnika objawów nosowych i nienosowych;
  - zmiana nasilenia objawów nosowych (ogółem i ocena poszczególnych objawów);
  - zmiana nasilenia objawów nienosowych (ogółem i ocena poszczególnych objawów);
  - ogólna odpowiedź na leczenie;
  - jakość życia;
  - terapia ratunkowa;
  - poziom eozynofili i stężenie IgE w surowicy.
- Pokrzywka
  - zmiana aktywności choroby (m.in. nasilenie świądu, liczba/wielkość bąbli pokrzywkowych) w oparciu o skale i wskaźniki zdefiniowane w badaniu (ogółem i ocena poszczególnych objawów);
  - ogólna odpowiedź na leczenie;
  - jakość życia;
  - terapia ratunkowa;
  - poziom eozynofili i stężenie IgE w surowicy.

### **Bezpieczeństwo:**

- zdarzenia niepożądane ogółem, w tym: ciężkie, prowadzące do utraty z badania i związane z leczeniem,
- szczegółowe zdarzenia niepożądane.

## **Metodyka**

- Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez, bezpośrednio porównujące RUPA względem komparatorów;
- Badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo RUPA względem komparatorów w codziennej praktyce klinicznej (dane typu *real world data*, RWD);
- Przeglądy systematyczne odnoszące się do ocenianej interwencji, uwzględniające badania porównujące interwencję z komparatorem.

### 2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

- Prace opublikowane w języku innym niż polski lub angielski;
- Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo jednorazowego podania leku.

## 2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

### 2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji, komparatorów oraz populacji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do metodyki, co pozwoliło uzyskać strategię obejmującą wszystkie rodzaje badań, w tym przeglądy systematyczne oraz badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej. Wyszukiwania nie zawężano także do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (■). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie A.1.

### 2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [13]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,

- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych oraz systematycznych opracowań wtórnych:

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Library)
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- Google Scholar;
- strony raportujące wyniki badań klinicznych (FDA, EMA),
- strony towarzystw naukowych zajmujących się tematyką ANN/pokrzywki: *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI), *American Academy of Allergy Asthma & Immunology* (AAAAI).

Ostatniego pełnego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano: 8 września 2020 r., a przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzono w dniu: 7 grudnia 2020 r. Wyniki wyszukiwania w bazach danych, stronach internetowych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie A.1.

## 2.4. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (■■■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z analityków. Następnie na podstawie analizy pełnych tekstów tych samych dwóch analityków decydowało o ostatecznym włączeniu badania do analizy. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (■■■■).

## 2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

### 2.5.1. Badania pierwotne

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias version 2) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration (<https://training.cochrane.org/handbook/current>). Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,

- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [15]. Formularz przedstawiono w Aneksie G.2.

Wiarygodność badań RWD została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE) [16]. Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktację w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz przedstawiono w Aneksie G.3.

Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (██████), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność grup, płeć, wiek, nasilenie objawów chorobowych),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania, lokalizacja, sponsor).

Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badania zaprezentowano w H.1.

### 2.5.2. Opracowania wtórne

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR II [17]. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneksie G.4.

## 2.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał jeden analityk (■) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Aneks H.2, H.3). Kontrola ekstrakcji i obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (■).

## 2.7. Analiza statystyczna

W przypadku punktów końcowych ciągłych wyniki uzyskane w grupie interwencji i komparatora przedstawiano w postaci średnich zmian względem wartości wyjściowych, przedstawiano ponadto wartości końcowe oraz początkowe uzyskane w poszczególnych grupach. Dla porównania interwencji względem komparatora w pierwszej kolejności podawano wyniki z badania (podane przez autorów) w postaci średniej różnicy (MD) wraz z miarą rozrzutu. W przypadku braku wyniku dla porównania interwencji i komparatora dokonywano własnych obliczeń. W pierwszej kolejności przedstawiano wyniki porównania w oparciu o średnie zmiany względem wartości wyjściowych. W przypadku braku możliwości porównania zmian względem *baseline*, porównanie dokonywano w oparciu o uzyskane w grupie interwencji i grupie komparatora średnie wartości końcowe (pod warunkiem braku istotnych różnic w odniesieniu do wyników uzyskanych w *baseline*). Wyniki przedstawiano w postaci różnicy średnich wartości ocenianych parametrów (MD).

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

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

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel (Office 365),

- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0),
- Program do odczytywania danych z wykresów (CurveSnap v. 1.1).

### 3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

#### 3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku pierwotnego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 4460 pozycji bibliograficznych. Po eliminacji duplikatów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów. Do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 76 pozycji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 11 badań RCT opisanych w 12 publikacjach (Tabela 2), w tym:

- 8 badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów z ANN:
  - 3 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RUPA vs CET;
  - 2 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RUPA vs LORA;
  - 2 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RUPA vs LEVO;
  - 1 badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RUPA vs DES;
- 3 badania kliniczne przeprowadzone w populacji pacjentów z pokrzywką:
  - 1 badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RUPA vs CET;
  - 1 badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RUPA vs LEVO;
  - 1 badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RUPA vs DES.

Odnaleziono również 1 badanie przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (typu RWD) spełniające kryteria włączenia opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego (Minkina 2017). Ponadto do analizy włączono 6 przeglądów systematycznych. Nie odnaleziono natomiast badań porównujących RUPA względem LORA w populacji pacjentów z pokrzywką.

Dnia 7. grudnia 2020 roku przeprowadzono doszukanie aktualizacyjne, w wyniku którego odnaleziono 1 przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia do analizy.

Proces selekcji badań przedstawiono na diagramie PRISMA (Rysunek 1).

**Tabela 2.**  
Dostępne dowody naukowe

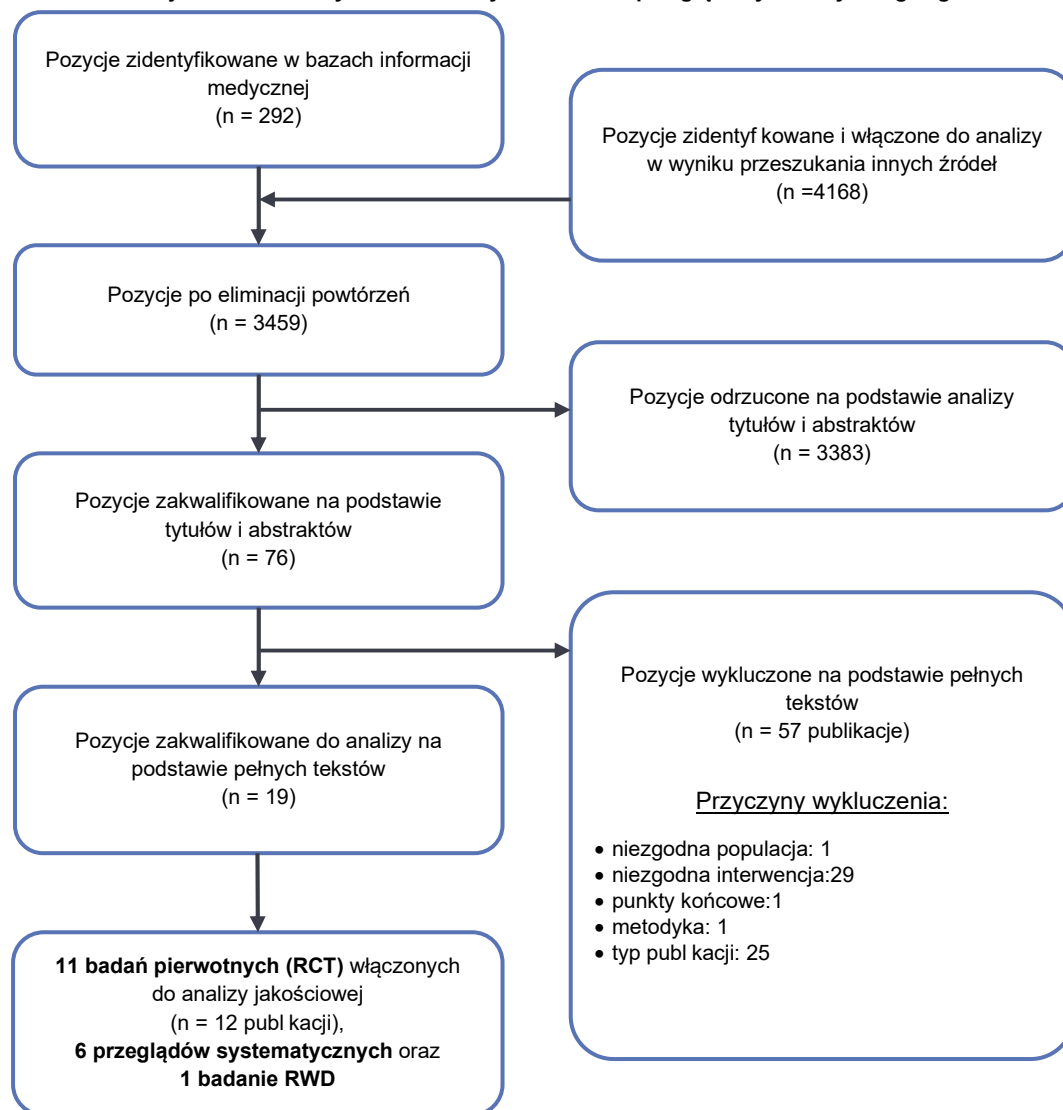
Porównanie	Badanie [Ref.]	Typ badania	Populacja	OI [tyg.]
<b>Alergiczny nieżyt nosa</b>				
RUPA vs CET	Fantin 2008 [1]	RCT	PAR >12 r.ż.	12 tyg.
	Marmouz 2011 [3, 4]	RCT	PER ≥18 r.ż.	4 tyg.
	Martinez-Cocera 2005 [2]	RCT	SAR ≥12 r.ż.	2 tyg.
RUPA vs LORA	Kowalski 2009 [5]	RCT	PER ≥18 r.ż.	4 tyg.
	Saint-Martin 2004 [6]	RCT	SAR ≥12 r.ż.	2 tyg.



Porównanie	Badanie [Ref.]	Typ badania	Populacja	OI [tyg.]
RUPA vs LEVO	Reddy 2018 [7]	RCT	ANN 15–45 lat	2 tyg.
	Hanprasertpong 2016 [8]	RCT	PAR ≥18 r.ż.	4 tyg.
RUPA vs DES	Lukat 2013 [9]	RCT	SAR >12 r.ż.	4 tyg.
<b>Pokrzywka</b>				
RUPA vs CET	Dakhale 2014 [10]	RCT	CSU ≥18 r.ż.	6 tyg.
RUPA vs DES	Kolasani 2013 [11]	RCT	CIU 12–60 lat	4 tyg.
RUPA vs LEVO	Maiti 2011 [12]	RCT	CIU 12–60 lat	4 tyg.
	Minkina 2017 [18]	RWD	CSU ≥18 r.ż.	bd

PAR – przewlekły ANN; PER – całoroczny ANN; SAR – sezonowy ANN; CSU – przewlekła pokrzywka spontaniczna; CIU – przewlekła pokrzywka idiopatyczna

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA**



Schemat selekcji aktualny na dzień 8 września 2020 r. W ramach przeszukania aktualizacyjnego z dnia 7 grudnia 2020 r. odnaleziono dodatkowy przegląd systematyczny, który włączono do analizy. **Finalnie w analizie uwzględniono 20 publikacji.**

## 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy

### 4.1. Badania w populacji pacjentów z ANN

#### 4.1.1. Badania porównujące RUPA vs CET

Zidentyfikowano 3 badania RCT ukierunkowane na ocenę skuteczności RUPA i CET w populacji pacjentów z ANN. Wszystkie prace zaprojektowano w charakterze randomizowanych, podwójnie zaślepionych, wielośrodkowych prób klinicznych, przeprowadzonych w schemacie grup równoległych. W badaniach Fantin 2008 oraz Martinez-Cocera 2005 sekwencja randomizacji została wygenerowana komputerowo, zaś w badaniu Marmouz 2011 nie podano opisu metody randomizacji. Informacje zawarte w publikacji Fantin 2008 wskazują na prawidłowe ukrycie kodu alokacji, zaś w pozostałych dwóch badaniach nie podano takich informacji. W pracy Fantin 2008 pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z trzech grup: RUPA 10 mg, CET 10 mg i PLC. Badanie Marmouz 2011 zostało zaprojektowane jako próba czteroramienna, w której pacjentów przydzielono do następujących grup: RUPA 10 mg, RUPA 20 mg, CET 10 mg oraz PLC. Natomiast w badaniu Martinez-Cocera 2005 pacjentów przydzielono do jednego z dwóch ramion – RUPA 10 mg lub CET 10 mg. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie ramiona, w których stosowano interwencje zgodne z kryteriami włączenia, w zarejestrowanych schematach, tj. RUPA 10 mg i CET 10 mg w postaci tabletek przyjmowane raz dziennie. Wszystkie badania przeprowadzono w reżimie podwójnego zaślepienia, we wszystkich zastosowano prawidłową metodę zaślepienia.

Zgodnie z kryteriami włączenia, do badania Fantin 2008 kwalifikowano pacjentów z ANN w wieku powyżej 12 lat z przewlekłym ANN z objawami utrzymującymi się minimum 12 miesięcy. W pracy Martinez-Cocera 2005 uwzględniono chorych w wieku 12–65 lat z sezonowym ANN, którego objawy obserwowane były w okresie minimum 24 miesięcy. W badaniu Marmouz 2011 populację docelową stanowili pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z całorocznym ANN utrzymującym się przez co najmniej 12 miesięcy. Jedynie w badaniu Martinez-Cocera 2005 wprowadzono kryterium odnośnie górnej granicy wieku, która wynosiła 65 lat. W żadnym z badań nie obserwowano znaczących różnic pomiędzy grupami pod względem parametrów wyjściowych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniach była zmiana nasilenia objawów ANN według wskaźnika TSS względem wartości wyjściowych, w ciągu całego okresu obserwacji. Nasilenie objawów oceniane było przez pacjentów, którzy zobowiązani byli do wypełniania przeznaczonych do tego celu dzienników. Badania różniły się jednak definicją punktu końcowego. W badaniu Fantin 2008 ocenie podlegało 6 objawów (4 nosowe i 2 oczne) a pacjenci oceniali symptomy występujące w danej chwili (ocena chwilowa), w pracy Marmouz 2011 oceniano nasilenie 5 objawów (4 nosowych i 1 ocznego) a ocena była wsteczna (obejmująca ostatnie 12 godzin), zaś w badaniu Martinez-Cocera

2005 oceniano aż 7 objawów (4 nosowe, 3 pozanosowe) doświadczanych w ciągu ostatnich 24 godzin. Do pozostałych punktów końcowych ocenianych w badaniach należały między innymi: zmiana nasilenia poszczególnych objawów ANN, ogólna odpowiedź na leczenie, jakość życia (RQOL), odsetek dni, w których wynik dla najcięższych objawów wynosi 0 lub 1 (indeks  $P_{dmax1}/P_{dmax0}$ ), bezpieczeństwo.

W żadnym z badań nie przeprowadzono analizy w pełni zgodnej z intencją leczenia, w pracach Fantin 2008 i Marmouz 2011 analizowano wszystkich zrandomizowanych uczestników, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku, i dla których dostępne były dane dotyczące skuteczności. Dodatkowo analiza bezpieczeństwa w badaniu Marmouz 2011 uwzględniała wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku. W badaniu Martinez-Cocera 2005 w analizie uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku, ponadto przeprowadzono dodatkową analizę *per protocol* (PP). W badaniu Martinez-Cocera 2005 utrata z badania wyniosła 18% (17% w grupie RUPA i 20% w grupie CET), w badaniu Fantin 2008 utracono 11% pacjentów (9% w ramieniu RUPA oraz 14% w ramieniu CET). W obydwu badaniach podano przyczyny utraty w poszczególnych ramionach. Z kolei w badaniu Marmouz 2011, 4,6% pacjentów ogółem nie ukończyło badania, jednak nie podano informacji na temat przyczyny utraty w podziale na poszczególne ramiona.

W badaniach Fantin 2008 i Marmouz 2011 testowano hipotezę wyjściową *superiority* dla porównania aktywnych terapii względem placebo, w badaniu dwuramiennym (Martinez-Cocera 2005) analiza statystyczna zakładała istnienie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (*non-equivalency*), nie podano jednak bardziej szczegółowych informacji umożliwiających ocenę kierunku testowania. Największe badanie pod względem wielkości próby, badanie Fantin 2008, obejmowało łącznie 357 pacjentów, w badaniu Martinez-Cocera 2005 uwzględniono 241 pacjentów, a w badaniu Marmouz 2011 – 131 pacjentów. Okres leczenia wynosił od 2 tygodni w badaniu Martinez-Cocera 2005 do 12 tygodni w badaniu Fantin 2008.

Ryzyko błędu systematycznego (wg Cochrane, narzędzie RoB2) oceniono w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, czyli zmiany nasilenia objawów ANN względem *baseline* (badania Fantin 2008 i Marmouz 2011) lub średniej wartości nasilenia objawów ANN (Martinez-Cocera 2005). Ryzyko oceniono we wszystkich badaniach jako niejasne (istnieją pewne zastrzeżenia). Zastrzeżenia dotyczyły domen: 1. (ryzyko błędu wynikające z braku szczegółowego opisu procesu randomizacji) i 5. (dotyczącej ryzyka błędu przy selekcji raportowanego wyniku).

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Aneks C; Aneks D).

**Tabela 3.**  
**Podsumowanie oceny wiarygodności badań porównujących RUPA vs CET w populacji pacjentów z ANN**

Akronim badania	Ryzyko oceny badań					Podsumowanie
	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	
<b>RUPA vs CET</b>						
<b>Fantin 2008</b>	PZ	N	N	N	PZ	<b>PZ</b>
<b>Marmouz 2011</b>	PZ	N	N	N	PZ	<b>PZ</b>
<b>Martinez- Cocera 2005</b>	PZ	N	N	N	PZ	<b>PZ</b>

**W** – wysokie; **N** – niskie; **PZ** – pewne zastrzeżenia, brak możliwości oceny;

Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji;

Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;

Domena 3: Kompletność danych;

Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego;

Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

**Tabela 4.**  
**Charakterystyka badań klinicznych porównujących RUPA vs CET w populacji pacjentów z ANN**

Obszar	Fantin 2008		Marmouz 2011		Martinez-Cocera 2005	
	RUPA	CET	RUPA	CET	RUPA	CET
<b>Metodyka</b>	RCT, podwójne zaślepienie		RCT, podwójne zaślepienie		RCT, podwójne zaślepienie	
<b>Populacja</b>	>12 lat, PAR min. 12 mies. z T6SS min 45 pkt		≥18 lat, PAR min. 12 mies., z T4NSS min. 5 pkt		12–65 lat SAR, min. 24 mies., z T4NSS min. 5 pkt	
<b>Liczebność populacji</b>	183	174	65	66	124	117
<b>Średni wiek [lata]</b>	28,58	29,18	31,4	32,2	31,3	30,6
<b>% mężczyzn</b>	32	42	27	41	47	51
<b>Nasilenie objawów [średnia]</b>	T6SS-chwilowa:		T5SS-12h:		T7SS-24h	
	8,72	8,20	8,75	8,39	1,6	1,4
<b>Okres obserwacji [tyg.]</b>	12		4		2	

#### 4.1.2. Badania porównujące RUPA vs LORA

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono 2 wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badania randomizowane, przeprowadzone w Europie, porównujące RUPA vs LORA w populacji pacjentów z ANN. W pracy Kowalski 2009 kryteria włączenia do badania spełniali pacjenci z całorocznym ANN w wieku 12–65 lat, u których objawy występowały co najmniej od roku, zaś do badania Saint-Martin 2004 kwalifikowano pacjentów z sezonowym ANN w wieku 18–65 lat, u których objawy występowały od minimum 2 lat. Do obydwu badań włączano pacjentów w ostrym stadium choroby tj. z nasileniem objawów nosowych ≥5 punktów według wskaźnika T4NSS.

W pracy Kowalski 2009 sekwencję randomizacyjną wygenerowano komputerowo, zaś w badaniu Saint-Martin 2004 nie opisano metody randomizacji. W pracy Saint-Martin 2004 pacjenci w wyniku randomizacji przeprowadzonej w stosunku 1:1:1 (schemat grup równoległych) zostali przydzieleni do jednego z trzech ramion – RUPA 10 mg, RUPA 20 mg lub LORA 10 mg. Z kolei badanie Kowalski 2009 zostało zaprojektowane jako czteroramienne, uwzględniające następujące grupy:

RUPA 10 mg, RUPA 20 mg, LORA 10 mg oraz PLC. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie ramiona, w których stosowano ocenianą interwencję i komparator zgodny z kryteriami włączenia do analizy, stosowane w zarejestrowanych schematach, tj. RUPA 10 mg OD i LORA 10 mg OD. W obydwu pracach brak jest informacji na temat ukrycia kodu alokacji. Badania opisano jako podwójnie zaślepienie, jednak tylko w badaniu Kowalski 2009 autorzy opisują sposób zapewnienia zaślepienia (zastosowano identycznie wyglądające tabletki).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu Kowalski 2009 był indeks  $P_{dmax1}$ , zdefiniowany jako odsetek dni w trakcie badania, w których ocena nasilenia najcięższego objawu ANN wynosiła 1. W badaniu Saint-Martin 2004 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła średnia subiektywnych ocen nasilenia 7 objawów ANN z całego okresu obserwacji – każdorazowo ocena nasilenia objawów dotyczyła okresu ostatnich 24 godziny (T7SS-24h). Jako drugorzędowe punkty końcowe w badaniu Kowalski 2009 oceniano między innymi: średnią subiektywnych ocen nasilenia 5 objawów ANN (T5SS-24h), średnią subiektywnych ocen nasilenia objawów nosowych ANN (T4NSS-12h). W pracy Saint-Martin 2004 przedstawiono wyniki maksymalnych wartości nasilenia poszczególnych objawów oraz wyniku ogólnego uwzględniającego wszystkie oceniane objawy, jak również kliniczną ocenę nasilenia objawów, ponadto deklorowano ocenę  $P_{dmax0}$ ,  $P_{dmax1}$  (wyników nie przedstawiono w publikacji). W obu badaniach oceniano ponadto nasilenie poszczególnych objawów ANN, ogólną odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo.

Łącznie badanie Kowalski 2009 obejmowało 143 pacjentów (w uwzględnionych w analizie grupach), w pracy Saint-Martin 2004, w ramionach RUPA 10 mg i LORA, uczestniczyło łącznie 228 chorych. Okres obserwacji wynosił 2 tygodnie w badaniu Saint-Martin 2004 oraz 4 tygodnie w badaniu Kowalski 2009. Z badania Kowalski 2009 utracono 11% pacjentów leczonych RUPA oraz 4% pacjentów leczonych LEVO. Autorzy nie podają przyczyn utraty z badania. W pracy Saint-Martin 2004 utracono 14% pacjentów leczonych RUPA, zaś wśród pacjentów leczonych LORA odsetek pacjentów utraconych wyniósł 16%.

W obydwu badaniach testowano hipotezę wyjściową *superiority*, przy czym w badaniu Kowalski 2009 zakładano wykazanie przewagi aktywnych interwencji (RUPA) względem PLC, natomiast w pracy Saint-Martin 2004 również przewagi pomiędzy poszczególnymi aktywnymi interwencjami. W badaniu Saint-Martin 2004 przeprowadzono analizę zgodną z intencją leczenia (ITT) oraz dodatkową analizę zgodną z protokołem (PP). W pracy Kowalski 2009 przeprowadzono analizę zgodną ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), obejmującą wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę leku (Tabela 6).

Ryzyko błędu systematycznego (wg Cochrane) w badaniach Kowalski 2009 oraz Saint-Martin 2004 oceniono jako niejasne, zastrzeżenia co do wiarygodności próby klinicznej stwierdzono w przypadku domeny 1. (brak opisu ukrycia kodu alokacji), w domenie 2. (brak szczegółowego opisu zaślepienia), oraz domenie 5. (brak możliwości oceny z uwagi na brak dostępu do protokołu badania) (Tabela 5).

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Aneks C; Aneks D)

**Tabela 5.**  
Podsumowanie oceny wiarygodności badań porównujących RUPA vs LORA w populacji pacjentów z ANN

Akronim badania	Ryzyko oceny badań					Podsumowanie
	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	
<b>RUPA vs LORA</b>						
<b>Kowalski 2009</b>	PZ	N	N	N	PZ	<b>PZ</b>
<b>Saint-Martin 2004</b>	PZ	N	N	N	PZ	<b>PZ</b>

**W** – wysokie; **N** – niskie; **PZ** – pewne zastrzeżenia, brak możliwości oceny;

Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji;

Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;

Domena 3: Kompletność danych;

Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego;

Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

**Tabela 6.**  
Charakterystyka badań klinicznych porównujących RUPA vs LORA w populacji pacjentów z ANN

Obszar	Kowalski 2009		Saint-Martin 2004	
	RUPA	LORA	RUPA	LORA
<b>Metodyka</b>	RCT, podwójne zaślepienie		RCT, podwójne zaślepienie	
<b>Populacja</b>	18–65 lat, PAR, T4NSS min. 5 pkt, ANN min. 12 mies.		12–65 lat, SAR z T4NSS min. 5 pkt, ANN min. 24 mies.	
<b>Liczebność populacji</b>	73	70	112	116
<b>Średni wiek [lata]</b>	33,3	29,6	33,1	32,0
<b>% mężczyzn</b>	41	51	52	56
<b>Nasilenie objawów [średnia]</b>	T5SS-24h		T7SS-24h	
	7,89	7,93	1,62	1,66
<b>Okres obserwacji [tyg.]</b>	4		2	

#### 4.1.3. Badania porównujące RUPA vs LEVO

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono 2 badania RCT porównujące RUPA względem LEVO. Reddy 2018 to jednośrodkowe badanie otwartej próby przeprowadzone w Indiach. Badanie Hanprasertpong 2016 zostało zaprojektowane jako pojedynczo zaślepiena próba kliniczna, w której zaślepieniu podlegali badacze. Badanie zostało przeprowadzone w Tajlandii, jednak nie podano informacji na temat liczby ośrodków.

Do badania Reddy 2018 kwalifikowano osoby w wieku 15–45 lat z objawami typowymi dla ANN, które trwały dłużej niż 1 mies. Z kolei do badania Hanprasertpong 2016 kwalifikowano pacjentów w wieku 18–60 lat z przewlekłym ANN zdiagnozowanym zgodnie z wytycznymi ARIA, z objawami trwającymi od minimum 12 miesięcy, w tym z nasileniem objawów nosowych według wskaźnika T4NSS  $\geq 6$  pkt. Badanie poprzedzone było trwającym 1 tydzień okresem *run-in*, w trakcie którego pacjenci musieli

odstawić wszystkie zażywane leki na alergię oraz zapisywać występowanie objawów chorobowych w ciągu ostatnich 24 godzin, przez 7 dni.

Badanie Hanprasertpong 2016 zostało zaprojektowane jako dwuramienne, porównujące RUPA 10 mg OD z LEVO 5 mg OD. Zaś w badaniu Reddy 2018 pacjentów przydzielono do trzech ramion, w których stosowano RUPA 10 mg OD, LEVO 5 mg OD lub mometazon (ramię nie uwzględnione w niniejszej analizie). Okres obserwacji wynosił 2 tygodnie w badaniu Redy 2018 oraz 4 tyg. w badaniu Hanprasertpong 2016. W pracy Hanprasertpong 2016 dozwolone było stosowanie kointerwencji w postaci pseudoefedryny 60 mg i roztworu soli fizjologicznej do irygacji w ramach terapii ratunkowej w razie wystąpienia niedrożności nosa i nietolerowanego wycieku z nosa. Leczenie ratunkowe nie było dozwolone na 24 godziny przed wizytą kontrolną.

W badaniu Reddy 2018 do każdego z ramion przydzielono 25 pacjentów zaś w badaniu Hanprasertpong 2016 wielkość próby liczyła 59 i 64 pacjentów odpowiednio w ramionach RUPA i LEVO. W badaniu Reddy 2018 nie podano informacji na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji, jak również na temat metody analizy uzyskanych wyników. Autorzy nie podają również charakterystyk wyjściowych pacjentów. W badaniu Hanprasertpong 2016 utrata z badania znacznie różniła się między grupami, 14% pacjentów przydzielonych do ramienia RUPA nie ukończyło badania, z kolei w grupie LEVO odsetek ten wynosił 4,5%. Dwóch pacjentów leczonych RUPA zostało wykluczonych z badania z przyczyn, które potencjalnie mogły mieć wpływ na jego wyniki. Jeden pacjent został wycofany z powodu poważnej niedrożności nosa co uniemożliwiło przeprowadzenie testu na drożność nosa (PNIF), zaś drugi pacjent sam zrezygnował z udziału w badaniu z powodu infekcji górnych dróg oddechowych. Autorzy zastosowali metodę imputacji danych utraconych LOCF, zaś uzyskane wyniki analizowali zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) tzn. uwzględniono wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku oraz uczestniczyli w minimum 2 wizytach.

Jedynie w badaniu Hanprasertpong 2016 autorzy podali informację na temat testowanej hipotezy wyjściowej, badanie było ukierunkowane na wykazanie zarówno braku różnic (*non-inferiority*) jak i przewagi (*superiority*) pomiędzy interwencjami.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu Hanprasertpong 2016 była zmiana średniego wyniku oceny nasilenia objawów nosowych (T4NSS), zaś w badaniu Reddy 2018 nie zdefiniowano, który z ocenianych punktów końcowych był pierwszorzędowy. W badaniu tym oceniano m.in.: stan zatok przynosowych na podstawie badania RTG, ocena nieprawidłowości w jamie nosa w badaniu rynoskopowym, zmianę nasilenia objawów ANN, liczbę eozynofili i stężenie IgE w surowicy oraz bezpieczeństwo. Z kolei w pracy Hanprasertpong 2016 analizowano zmianę średniego wyniku oceny nasilenia objawów ocznych, drożność nosa, cytologię nosa, odpowiedź na leczenie, odsetek pacjentów stosujących terapię ratunkową oraz bezpieczeństwo (Tabela 8).

Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego w obu badaniach była wysoka. W badaniu Reddy 2018 ryzyko błędu zostało uznane za wysokie w domenach 2., 3. oraz 4. narzędzia Cochrane (RoB2)

przede wszystkim ze względu na brak zaślepienia, brak informacji na temat brakujących danych o wynikach. W pozostałych domenach również obserwowano pewne zastrzeżenia głównie ze względu na brak opisu metody randomizacji czy brak protokołu badania co uniemożliwiło przeprowadzenie wiarygodnej oceny w domenie 5. W badaniu Hanprasertpong 2016 ryzyko błędu systematycznego również zostało uznane za wysokie w domenach 2. oraz 4. Zastrzeżenia dotyczyły głównie tego, że jedynie osoba oceniająca wyniki podlegała zaślepieniu i więcej pacjentów w grupie LEVO stosowało kointerwencję (pseudoefedrynę), co mogło wynikać z wiedzy nt. otrzymywanego leczenia. Dodatkowe zastrzeżenia w pozostałych domenach dotyczyły braku opisu randomizacji, braku informacji czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji oraz braku protokołu badania co uniemożliwiło przeprowadzenie wiarygodnej oceny w domenie 5 (Tabela 7).

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Aneks C; Aneks D)

**Tabela 7.**  
Podsumowanie oceny wiarygodności badań porównujących RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z ANN

Akronim badania	Ryzyko oceny badań					Podsumowanie
	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	
<b>RUPA vs LEVO</b>						
<b>Reddy 2018</b>	PZ	W	W	W	PZ	W
<b>Hanprasertpong 2016</b>	PZ	W	N	W	PZ	W

W – wysokie; N – niskie; PZ – pewne zastrzeżenia, brak możliwości oceny;

Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji;

Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;

Domena 3: Kompletność danych;

Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego;

Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

**Tabela 8.**  
Charakterystyka badań klinicznych porównujących RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z ANN

Obszar	Reddy 2018		Hanprasertpong 2016	
	RUPA	LEVO	RUPA	LEVO
<b>Metodyka</b>	RCT, brak zaślepienia		RCT, pojedyncze zaślepienie	
<b>Populacja</b>	15–45 lat, ANN z objawami min. 1 mies.		18–60 lat, PAR min. 12 mies.; T4NSS ≥6pkt.	
<b>Liczebność populacji</b>	25	25	59	64
<b>Średni wiek [lata]</b>	bd	bd	30,59	34,28
<b>% mężczyzn</b>	bd	bd	31	36
<b>Nasilenie objawów [średnia]</b>	T4NSS			
	bd <sup>a</sup>	bd <sup>a</sup>	7,26	7,62
<b>Okres obserwacji [tyg.]</b>	2		4	

a) U 100% pacjentów występowało kichanie, u 92% pacjentów występowały objawy nieżytu nosa, u 45% pacjentów występowało drapanie w gardle, u 64% pacjentów występowała niedrożność nosa, 19% pacjentów nie miało wężchu;



#### 4.1.4. Badania porównujące RUPA vs DES

Lukat 2013 to randomizowane, wieloośrodkowe (przeprowadzone w Europie), podwójnie zaślepione badanie, w układzie grup równoległych, którego celem była ocena skuteczności DES 5 mg w porównaniu z RUPA 10 mg i PLC w leczeniu sezonowego ANN. Zgodnie z kryteriami włączenia, do badania kwalifikowano pacjentów na podstawie oceny nasilenia objawów ANN prowadzonej w dzienniku przez 3 kolejne dni (suma w domenie oceniającej wydzielinę z nosa  $\geq 12$  pkt, całkowita ocena objawów nosowych  $\geq 36$  pkt oraz całkowita ocena objawów nienosowych  $\geq 18$  pkt). Zgodnie z kryteriami wykluczenia do badania nie włączano jednak pacjentów z chorobami współistniejącymi, które mogą wpływać na odpowiedź na leczenie w tym z astmą leczoną wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela lub wziewnymi kortykosteroidami w dawce  $>800$   $\mu\text{g}/\text{dzień}$  budesonidu lub beklometazonu lub  $>500$   $\mu\text{g}/\text{dzień}$  flutikazonu.

Schemat leczenia w grupach badanych obejmował przyjęcie RUPA w dawce 10 mg lub DES w dawce 5 mg, doustnie rano. W grupie kontrolnej pacjenci przyjmowali tabletki PLC w schemacie odpowiadającym schematowi z grup badanych. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie ramiona, w których stosowano ocenianą interwencję i komparator zgodny z kryteriami włączenia do analizy, tj. RUPA i DES.

Nie opisano jaką metodą przeprowadzono randomizację ani też jakich metod użyto do zapewnienia podwójnego zaślepienia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmiana średniego nasilenia objawów ANN według wskaźnika T7SS, ocenianego dla ostatnich 12 godzin (ocena wsteczna) w ciągu całego okresu obserwacji trwającego 4 tygodnie względem wartości wyjściowej. Do kluczowych drugorzędowych punktów końcowych należały: średnia subiektywnych ocen nasilenia 4 objawów nosowych ANN w ocenie pacjenta (T4NSS: ocena chwilowa oraz wsteczna, z ostatnich 12 godz.), średnia subiektywnych ocen nasilenia 2 objawów ocznych ANN (TOSS: ocena chwilowa oraz wsteczna, z ostatnich 12 godz.), ogólna ocena skuteczności w ocenie pacjenta i badacza, stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych (*compliance*), ocena wpływu objawów na sen i codzienną aktywność oraz bezpieczeństwo.

Badanie było ukierunkowane na wykazanie przewagi (*superiority*) aktywnych interwencji nad placebo. Analizę punktów końcowych dotyczących skuteczności przeprowadzono w odniesieniu do wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku oraz dla których dostępny był przynajmniej jeden wynik dotyczący skuteczności mierzony *postbaseline*. Analizę punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzono w odniesieniu do zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

W wyniku randomizacji 119 pacjentów przydzielono do grupy leczonej RUPA i 118 pacjentów do grupy DES. Niemniej 9% pacjentów leczonych RUPA oraz 12% pacjentów leczonych DES nie ukończyło

badania. Finalnie w analizie uwzględniono dane dla 117 pacjentów z każdej grupy a charakterystyki wyjściowe obu grup były porównywalne (Tabela 10).

Ryzyko błędu systematycznego (wg Cochrane) oceniono jako niejasne (istnieją pewne zastrzeżenia). Zastrzeżenia dotyczyły domeny 1 i dotyczyły braku opisu metody randomizacji. Istniały również zastrzeżenia dotyczące domeny 5 wynikające z braku możliwości oceny błędu przy selekcji raportowanego wyniku, co wynika z braku dostępu do protokołu badania (Tabela 9).

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Aneks C; Aneks D)

**Tabela 9.**  
Podsumowanie oceny wiarygodności badań porównujących RUPA vs DES w populacji pacjentów z ANN

Akronim badania	Ryzyko oceny badań					Podsumowanie
	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	
<b>RUPA vs DES</b>						
Lukat 2013	PZ	N	N	N	PZ	PZ

**W** – wysokie; **N** – niskie; **PZ** – pewne zastrzeżenia, brak możliwości oceny;

Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji;

Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;

Domena 3: Kompletność danych;

Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego;

Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

**Tabela 10.**  
Charakterystyka badań klinicznych porównujących RUPA vs DES w populacji pacjentów z ANN

Obszar	Lukat 2013	
	RUPA	DES
Metodyka	RCT, podwójne zaślepienie	
Populacja	>12 lat, SAR min. 2 lata	
Liczebność populacji	117	117
Średni wiek [lata]	30,8	32
% mężczyzn	52	44
Nasilenie objawów [średnia]	T7SS-12h	13,77
	T4NSS-12h	8,52
Okres obserwacji [tyg.]	4	

## 4.2. Badania w populacji pacjentów z pokrzywką

### 4.2.1. Badania porównujące RUPA vs CET

Badanie Dakhale 2014 to randomizowana, podwójnie zaślepiena próba kliniczna przeprowadzona w Indiach oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo RUPA w porównaniu z CET w leczeniu

przewlekłej spontanicznej pokrzywki. Zgodnie z kryteriami włączenia do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów w wieku 18–65 lat, u których występowały bąble pokrzywkowe w wywiadzie i/lub obrzęk naczynioruchowy przez  $\geq 3$  dni w ciągu tygodnia przez 6 kolejnych tygodni (bez stwierdzenia przyczyny), z wyjściową wartością wskaźnika liczby bąbli pokrzywkowych (MNW)  $\geq 1$  pkt oraz nasileniem świądu (MPS)  $\geq 2$  pkt na etapie skriningu.

W wyniku randomizacji pacjentów przydzielono, w stosunku 1:1, do jednej z 2 grup – RUPA 10 mg oraz CET 10 mg. Randomizację przeprowadzono metodą blokową, zapewniając przy tym prawidłowe ukrycie kodu alokacji. Sekwencja randomizacji wygenerowana została przez statystyka. Tabletki były umieszczone w identycznych opakowaniach, a etykiety z kodem randomizacyjnym zostały umieszczone na opakowaniach przez osobę trzecią, nie związaną z badaniem. Kody zostały umieszczone w zaklejonych kopertach, otwartych dopiero po zakończeniu badania. W badaniu zastosowano prawidłową metodę zaślepienia. Uczestnicy badania jak i badacze nie byli świadomi, do której grupy dany pacjent został przydzielony.

W badaniu nie określono jednoznacznie, który z ocenianych parametrów stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy. Niemniej jednym z głównych punktów końcowych była zmiana wskaźnika liczby bąbli pokrzywkowych (MNW). Do innych kluczowych punktów końcowych należały między innymi: nasilenie świądu (MPS), ogólne nasilenie pokrzywki (MTSS) mierzone jako średni całkowity wynik dotyczący liczby bąbli i nasilenia świądu, ocena wpływu bąbli pokrzywkowych na sen (SIWS), ocena nasilenia sedacji w skali VAS.

W publikacji nie podano informacji na temat rodzaju testowanej hipotezy wyjściowej. Wyniki analizowano zgodnie z protokołem (PP), w oparciu o dane pacjentów, którzy ukończyli badanie. Łącznie w badaniu uczestniczyło 70 pacjentów. Utrata z okresu obserwacji wyniosła 9%, w tym 6% w ramieniu RUPA oraz 11% w ramieniu CET. Okres obserwacji wynosił 6 tygodni (Tabela 12).

Ryzyko błędu systematycznego (wg Cochrane) oceniono jako wysokie. Wysokie ryzyko stwierdzono w domenie 2 oraz 3 z uwagi na przeprowadzenie analizy wyników wyłącznie zgodnej z protokołem i stosunkowo dużą i nierównomiernie rozłożoną utratę pacjentów z okresu obserwacji (w tym wykluczenie z analizy pacjenta z brakiem odpowiedzi na leczenie CET) (Tabela 11).

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Aneks C; Aneks D)

**Tabela 11.**  
Podsumowanie oceny wiarygodności badań porównujących RUPA vs CET w populacji pacjentów z CIU

Akronim badania	Ryzyko oceny badań					Podsumowanie
	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	
<b>RUPA vs CET</b>						
<b>Dakhale 2014</b>	N	W	W	N	PZ	W

**W** – wysokie; **N** – niskie; **PZ** – pewne zastrzeżenia, brak możliwości oceny;

Domena 1: Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji;  
 Domena 2: Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;  
 Domena 3: Kompletność danych;  
 Domena 4: Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego;  
 Domena 5: Ryzyko błędów przy selekcji raportowanego wyniku

**Tabela 12.**  
**Charakterystyka badań klinicznych porównujących RUPA vs CET w populacji pacjentów z pokrzywką**

Obszar	Dakhale 2014		
	RUPA	CET	
<b>Metodyka</b>	RCT, podwójne zaślepienie		
<b>Populacja</b>	18–65 lat, CIU; UAS $\geq$ 3 pkt		
<b>Liczebność populacji</b>	35	35	
<b>Średni wiek [lata]</b>	43,81	41,48	
<b>% mężczyzn</b>	39	35	
<b>Nasilenie objawów [średnia]</b>	<b>Ogólna aktywność pokrzywki<sup>a</sup></b>	6,24 <sup>b</sup>	6,29 <sup>b</sup>
	<b>Liczba bąbli</b>	3,12 <sup>b</sup>	3,13 <sup>b</sup>
	<b>Nasilenie świądu</b>	3,12 <sup>b</sup>	3,16 <sup>b</sup>
<b>Okres obserwacji [tyg.]</b>	6		

a) Obejmuje wyniki liczby bąbli i średnie nasilenie świądu

b) Wynik dla 33 pacjentów z grupy RUPA i 31 pacjentów z grupy CET

#### 4.2.2. Badania porównujące RUPA vs LEVO

Odnaleziono jedno badanie randomizowane – Maiti 2011 – spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, porównujące RUPA względem LEVO w populacji pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną (CIU). Do badania rekrutowano pacjentów w wieku 12–60 lat z aktywną postacią CIU.

Badanie zostało zaprojektowane jako randomizowana, jednośrodkowa (Indie) próba kliniczna, przeprowadzona w schemacie grup równoległych, nie podano jednak informacji na temat metody losowego przydziału pacjentów do poszczególnych grup, jak również informacji na temat ukrycia kodu alokacji. W badaniu zastosowano pojedyncze zaślepienie – zaślepieniu zostali poddani uczestnicy badania oraz dodatkowo statystyk.

W publikacji nie określono, który z ocenianych parametrów stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy. W pracy oceniano m.in.: ogólną aktywność pokrzywki, w tym nasilenie świądu, wielkość i liczba bąbli, liczba oddzielnych epizodów pokrzywki, jakość życia (AEQLQ), ogólną odpowiedź na leczenie, parametry laboratoryjne, bezpieczeństwo.

W badaniu oceniane interwencje stosowane były w dawce 10 mg OD w przypadku RUPA oraz 5 mg OD w przypadku LEVO. Okres obserwacji wynosił 4 tygodnie. Łącznie do badania włączono 70 pacjentów po 35 w każdej z grup. Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie parametrów wyjściowych (Tabela 14).

Ogólne ryzyko błędu systematycznego (wg Cochrane) oceniono jako wysokie. Wysokie ryzyko stwierdzono w domenach 2, 3 i 4. Zastrzeżenia dotyczyły: braku zaślepienia oceny wyników – wyniki oceniane przez badaczy (ocena w dużej mierze subiektywna), dużej utraty pacjentów z okresu obserwacji i braku szczegółowego wyjaśnienia ich przyczyn z podziałem na grupy, jak również przeprowadzonej analizy wyników zgodnie z protokołem obejmującej wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli badanie (Tabela 13).

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Aneks C; Aneks D)

**Tabela 13.**  
Podsumowanie oceny wiarygodności badań porównujących RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z CIU

Akronim badania	Ryzyko oceny badań					Podsumowanie
	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	
<b>RUPA vs LEVO</b>						
<b>Maiti 2011</b>	PZ	W	W	W	PZ	W

**W** – wysokie; **N** – niskie; **PZ** – pewne zastrzeżenia, brak możliwości oceny;

Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji;

Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;

Domena 3: Kompletność danych;

Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego;

Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

**Tabela 14.**  
Charakterystyka badań klinicznych porównujących RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z pokrzywką

Obszar	Maiti 2011		
	RUPA	LEVO	
<b>Metodyka</b>	RCT, pojedynczo zaślepienie		
<b>Populacja</b>	CIU, 12–60 lat		
<b>Liczebność populacji</b>	35	35	
<b>Średni wiek [lata]</b>	31,9	34,1	
<b>% mężczyzn</b>	43	46	
<b>Nasilenie objawów [średnia]</b>	<b>Ogólna aktywność pokrzywki<sup>a</sup></b>	7,8	7,2
	<b>Liczba bąbli</b>	1,77	1,66
	<b>Nasilenie świądu</b>	2,5	2,4
<b>Okres obserwacji [tyg.]</b>	4		

a) Obejmuje wskaźnik liczby bąbli, nasilenie świądu oraz liczbę epizodów pokrzywki

#### 4.2.3. Badania porównujące RUPA vs DES

Kolasani 2013 to randomizowane badanie otwartej próby, przeprowadzone w układzie grup równoległych, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa RUPA w porównaniu z DES u pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Zgodnie z kryteriami włączenia do badania

kwalifikowano pacjentów w wieku 12–60 lat. Badanie zostało przeprowadzone w jednym ośrodku w Indiach.

W wyniku randomizacji przeprowadzonej w stosunku 1:1, pacjenci zostali przydzieleni do jednego z dwóch ramion tj. RUPA 10 mg oraz DES 5 mg. Schemat leczenia obejmował przyjęcie jednej tabletki rano. Autorzy publikacji nie podają informacji o zastosowanej metodzie randomizacji, jak również sposobie ukrycia kodu alokacji.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była ogólna aktywność pokrzywki. Do kluczowych drugorzędowych punktów końcowych należały: jakość życia (AEQLQ), całkowita liczba eozynofili (AEC), różnicowa liczba eozynofili, stężenie IgE w surowicy oraz bezpieczeństwo.

W pracy nie podano informacji na temat rodzaju testowanej hipotezy wyjściowej. Skuteczność oceniano w odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli badanie, nie podano natomiast informacji na temat sposobu analizy danych dotyczących bezpieczeństwa. W niniejszym dokumencie bezpieczeństwo analizowano w odniesieniu do zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Łączna liczebność próby wynosiła 56 pacjentów, po 28 w każdym z ramion, a okres obserwacji wynosił 4 tyg. Z okresu obserwacji utracono łącznie 16% pacjentów, odpowiednio 14% i 18% w grupie RUPA oraz DES. Nie podano informacji na temat przyczyn utraty z badania (Tabela 16).

Ryzyko błędu systematycznego (wg Cochrane) oceniono jako wysokie w 3 analizowanych domenach, tj. 2., 3. oraz 4. Zastrzeżenia dotyczyły głównie braku zaślepienia, stosunkowo dużej utraty z badania oraz braku informacji na temat jej przyczyn, jak również sposobu analizy wyników uwzględniającej wyłącznie wyniki pacjentów, którzy ukończyli badanie (Tabela 15).

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Aneks C; Aneks D)

**Tabela 15.**  
**Podsumowanie oceny wiarygodności badań porównujących RUPA vs DES w populacji pacjentów z CIU**

Akronim badania	Ryzyko oceny badań					Podsumowanie
	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	
<b>RUPA vs DES</b>						
<b>Kolasani 2013</b>	PZ	W	W	W	PZ	W

**W** – wysokie; **N** – niskie; **PZ** – pewne zastrzeżenia, brak możliwości oceny;

Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji;

Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;

Domena 3: Kompletność danych;

Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego;

Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

**Tabela 16.**  
**Charakterystyka badań klinicznych porównujących RUPA vs DES w populacji pacjentów z pokrzywką**

Obszar	Kolasań 2013	
	RUPA	DES
Metodyka	RCT, otwartej próby	
Populacja	CIU 12–60 lat	
Liczebność populacji	28	28
Średni wiek [lata]	35,16	34,81
% mężczyzn	41,7	43,5
Nasilenie objawów [średnia]	Ogólna aktywność pokrzywki <sup>a</sup> 7,43	7,68
Okres obserwacji [tyg.]	4	

a) Obejmuje nasilenie świądu, wielkość i liczbę bąbli, liczbę epizodów pokrzywki.

### 4.3. Badania RWD

Odnaleziono 1 badanie przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, oceniające skuteczność terapii RUPA i LEVO w populacji pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną. Łącznie w badaniu uwzględniono wyniki 20 pacjentów leczonych w Rosji oraz Wielkiej Brytanii zgodnie z obowiązującymi lokalnymi wytycznymi praktyki klinicznej. W Rosji pacjenci leczeni byli początkowo dawką LEVO wynoszącą 5 mg OD, w Wielkiej Brytanii chorzy otrzymywali terapię RUPA w dawce 10 mg OD. W obu przypadkach dawka mogła być zwiększana w przypadku nieodpowiedniej kontroli objawów.

W badaniu nie zdefiniowano szczegółowych kryteriów włączenia ani wykluczenia pacjentów, nie podano także charakterystyk wyjściowych pacjentów. Nie da się przez to określić czy populacja z ośrodków w Rosji była porównywalna z populacją leczoną w Wielkiej Brytanii. Ocenianym punktem końcowym był odsetek pacjentów uzyskujących poprawę kontroli objawów pokrzywki (Tabela 17).

Wiarygodność badania została oceniona na 3 na 8 możliwych punktów w skali NICE. Punktacja została obniżona z uwagi na brak definicji punktów końcowych, brak informacji na temat konsekwentnego doboru pacjentów, brak informacji o kierunku obserwacji, niejasne były również kryteria włączenia i wykluczenia chorych, jak również nie przedstawiono wyników w warstwach. Należy jednak podkreślić, że badanie zostało opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego, zatem jego ocena może nie odzwierciedlać rzeczywistej wiarygodności. Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w aneksie (Aneks C.2; Aneks D).

**Tabela 17.**  
**Skrócona charakterystyka badania Minkina 2017 (RWD)**

<b>Cecha badania</b>	<b>Opis</b>		
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z przewlekłą pokrzywką spontaniczną		
<b>Kierunek obserwacji</b>	bd		
<b>Interwencja</b>	RUPA 10 mg vs LEVO 5 mg		
<b>Charakterystyka wyjściowa populacji</b>	<b>Cecha populacji</b>	<b>RUPA 10 mg</b>	<b>LEVO 5 mg</b>
	Liczba pacjentów	20	
	Wiek w latach, średnia (SD)	bd	bd
<b>Okres obserwacji</b>	bd		
<b>Ocena NICE</b>	3/8		



## 5. Wyniki analizy klinicznej

### 5.1. Alergiczny nieżyt nosa

#### 5.1.1. Wyniki porównania RUPA vs CET

Odnaleziono 3 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RUPA vs CET w populacji pacjentów z ANN. Badanie Fantin 2008 obejmowało pacjentów w wieku  $\geq 12$  r.ż. z przewlekłym ANN. W badaniu Marmouz 2011 populację docelową stanowili dorośli pacjenci z całorocznym ANN, zaś w pracy Martinez-Cocera 2005 uwzględniono chorych w wieku  $\geq 12$  r.ż. z sezonowym ANN. Ze względu na różne populacje pacjentów uwzględnione w poszczególnych badaniach nie przeprowadzono kumulacji ilościowej wyników.

##### 5.1.1.1. Ocena nasilenia objawów

Ocena nasilenia objawów ANN w poszczególnych badaniach została przeprowadzona w oparciu o różne definicje. W badaniu Fantin 2008 ocena obejmowała 6 objawów chorobowych (T6SS) – 4 nosowe: kichanie, wydzielina z nosa, świąd nosa, niedrożność nosa oraz 2 oczne: świąd oczu, zaczerwienie oczu. Pacjenci oceniali swoje objawy w sposób wsteczny, z uwzględnieniem ostatnich 12 godz. oraz występujące w danej chwili (ocena chwilowa). W badaniu Marmouz 2011 ogólna ocena obejmowała 5 symptomów (T5SS) – 4 nosowe: kichanie, wydzielina z nosa, świąd nosa, niedrożność nosa oraz jeden oczny: świąd oczu. Pacjenci oceniali objawy dwukrotnie w ciągu dnia (rano i wieczorem) w sposób wsteczny, z uwzględnieniem ostatnich 12 godzin. Z kolei w badaniu Martinez-Cocera 2005 oceną objęto 7 objawów (T7SS) – 4 nosowe: kichanie, wydzielina z nosa, świąd nosa, niedrożność nosa; oraz 3 nienosowe: świąd oczu, łzawienie i drapanie w gardle, a pacjenci oceniali ich nasilenie w sposób wsteczny, uwzględniając ostatnie 24 godz.

We wszystkich badaniach obserwowano znaczne zmniejszenie nasilenia objawów ANN względem wartości wyjściowych, zarówno w grupie leczonej RUPA, jak i CET.

W badaniu Fantin 2008 (przewlekła postać ANN) zmniejszenie wyniku T6SS, wskazujące na redukcję nasilenia objawów choroby, obserwowano już po 4 tygodniach, zarówno w grupie leczonej RUPA, jak i CET (Wykres 1). Obserwowana korzyść kliniczna utrzymywała się do końca okresu obserwacji, tj. do 12. tygodnia terapii. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA i CET. W 12-tygodniowym okresie obserwacji redukcji uległo nasilenie w obrębie wszystkich analizowanych objawów ANN w obu badanych grupach, przy czym największa różnica względem wartości wyjściowej obserwowana była w odniesieniu do kichania, świądu nosa i wydzieliny z nosa, najmniejsza dotyczyła niedrożności nosa (Tabela 19).

W badaniu Marmouz 2011 (całoroczne ANN), w 4-tygodniowym okresie obserwacji, obie analizowane terapie – RUPA i CET – przyczyniły się do znacznej redukcji nasilenia objawów ANN ogółem, jak i redukcji nasilenia objawów nosowych (T4NSS) względem wartości wyjściowych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami (Tabela 19; Wykres 2). Analiza poszczególnych symptomów ANN wskazuje, że obie terapię przyczyniają się redukcji nasilenia poszczególnych objawów chorobowych na porównywalnym poziomie (Tabela 19). Odsetek dni, w których pacjent ocenił najcięższy objaw choroby maksymalnie na 1 punkt (Indeks Pdmax1) był porównywalny w obu analizowanych grupach i wynosił 40% w grupie leczonej RUPA i 43% w grupie CET (Tabela 18).

W badaniu Martinez-Cocera 2005 (sezonowe ANN), w 2-tygodniowym okresie obserwacji, nasilenie objawów ANN ogółem uległo istotnej statystycznie redukcji względem wartości początkowych, zarówno u pacjentów leczonych RUPA, jak i CET. Wyniki analizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami. Analiza odnosząca się do maksymalnego nasilenia objawów ANN ogółem oraz poszczególnych symptomów również nie wykazała istnienia istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA i CET (Tabela 19). Średnia liczba dni, w których wynik dla najcięższego objawu ANN wynosił 1 lub 0 (Pdmax1 lub Pdmax0) była porównywalna w obu analizowanych grupach (Tabela 18). W badaniu nie przedstawiono wyników dla klinicznej oceny nasilenia objawów (TCSS i CSS).

**Tabela 18.**  
Odsetek dni, w których nasilenie najcięższego objawu wynosiło  $\leq 1$  (Pdmax1/0) dla porównania RUPA vs CET

Badanie	Populacja	PK	OI [tyg.]	RUPA, średnia (SD)			CET, średnia (SD)			MD [95%CI]	p
				N	Baseline	Wartość końcowa	N	Baseline	Wartość końcowa		
<b>Marmouz 2011</b>	PER $\geq 18$ r.ż.	Pdmax1 [% dni]	4	65	bd	40	66	bd	43	-3	bd
<b>Martinez-Cocera 2005</b>	SAR, $\geq 12$ r.ż.	Pdmax1 [% dni]	2	124	bd	38,0 (36,0)	117	bd	40,6 (37,2)	-2,60 [-11,85; 6,65]	bd
		Pdmax0 [% dni]	2	124	bd	5,9 (16,6)	117	bd	5,7 (14,6)	0,20 [-3,74; 4,14]	bd

**Tabela 19.**  
Zmiana nasilenia objawów ANN dla porównania RUPA vs CET

Badanie	Populacja	PK	OI [tyg.]	RUPA, średnia (SD)				CET, średnia (SD)				RUPA vs CET	p
				N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	MD [95%CI]	
<b>Zmiana nasilenia objawów ANN (nosowych i nienosowych) ogółem</b>													
<b>Fantin 2008</b>	PAR, >12 r.ż.	T6SS - chwilowa	12	183	8,72 (2,90)	4,55 (2,90)	-4,17 (3,23)	174	8,21 (3,07)	4,53 (3,40)	-3,67 (3,86)	-0,50 [-1,24; 0,24]	bd <sup>a</sup>
		T6SS-12h	12	183	9,90 (2,07)	4,79 (2,85)	-5,11 (2,92)	174	9,69 (2,16)	4,79 (3,46)	-4,90 (3,50)	-0,21 [-0,88; 0,46]	bd <sup>a</sup>
<b>Marmouz 2011</b>	PER, ≥18 r.ż.	T5SS-12h (rano)	2	65	8,75 (2,18)	4,18 (2,74)	-4,57	66	8,39 (1,95)	3,38 (2,60)	-5,01	0,80 [-0,12; 1,72] <sup>c</sup>	bd
		T5SS-12h (rano)	4	65		3,61 (3,31)	-5,20 (3,71)	66		3,85 (3,09)	-4,55 (3,01)	-0,65 [-1,81; 0,51]	bd
		T5SS-12h (wieczorem)	2	65	8,75 (2,18)	3,74 (2,58)	-5,01	66	8,39 (1,95)	3,14 (2,52)	-5,25	0,60 [-0,27; 1,47] <sup>c</sup>	bd
		T5SS-12h (wieczorem)	4	65		3,41 (2,98)	-5,41 (3,47)	66		3,35 (2,92)	-5,05 (2,84)	-0,36 [-1,45; 0,73]	bd
<b>Martinez-Cocera 2005</b>	SAR, ≥12 r.ż.	T7SS-24h	2	124	1,6 (0,5)	0,7 (0,4)	-0,87	117	1,4 (0,6)	0,7 (0,4)	-0,65	0,00 [-0,10; 0,10] <sup>c</sup>	bd
<b>Maksymalna ocena nasilenia objawów ogółem</b>													
<b>Martinez-Cocera 2005</b>	SAR, ≥12 r.ż.	T7SS max -24h	2	124	1,6 (0,5)	1,2 (0,6)	-0,4	117	1,4 (0,6)	1,3 (0,6)	-0,1	-0,10 [-0,25; 0,05] <sup>c</sup>	bd
<b>Zmiana nasilenia objawów nosowych ogółem</b>													
<b>Fantin 2008</b>	PAR, >12 r.ż.	T4NSS - chwilowa	2	183	6,37 (1,94)	bd	-2,52 <sup>b</sup>	174	5,98 (1,90)	bd	-2,40 <sup>b</sup>	-0,12	bd

Badanie	Populacja	PK	OI [tyg.]	RUPA, średnia (SD)			CET, średnia (SD)			RUPA vs CET		p	
				N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline		MD [95%CI]
		T4NSS - chwilowa	4	183		bd	-2,79 <sup>b</sup>	174		bd	-2,81 <sup>b</sup>	0,02	bd
		T4NSS - chwilowa	8	183		bd	-3,16 <sup>b</sup>	174		bd	-2,98 <sup>b</sup>	-0,18	bd
		T4NSS - chwilowa	12	183		bd	-3,39 <sup>b</sup>	174		bd	-3,10 <sup>b</sup>	-0,29	bd
Marmouz 2011	PER, ≥18 r.ż.	T4NSS-12h (rano)	2	65	7,38 (1,77)	3,63 (2,34)	-3,75	66	7,23 (1,46)	2,92 (2,19)	-4,31	0,71 [-0,07; 1,49] <sup>c</sup>	bd
		T4NSS-12h (rano)	4	65		3,14 (2,90)	-4,28 (3,31)	66		3,23 (2,44)	-4,00 (2,60)	-0,28 [-1,30; 0,74]	bd
		T4NSS-12h (wieczorem)	2	65	7,38 (1,77)	3,29 (2,34)	-4,09	66	7,23 (1,46)	2,68 (2,19)	-4,55	0,61 [-0,17; 1,39] <sup>c</sup>	bd
		T4NSS-12h (wieczorem)	4	65		2,98 (2,58)	-4,44 (2,98)	66		2,82 (2,36)	-4,41 (2,52)	-0,03 [-0,98; 0,92]	bd
<b>Zmiana nasilenia poszczególnych objawów ANN</b>													
Fantin 2008	PAR, >12 r.ż.	Wydzielina z nosa (ocena chwilowa)	12	183	1,78 (0,67)	bd	-0,82 <sup>b</sup>	174	1,69 (0,65)	bd	-0,76 <sup>b</sup>	-0,06	bd
Marmouz 2011	PER, ≥18 r.ż.	Wydzielina z nosa (rano 12h)	4	65	bd	0,93 <sup>a</sup>	bd	66	bd	0,93 <sup>a</sup>	bd	0	bd
		Wydzielina z nosa (wieczorem 12h)	4	65	bd	0,86 <sup>a</sup>	bd	66	bd	0,83 <sup>a</sup>	bd	0,03	bd
Martinez-Cocera 2005	SAR ≥12 r.ż.	Wydzielina z nosa (24h)	2	124	1,9 (0,8)	1,0 (0,6)	-0,9	117	2,0 (0,7)	1,0 (0,7)	-1,0	0,00 [-0,17; 0,17] <sup>c</sup>	bd
Fantin 2008	PAR, >12 r.ż.	Niedrożność nosa (ocena chwilowa)	12	183	bd	bd	-0,43 <sup>b</sup>	174	bd	bd	-0,30 <sup>b</sup>	-0,13	bd

Badanie	Populacja	PK	OI [tyg.]	RUPA, średnia (SD)				CET, średnia (SD)				RUPA vs CET	p
				N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	MD [95%CI]	
Marmouz 2011	PER, ≥18 r.ż.	Niedrożność nosa (rano 12h)	4	65	bd	1,15 <sup>a</sup>	bd	66	bd	1,09 <sup>a</sup>	bd	0,06	bd
		Niedrożność nosa (wieczorem 12h)	4	65	bd	1,05 <sup>a</sup>	bd	66	bd	0,96 <sup>a</sup>	bd	0,09	bd
Martinez-Cocera 2005	SAR, ≥12 r.ż.	Niedrożność nosa (24h)	2	124	1,8 (0,9)	1,2 (0,8)	-0,6	117	1,5 (0,9)	1,1 (0,8)	-0,4	0,10 [-0,10; 0,30] <sup>c</sup>	bd
Fantin 2008	PAR, >12 r.ż.	Kichanie (ocena chwilowa)	12	183	bd	bd	-0,85 <sup>b</sup>	174	bd	bd	-0,76 <sup>b</sup>	-0,09	bd
Marmouz 2011	PER, ≥18 r.ż.	Kichanie (rano 12h)	4	65	bd	0,67 <sup>a</sup>	bd	66	bd	0,69 <sup>a</sup>	bd	-0,02	bd
		Kichanie (wieczorem 12h)	4	65	bd	0,58 <sup>a</sup>	bd	66	bd	0,62 <sup>a</sup>	bd	-0,04	bd
Martinez-Cocera 2005	SAR, ≥12 r.ż.	Kichanie (24h)	2	124	2,1 (0,7)	0,6 (0,5)	-1,5	117	1,9 (0,7)	0,7 (0,5)	-1,2	-0,10 [-0,23; 0,03] <sup>c</sup>	bd
Fantin 2008	PAR, >12 r.ż.	Świąd nosa (ocena chwilowa)	12	183	bd	bd	-0,87 <sup>b</sup>	174	bd	bd	-0,77 <sup>b</sup>	-0,1	bd
Marmouz 2011	PER, ≥18 r.ż.	Świąd nosa (rano 12h)	4	65	bd	0,68 <sup>a</sup>	bd	66	bd	0,61 <sup>a</sup>	bd	0,07	bd
		Świąd nosa (wieczorem 12h)	4	65	bd	0,64 <sup>a</sup>	bd	66	bd	0,57 <sup>a</sup>	bd	0,07	bd
Martinez-Cocera 2005	SAR, ≥12 r.ż.	Świąd nosa (24h)	2	124	2,0 (0,8)	0,8 (0,6)	-1,2	117	1,8 (0,7)	0,8 (0,5)	-1,0	0,00 [-0,14; 0,14] <sup>c</sup>	bd

Badanie	Populacja	PK	OI [tyg.]	RUPA, średnia (SD)				CET, średnia (SD)				RUPA vs CET	p
				N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	MD [95%CI]	
<b>Martinez-Cocera 2005</b>	SAR ≥12 r.ż.	Łzawienie (24h)	2	124	1,1 (0,9)	0,3 (0,5)	-0,8	117	0,8 (0,9)	0,3 (0,5)	-0,5	0,00 [-0,13; 0,13] <sup>c</sup>	bd
<b>Fantin 2008</b>	PAR, >12 r.ż.	Świąd oczu (ocena chwilowa)	12	183	bd	bd	-0,70 <sup>a</sup>	174	bd	bd	-0,61 <sup>a</sup>	-0,09	bd
<b>Marmouz 2011</b>	PER, ≥18 r.ż.	Świąd oczu (rano 12h)	4	65	bd	0,51 <sup>b</sup>	bd	66	bd	0,53 <sup>b</sup>	bd	-0,02	bd
		Świąd oczu (wieczorem 12h)	4	65	bd	0,45 <sup>b</sup>	bd	66	bd	0,49 <sup>b</sup>	bd	-0,04	bd
<b>Martinez-Cocera 2005</b>	SAR ≥12 r.ż.	Świąd oczu (24h)	2	124	1,6 (1,0)	0,6 (0,6)	-1,0	117	1,5 (1,0)	0,6 (0,6)	-0,9	0,00 [-0,15; 0,15] <sup>c</sup>	bd
<b>Fantin 2008</b>	PAR, >12 r.ż.	Zaczerwienienie oczu (ocena chwilowa)	12	183	bd	bd	-0,50 <sup>b</sup>	174	bd	bd	-0,48 <sup>b</sup>	-0,02	bd
<b>Martinez-Cocera 2005</b>	SAR ≥12 r.ż.	Drapanie w gardle (24h)	2	124	1,1 (1,0)	0,5 (0,7)	-0,6	117	0,9 (1,1)	0,5 (0,6)	-0,4	0,00 [-0,16; 0,16] <sup>c</sup>	bd
<b>Maksymalna ocena poszczególnych objawów ANN</b>													
<b>Martinez-Cocera 2005</b>	SAR ≥12 r.ż.	Wydzielina z nosa (24h)	2	124	1,9 (0,8)	1,8 (0,7)	-0,1	117	2,0 (0,7)	1,9 (0,8)	-0,1	-0,10 [-0,29; 0,09] <sup>c</sup>	bd
		Kichanie (24h)	2	124	2,1 (0,7)	1,4 (0,7)	-0,8	117	1,9 (0,7)	1,5 (0,7)	-0,4	-0,10 [-0,28; 0,08] <sup>c</sup>	bd
		Świąd nosa (24h)	2	124	2,0 (0,8)	1,6 (0,8)	-0,4	117	1,8 (0,7)	1,6 (0,7)	-0,2	0,00 [-0,19; 0,19] <sup>c</sup>	bd
		Niedrożność nosa (24h)	2	124	1,8 (0,9)	2,0 (0,8)	0,2	117	1,5 (0,9)	1,9 (0,8)	0,4	0,10 [-0,10; 0,30] <sup>c</sup>	bd

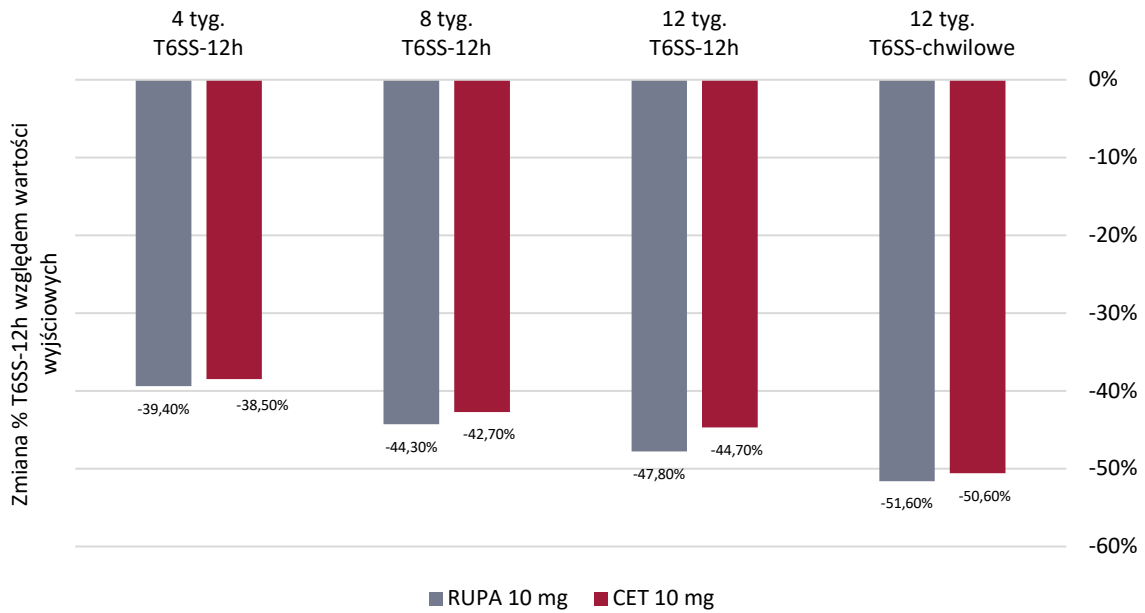
Badanie	Populacja	PK	OI [tyg.]	RUPA, średnia (SD)			CET, średnia (SD)			RUPA vs CET		p	
				N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline		MD [95%CI]
		Świąd oczu (24h)	2	124	1,6 (1,0)	1,3 (0,9)	-0,3	117	1,5 (1,0)	1,3 (0,9)	-0,2	0,00 [-0,23; 0,23] <sup>c</sup>	bd
		Łzawienie (24h)	2	124	1,1 (0,9)	0,8 (0,9)	-0,3	117	0,8 (0,9)	0,8 (0,8)	0	0,00 [-0,21; 0,21] <sup>c</sup>	bd
		Drapanie w gardle (24h)	2	124	1,1 (1,0)	1,0 (0,9)	-0,1	117	0,9 (1,1)	1,1 (1,0)	0,2	-0,10 [-0,34, 0,14] <sup>c</sup>	bd

a) Test kowariancji (ANCOVA) z uwzględnieniem leczenia, kraju i wartości *baseline*: p = 0,025 dla T6SS (ocena chwilowa) i p = 0,067 dla T6SS-12h

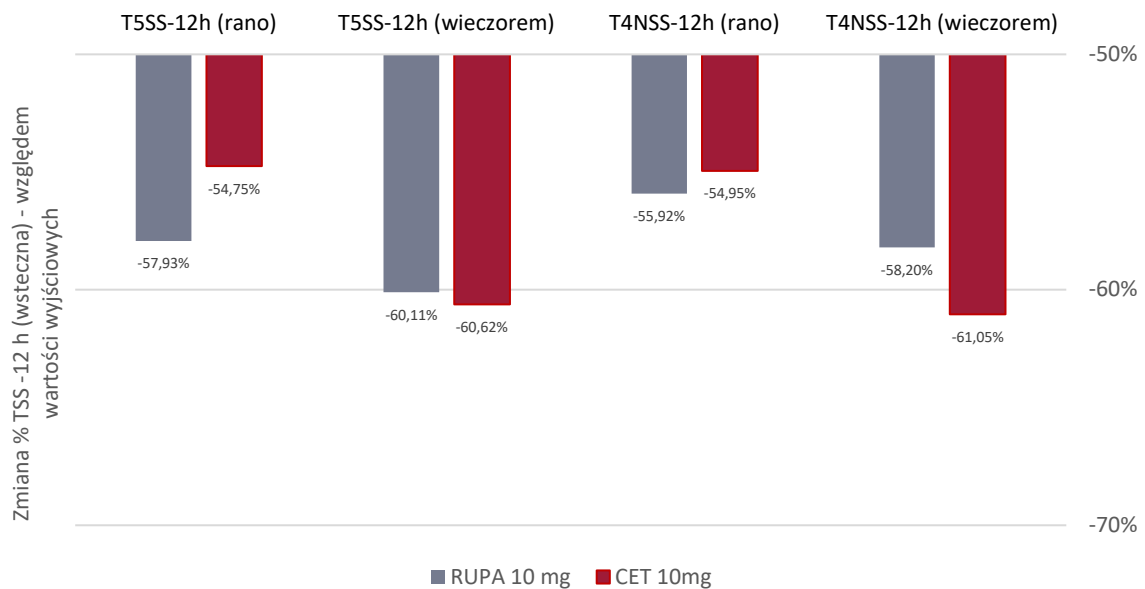
b) Wartości odczytane z wykresu;

c) Wynik MD dla porównania RUPA vs CET policzony na podstawie wartości końcowych.

**Wykres 1.**  
Zmiana % T6SS-12h względem wartości wyjściowych (Fantin 2008)



**Wykres 2.**  
Zmiana % T5SS-12h względem wartości wyjściowych (Marmouz 2011)



### 5.1.1.2. Odpowiedź na leczenie

Wyniki analizy wskazują, że zarówno terapia RUPA, jak i CET przyczyniają się do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie u znacznego odsetka pacjentów (Tabela 20).

W badaniu Fantin 2008 (przewlekłe ANN), w 12-tygodniowym okresie obserwacji, odsetek pacjentów, którzy zadeklarowali dobrą lub znakomitą poprawę w zakresie doświadczanych objawów względem



stanu początkowego wynosił 70% wśród pacjentów leczonych RUPA i 65% u pacjentów leczonych CET. W ocenie lekarza ogólną dobrą lub znakomitą odpowiedź na leczenie uzyskało 55% i 65% pacjentów leczonych odpowiednio RUPA i CET. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (Tabela 20).

W badaniu Martinez-Cocera 2005 (sezonowe ANN), w 2-tygodniowym okresie obserwacji, ogólną odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako dobra lub znakomita poprawa objawów, uzyskało większość pacjentów zarówno w grupie leczonej RUPA, jak i CET. W pierwszym tygodniu terapii w opinii lekarza istotnie więcej pacjentów doświadczyło poprawy w zakresie symptomów chorobowych w grupie leczonej RUPA w porównaniu z grupą CET. Niemniej na koniec okresu obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA i CET (Tabela 20).

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

**Tabela 20.**  
Odpowiedź na leczenie dla porównania RUPA vs CET w populacji pacjentów z ANN

Badanie (populacja)	Osoba oceniająca	OI [tyg.]	RUPA	CET	RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
<b>Fantin 2008 (PAR &gt;12 r.ż.)</b>	pacjent	12	128/183 (70)	113/174 (65)	1,08 [0,93; 1,24]	0,05 [-0,05; 0,15]	NS
	lekarz	12	101/183 (55)	111/174 (64)	0,87 [0,73; 1,03]	-0,09 [-0,19; 0,02]	NS
<b>Martinez-Cocera 2005 (SAR ≥12 r.ż.)</b>	lekarz	1	116/124 (93) <sup>a</sup>	98/117 (84) <sup>a</sup>	<b>1,12</b> <b>[1,02; 1,22]</b>	<b>NNT=11</b> <b>[6; 55]</b>	0,022
	pacjent		102/124 (82) <sup>a</sup>	89/117 (76) <sup>a</sup>	1,08 [0,95; 1,23]	0,06 [-0,04; 0,16]	bd
	lekarz	2	109/124 (88) <sup>a</sup>	99/117 (85) <sup>a</sup>	1,04 [0,94; 1,15]	0,03 [-0,05; 0,12]	bd
	pacjent		93/124 (75) <sup>a</sup>	87/117 (75) <sup>a</sup>	1,01 [0,87; 1,17]	0,01 [-0,10; 0,12]	bd

a) Wartości odczytane z wykresu.

### 5.1.1.3. Ocena jakości życia

Jakość życia dla porównania RUPA względem CET oceniana była w badaniu Fantin 2008, w populacji z przewlekłym ANN w 12-tygodniowym okresie obserwacji w oparciu o wyniki kwestionariusza RQLQ. Wśród pacjentów leczonych RUPA odnotowano poprawę jakości życia o 48,5% w 4. tygodniu leczenia oraz o 61% w 12. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych. Dla porównania w grupie leczonej CET odnotowano poprawę o 51,7% oraz 63,4% odpowiednio w 4. i 12. tygodniu obserwacji. W pracy nie przedstawiono jednak wyników analizy porównawczej RUPA i CET (Tabela 21). Niemniej różnica pomiędzy interwencjami nie osiągnęła poziomu istotności klinicznej (MCID, *Minimal Clinically Important Difference*) [19, 20].

**Tabela 21.**  
Ocena jakości życia dla porównania RUPA vs CET w populacji pacjentów z ANN (Fantin 2008)

PK	OI [tyg.]	RUPA, średnia (SD)		CET, średnia (SD)		RUPA vs CET	p
		N	Zmiana vs baseline	N	Zmiana vs baseline	MD [95%CI]	
<b>Wynik RQLQ ogółem</b>							
% Redukcja RQLQ	4	183	-48,5%	174	-51,7%	3,2%	bd
	12	183	-61%	174	-63,4%	2,4%	bd
Zmiana RQLQ ogółem	12	183	-2,00 <sup>a</sup>	174	-2,09 <sup>a</sup>	0,09	bd
<b>Wynik RQLQ w poszczególnych domenach</b>							
Aktywność	12	183	-2,53 <sup>a</sup>	174	-2,54 <sup>a</sup>	0,01	bd
Sen	12	183	-1,85 <sup>a</sup>	174	-1,79 <sup>a</sup>	-0,06	bd
Objawy nie alergiczne	12	183	-1,51 <sup>a</sup>	174	-1,73 <sup>a</sup>	0,22	bd
Problemy praktyczne	12	183	-2,68 <sup>a</sup>	174	-2,85 <sup>a</sup>	0,17	bd
Objawy nosowe	12	183	-2,13 <sup>a</sup>	174	-2,24 <sup>a</sup>	0,11	bd
Objawy oczne	12	183	-1,63 <sup>a</sup>	174	-1,89 <sup>a</sup>	0,26	bd
Emocje	12	183	-1,72 <sup>a</sup>	174	-1,70 <sup>a</sup>	-0,02	bd

a) Wartości odczytane z wykresu

#### 5.1.1.4. Bezpieczeństwo

Wyniki analizy wskazują, że zarówno RUPA, jak i CET są dobrze tolerowane w populacji pacjentów z ANN. W 12-tygodniowym okresie obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do częstości zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym określonych jako ciężkie. Również zdarzenia określone jako związane z leczeniem, w 2-tygodniowej obserwacji, występowały z porównywalną częstością w obu analizowanych grupach. Nie wykazano ponadto istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA i CET w odniesieniu do utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (Tabela 22).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: ból głowy, senność oraz zmęczenie. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA i CET w odniesieniu do poszczególnych zdarzeń (Tabela 22).

**Tabela 22.**  
Bezpieczeństwo dla porównania RUPA vs CET w populacji pacjentów z ANN

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	OI [tyg.]	RUPA	CET	RR [95%CI]	RD [95% CI]	p
				nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
AE ogółem	Fantin 2008	PAR >12 r.ż.	12	42/183 (23)	40/175 (23)	1,00 [0,69; 1,47]	0,001 [-0,09; 0,09]	0,82
AE związane z leczeniem	Martinez-Cocera 2005	SAR ≥12 r.ż.	2	49/124 (40)	50/117 (43)	0,92 [0,68; 1,25]	-0,03 [-0,16; 0,09]	NS
SAE	Fantin 2008	PAR >12 r.ż.	12	0/183 (0)	1/175 (1)	0,32 [0,01; 7,73]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	OI [tyg.]	RUPA		CET		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p
				nb/Nb (%)	nk/Nk (%)					
AE zagrażające życiu	Marmouz 2011	PER ≥18 r.ż.	4	0/65 (0)	0/66 (0)	0 vs 0	nd	bd		
Utrata z badania z powodu AE	Fantin 2008	PAR >12 r.ż.	12	2/183 (1)	5/175 (3)	0,38 [0,08; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd		
	Martinez-Cocera 2005	SAR ≥12 r.ż.	2	7/124 (6)	5/117 (4)	1,32 [0,43; 4,05]	0,01 [-0,04; 0,07]	bd		
Ból głowy	Fantin 2008	PAR >12 r.ż.	12	53/183 (29)	50/175 (29)	1,01 [0,73; 1,40]	0,004 [-0,09; 0,10]	NS		
	Marmouz 2011	PER ≥18 r.ż.	4	13/65 (20)	15/66 (23)	0,88 [0,46; 1,70]	-0,03 [-0,17; 0,11]	bd		
	Martinez-Cocera 2005 <sup>a</sup>	SAR ≥12 r.ż.	2	19/124 (15)	23/117 (20)	0,78 [0,45; 1,35]	-0,04 [-0,14; 0,05]	NS		
Senność	Fantin 2008	PAR >12 r.ż.	12	18/183 (10)	14/175 (8)	1,23 [0,63; 2,40]	0,02 [-0,04; 0,08]	NS		
	Marmouz 2011	PER ≥18 r.ż.	4	7/65 (11)	4/66 (6)	1,78 [0,55; 5,78]	0,05 [-0,05; 0,14]	bd		
	Martinez-Cocera 2005 <sup>a</sup>	SAR ≥12 r.ż.	2	12/124 (9,6)	10/117 (8,5)	1,13 [0,51; 2,52]	0,01 [-0,06; 0,08]	NS		
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Fantin 2008	PAR >12 r.ż.	12	11/183 (6)	16/175 (9)	0,66 [0,31; 1,38]	-0,03 [-0,09; 0,02]	NS		
Zmęczenie/astenia	Marmouz 2011	PER ≥18 r.ż.	4	10/65 (15)	5/66 (8)	2,03 [0,73; 5,62]	0,08 [-0,03; 0,19]	bd		
	Martinez-Cocera 2005	SAR ≥12 r.ż.	2	13/124 (10,5)	8/117 (6,8)	1,53 [0,66; 3,56]	0,04 [-0,03; 0,11]	NS		
Ból brzucha	Marmouz 2011	PER ≥18 r.ż.	4	3/65 (5)	3/66 (5)	1,02 [0,21; 4,85]	0,001 [-0,07; 0,07]	bd		
Ból pleców	Marmouz 2011	PER ≥18 r.ż.	4	3/65 (5)	3/66 (5)	1,02 [0,21; 4,85]	0,001 [-0,07; 0,07]	bd		

b) Związane z leczeniem

### 5.1.2. Wyniki porównania RUPA vs LORA

Odnaleziono dwa badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RUPA vs LORA w populacji pacjentów z ANN. W badaniu Kowalski 2009 populację docelową stanowili dorośli pacjenci z całorocznym ANN w wieku ≥18 lat, zaś w badaniu Saint-Martin 2004 populację docelową stanowili pacjenci z sezonowym ANN w wieku ≥12 lat. Ze względu na różne populacje pacjentów uwzględnione w poszczególnych badaniach nie przeprowadzono kumulacji ilościowej wyników.

#### 5.1.2.1. Ocena nasilenia objawów

W badaniu Kowalski 2009 ogólna ocena nasilenia objawów ANN (postać całoroczna) obejmowała 5 symptomów chorobowych (T5SS) – 4 nosowe: kichanie, wydzielina z nosa, świąd nosa, niedrożność nosa oraz 1 oczny, świąd oczu, i dotyczyła ostatnich 24 godz. Zarówno w grupie RUPA, jak i LORA, w 4-tygodniowym okresie obserwacji, nastąpiła istotna statystycznie redukcja nasilenia objawów ANN

ogółem, jak i objawów nosowych względem wartości wyjściowych, a numeryczną redukcję wyniku obserwowano dla wszystkich analizowanych objawów chorobowych. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (Tabela 24). Średni odsetek dni, w których ocena nasilenia najcięższego z objawów doświadczanych przez pacjenta nie przekraczała 1 (P<sub>dmax1</sub>) wynosił 47% w grupie leczonej RUPA oraz 50% w grupie LORA. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (Tabela 23).

W pracy Saint-Martin 2004 ogólna ocena nasilenia objawów ANN (postać sezonowa) uwzględniała 7 symptomów chorobowych, w tym: kichanie, wydzielinę z nosa, świąd nosa, niedrożność nosa, świąd oczu, łzawienie oraz drapanie w gardle, a ocena, podobnie jak w pracy Kowalski 2009, odnosiła się do ostatnich 24 godzin. Zarówno terapia RUPA, jak i LORA przyczyniły się do zredukowania nasilenia objawów ANN ogółem w 2-tygodniowym okresie obserwacji. W analizie zgodnej z intencją leczenia nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. Obserwowano natomiast istotną statystycznie różnicę na korzyść RUPA w odniesieniu do oceny klinicznej nasilenia objawów ANN ogółem przeprowadzonej przez badacza na koniec okresu obserwacji. Analiza poszczególnych objawów ANN wskazuje ponadto, że terapia RUPA przyczynia się do istotnego zmniejszenia maksymalnego nasilenia kichania względem LORA. Ocena kliniczna potwierdziła istnienie istotnych różnic pomiędzy interwencjami w zakresie nasilenia kichania. W ocenie klinicystów również nasilenie świądu nosa uległo istotnie większej redukcji u pacjentów przyjmujących RUPA w stosunku do chorych leczonych LORA (Wykres 3). W badaniu nie przedstawiono wyników dla P<sub>dmax1</sub>.

**Tabela 23.**  
Odsetek dni, w których nasilenie najcięższego objawu wynosiło  $\leq 1$  (P<sub>dmax1</sub>) dla porównania RUPA vs LORA

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	OI [tyg.]	RUPA, średnia (SE)			LORA, średnia (SE)			MD [95%CI]	p
				N	Baseline	Wartość końcowa	N	Baseline	Wartość końcowa		
Kowalski 2009	PER $\geq 18$ r.ż.	P <sub>dmax1</sub>	2	73	bd	39,2 (4,0)	70	bd	42,2 (4,0)	-3,00 [-14,09; 8,09]	bd
			4	73	bd	46,9 (3,9)	70	bd	49,9 (3,9)	-3,00 [-13,81; 7,81]	bd

**Tabela 24.**  
**Zmiana nasilenia objawów ANN dla porównania RUPA vs LORA**

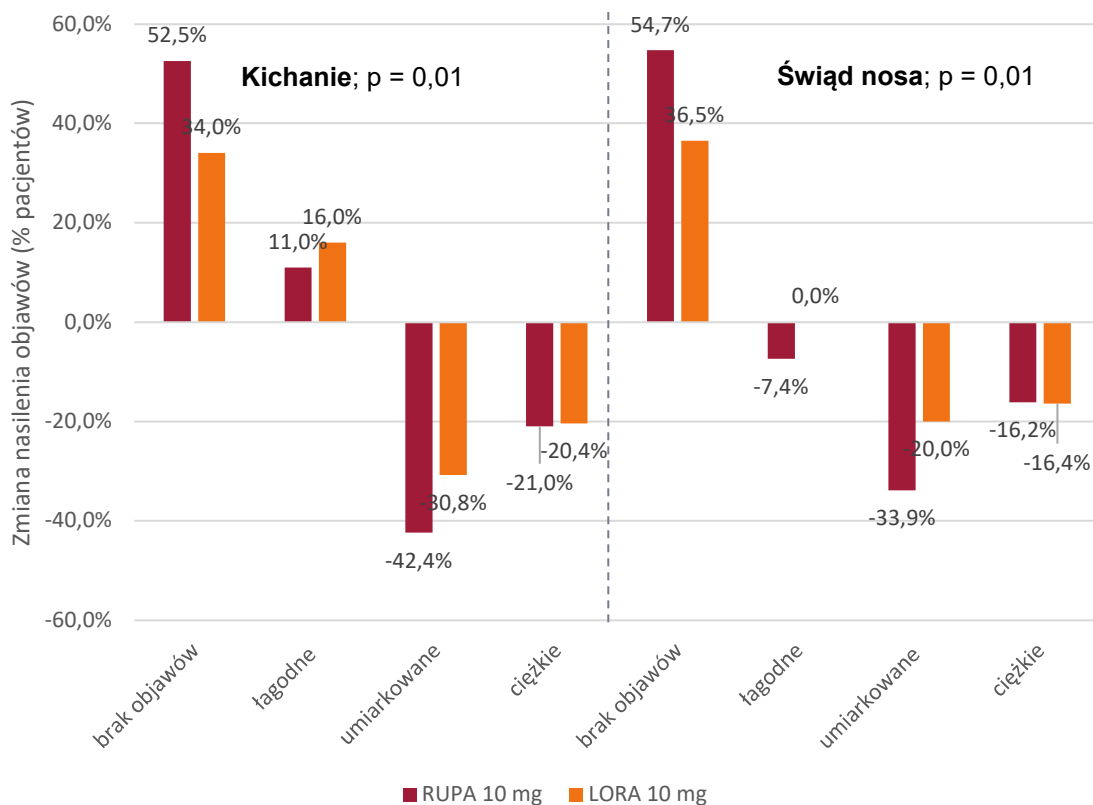
Badanie	Populacja	PK	OI [tyg.]	RUPA, średnia (SE)				LORA, średnia (SE)				MD [95%CI]	p
				N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline		
<b>Zmiana nasilenia objawów (nosowych i ocznych) ogółem</b>													
<b>Kowalski 2009</b>	PER ≥18 r.ż.	T5SS-24h	2	73	7,89 (0,25)	bd	-3,57 (0,25)	70	7,93 (0,27)	bd	-3,55 (0,25)	-0,02 [-0,71; 0,67]	bd
			4	73		bd	-4 (0,24)	70		bd	-3,94 (0,24)	-0,06 [-0,73; 0,61]	bd
<b>Saint-Martin 2004</b>	SAR ≥12 r.ż.	T7SS-24h	2	112	1,62 (0,47)	0,92	-0,70	116	1,66 (0,45)	0,93	-0,73	-0,03	NS
<b>Zmiana nasilenia objawów ANN ogółem (ocena kliniczna)<sup>a,b</sup></b>													
<b>Saint-Martin 2004</b>	SAR, ≥12 r.ż.	Zmiana TCSS	2	112	1,62	0,7	-0,92	116	1,66	0,83	-0,83	-0,09	<b>0,04</b>
<b>Zmiana nasilenia objawów nosowych</b>													
<b>Kowalski 2009</b>	PER ≥18 r.ż.	T4NSS-24h	2	73	6,77 (0,19)	bd	-3,05 (0,21)	70	6,97 (0,19)	bd	-3,11 (0,21)	0,06 [-0,52; 0,64]	bd
			4	73		bd	-3,44 (0,21)	70		bd	-3,42 (0,21)	-0,02 [-0,60; 0,56]	bd
<b>Zmiana nasilenia poszczególnych objawów ANN</b>													
<b>Kowalski 2009</b>	PER ≥18 r.ż.	Kichanie (24h)	2	73	bd	bd	-0,79 (0,06)	70	bd	bd	-0,75 (0,06)	-0,04 [-0,21; 0,13]	bd
			4	73		bd	-0,86 (0,06)	70		bd	-0,79 (0,06)	-0,07 [-0,24; 0,10]	bd
<b>Saint-Martin 2004</b>	SAR ≥12 r.ż.	Kichanie-ITT-24h	2	112	bd	0,91 <sup>a</sup>	bd	116	bd	1,01 <sup>a</sup>	bd	n/a	NS
<b>Kowalski 2009</b>	PER ≥18 r.ż.	Wyciek z nosa (24h)	2	73	bd	bd	-0,81 (0,07)	70	bd	bd	-0,88 (0,07)	0,07 [-0,12; 0,26]	bd
			4	73		bd	-0,93 (0,07)	70		bd	-0,96 (0,07)	0,03 [-0,16; 0,22]	bd
<b>Kowalski 2009</b>	PER ≥18 r.ż.	Świąd nosa (24h)	2	73	bd	bd	-0,75 (0,07)	70	bd	bd	-0,80 (0,07)	0,05 [-0,14; 0,24]	bd
			4	73		bd	-0,85 (0,06)	70		bd	-0,88 (0,08)	0,03 [-0,17; 0,23]	bd
<b>Kowalski 2009</b>	PER ≥18 r.ż.	Niedrożność nosa (24h)	2	73	bd	bd	-0,74 (0,08)	70	bd	bd	-0,64 (0,08)	-0,10 [-0,32; 0,12]	bd
			4	73		bd	-0,84 (0,08)	70		bd	-0,75 (0,08)	-0,09 [-0,31; 0,13]	bd

Badanie	Populacja	PK	OI [tyg.]	RUPA, średnia (SE)			LORA, średnia (SE)			MD [95%CI]	p		
				N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	N	Baseline			Wartość końcowa	Zmiana vs baseline
<b>Kowalski 2009</b>	PER ≥18 r.ż.	Świąd oczu (24h)	2	73	bd	bd	-0,51 (0,06)	70	bd	bd	-0,44 (0,06)	-0,07 [-0,24; 0,10]	bd
			4	73		bd	-0,55 (0,06)	70		bd	-0,53 (0,06)	-0,02 [-0,19; 0,15]	bd
<b>Maksymalne nasilenie objawów ANN</b>													
<b>Saint-Martin 2004</b>	SAR, ≥12 r.ż.	DSSmax kichanie	2	112	bd	1,7 <sup>a</sup>	bd	116	bd	1,8 <sup>a</sup>	bd	n/a	<b>&lt;0,01</b>

a) Dane odczytane z wykresu.

b) Ocena przez lekarza na wizycie kontrolnej.

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



### 5.1.2.2. Odpowiedź na leczenie

W badaniu Kowalski 2009 (całoroczne ANN) u większości pacjentów leczonych RUPA lub LORA obserwowano co najmniej łagodną redukcję nasilenia objawów ANN. W opinii lekarza odpowiedź na leczenie stwierdzono u 96% pacjentów leczonych RUPA oraz 97% przyjmujących LORA, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (Tabela 25). W badaniu Saint-Martin 2004 nie przedstawiono danych na temat odsetka pacjentów osiągających odpowiedź na leczenie, niemniej stwierdzono, że obie terapie pozwalają na istotną poprawę objawów ocenianą przez pacjentów (w analizie *per protocol*).

**Tabela 25.**  
**Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie dla porównania RUPA vs LORA**

Badanie	Populacja	OI [tyg.]	RUPA	LORA	RR [95%CI]	RD [95% CI]	p
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
<b>Kowalski 2009</b>	PER ≥18 r.ż.	4	70/73 (96)	68/70 (97)	0,99 [0,93; 1,05]	-0,01 [-0,07; 0,05]	bd

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

### 5.1.2.3. Bezpieczeństwo

Informację na temat zdarzeń niepożądanych ogółem podano w jednym badaniu (Saint-Martin 2004). Zdarzenia niepożądane raportowano u porównywalnego odsetka pacjentów leczonych RUPA lub LORA, nie wykazano istotnych statystycznie różnic. W żadnej z grup nie odnotowano wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Zdarzenia niepożądane były przyczyną utraty z badania w przypadku nieznacznego odsetka pacjentów zarówno w grupie leczonej RUPA, jak i LORA, bez istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (Tabela 26).

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wskazuje, że terapia RUPA może wiązać się z istotnie zwiększonym ryzykiem senności w stosunku do terapii LORA. Ponadto w jednym z badań u większego odsetka pacjentów leczonych RUPA raportowano zmęczenie oraz zapalenie gardła (wynik niepewny, szerokie przedziały ufności dla parametru RR, istotność wykazana tylko dla parametru bezwzględnego). W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: ból głowy, senność, zmęczenie oraz astenia (Tabela 26).

Tabela 26.  
Ocena bezpieczeństwa dla porównania RUPA vs LORA

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	OI [tyg.]	RUPA	LORA	RR [95%CI]	RD [95% CI]	p
				nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
<b>AE ogółem</b>								
AE ogółem	Saint-Martin 2004	SAR, $\geq 12$ r.ż.	2	60/112 (54)	57/116 (49)	1,09 [0,85; 1,40]	0,04 [-0,09; 0,17]	NS
SAE	Saint-Martin 2004	SAR, $\geq 12$ r.ż.	2	0/112 (0)	0/116 (0)	0 vs 0	0 vs 0	NS
Utrata z badania z powodu AE	Kowalski 2009	PER $\geq 18$ r.ż.	4	1 <sup>a</sup> /73 (1)	1 <sup>b</sup> /70 (1)	0,96 [0,06; 15,04]	-0,00 [-0,04; 0,04]	bd
	Saint-Martin 2004	SAR, $\geq 12$ r.ż.	2	5/112 (4)	2/116 (2)	2,59 [0,51; 13,07]	0,03 [-0,02; 0,07]	NS
<b>Szczegółowe AE</b>								
Ból głowy	Kowalski 2009	PER $\geq 18$ r.ż.	4	14/73 (19)	12/70 (17)	1,12 [0,56; 2,25]	0,02 [-0,11; 0,15]	bd
	Saint-Martin 2004	SAR, $\geq 12$ r.ż.	2	16/112 (14)	14/116 (12)	1,18 [0,61; 2,31]	0,02 [-0,07; 0,11]	NS
Senność	Kowalski 2009	PER $\geq 18$ r.ż.	4	7/73 (10)	0/70 (0)	14,39 [0,84; 247,35]	<b>NNH=10 [5; 40]</b>	<b>&lt;0,05</b>
	Saint-Martin 2004	SAR, $\geq 12$ r.ż.	2	14/112 (13)	9/116 (8)	1,61 [0,73; 3,57]	0,05 [-0,03; 0,13]	NS
Ból pleców	Kowalski 2009	PER $\geq 18$ r.ż.	4	3/73 (4)	2/70 (3)	1,44 [0,25; 8,35]	0,01 [-0,05; 0,07]	bd
	Saint-Martin 2004	SAR, $\geq 12$ r.ż.	2	4/112 (4)	5/116 (4)	0,83 [0,23; 3,01]	-0,01 [-0,06; 0,04]	NS
Zmęczenie	Kowalski 2009	PER $\geq 18$ r.ż.	4	9/73 (12)	2/70 (3)	4,32 [0,97; 19,27]	<b>NNH = 10 [5; 102]</b>	bd
Podwyższenie	Kowalski	PER	4	1/73 (1)	0/70 (0)	2,88	0,01	bd



Punkt końcowy	Badanie	Populacja	OI [tyg.]	RUPA		LORA		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p
				nb/Nb (%)	nk/Nk (%)					
enzymów wątrobowych <sup>c</sup>	2009	≥18 r.ż.						[0,12; 69,49]	[-0,02; 0,05]	
Wydłużenie QTc>60ms w stosunku do baseline w EKG	Kowalski 2009	PER ≥18 r.ż.	4	0/73 (0)	1/70 (1)			0,32 [0,01; 7,72]	-0,01 [-0,05; 0,02]	bd
Astenia	Saint-Martin 2004	SAR, ≥12 r.ż.	2	12/112 (11)	7/116 (6)			1,78 [0,73; 4,35]	0,05 [-0,03; 0,12]	NS
Kaszel	Saint-Martin 2004	SAR, ≥12 r.ż.	2	9/112 (8)	5/116 (4)			1,86 [0,64; 5,39]	0,04 [-0,03; 0,10]	NS
Suchość w ustach	Saint-Martin 2004	SAR, ≥12 r.ż.	2	2/112 (2)	2/116 (2)			1,04 [0,15; 7,23]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS
Zapalenie gardła	Saint-Martin 2004	SAR, ≥12 r.ż.	2	8/112 (7)	2/116 (2)			4,14 [0,90; 19,09]	<b>NNH=18 [9; 1072]</b>	NS

a) Senność

b) Świąd

c) Uznane za związane z leczeniem

### 5.1.3. Wyniki porównania RUPA vs LEVO

Zidentyfikowano 2 badania porównujące RUPA względem LEVO w populacji pacjentów z ANN. W badaniu Reddy 2018 uwzględniono pacjentów z ANN (niezależnie od rodzaju schorzenia) w wieku 15–45 lat, zaś w badaniu Hanprasertpong 2016 populację docelową stanowili dorośli pacjenci z przewlekłym ANN w wieku ≥18 lat. Okres obserwacji w badaniu Reddy 2018 wynosił 2 tyg., a w badaniu Hanprasertpong 2016 – 4 tyg. Ze względu na różne populacje pacjentów w badaniach nie przeprowadzono kumulacji ilościowej wyników.

#### 5.1.3.1. Ocena nasilenia objawów ANN

W badaniu Reddy 2018 ocena nasilenia ANN obejmowała 5 objawów chorobowych: kichanie, swędzenie nosa, wyciek z nosa, niedrożność nosa oraz brak węchu. Z kolei w pracy Hanprasertpong 2016 oceniano 7 objawów ANN (T7SS-24h), w tym 4 nosowe: wyciek z nosa, kichanie, świąd nosa, niedrożność nosa oraz 3 oczne: świąd oczu, łzawienie, zaczerwienienie oczu. Ocena dokonywana była w sposób wsteczny, uwzględniający ostatnie 24 godz.

W badaniu Hanprasertpong 2016 (przewlekłe ANN), zarówno w grupie RUPA, jak i LEVO, w 4-tygodniowym okresie obserwacji, nastąpiła istotna statystycznie, ponad 50-procentowa, redukcja nasilenia objawów nosowych (T4NSS) i ocznych (TOSS) względem wartości wyjściowych. Wyniki porównania RUPA względem LEVO wskazują na brak istotnych statystycznie różnic (Tabela 27; Wykres 4). Obie terapie przyczyniły się do redukcji nasilenia w zakresie wszystkich analizowanych objawów ANN. Wynik dotyczący nasilenia kichania po 2 tygodniach leczenia był istotnie statystycznie lepszy w grupie RUPA w porównaniu z LEVO (Tabela 27). W badaniu oceniano również stopień

drożności nosa (wskaźnik PNIF). W obu grupach obserwowano poprawę drożności nosa względem wartości początkowych, niemniej jedynie w grupie LEVO wskaźnik PNIF po 4 tygodniach terapii uległ istotnej statycznie poprawie. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA i LEVO (Tabela 27).

W badaniu Reddy 2018 wykazano, iż zarówno RUPA, jak i LEVO przyczyniają się do znacznego zmniejszenia nasilenia poszczególnych objawów ANN względem nasilenia początkowego. Po 2 tygodniach leczenia, procentowa redukcja nasilenia niedrożności nosa, wycieku z nosa oraz kichania była porównywalna w obu analizowanych grupach. Poprawa w zakresie utraty węchu była większa w grupie leczonej RUPA w stosunku do poprawy uzyskanej w grupie LEVO, z kolei terapia LEVO przyczyniła się do numerycznie większej poprawy w zakresie świądu nosa w stosunku do poprawy obserwowanej w grupie RUPA (Wykres 5). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA i LEVO w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających poprawy w zakresie poszczególnych analizowanych objawów ANN (Tabela 28).

Tabela 27.  
Ocena nasilenia objawów ANN dla porównania RUPA vs LEVO (Hanprasertpong 2016)

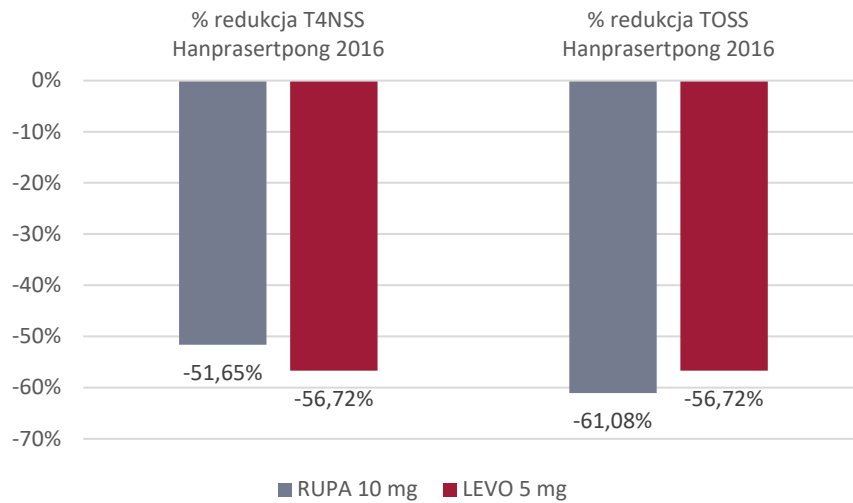
Punkt końcowy	OI [tyg.]	RUPA; średnia (SD)				LEVO; średnia (SD)				MD [95%CI]	p
		N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline		
<b>Zmiana nasilenia objawów nosowych ogółem</b>											
<b>T4NSS-24h</b>	2	59		4,03 (2,07)	-3,23	64		4,96 (2,40)	-2,66	-0,93 [-1,72; -0,14] <sup>c</sup>	NS
	4	59	7,26 (1,31)	3,51 (2,23)	-3,75	64	7,62 (1,44)	3,86 (2,24)	-3,76	-0,35 [-1,14; 0,44] <sup>c</sup>	NS
<b>Zmiana nasilenia objawów ocznych ogółem</b>											
<b>TOSS-24h</b>	2	59		0,99 (1,23)	-1,04	64		1,53 (1,76)	-1,15	-0,54 [-1,07; -0,01] <sup>c</sup>	NS
	4	59	2,03 (1,77)	0,79 (1,08)	-1,24	64	2,68 (2,32)	1,16 (1,36)	-1,52	-0,37 [-0,80; 0,06] <sup>c</sup>	NS
<b>Zmiana nasilenia poszczególnych objawów nosowych</b>											
<b>Nieżyt nos</b>	2	59		0,98 (0,69)	-0,91	64		1,27 (0,80)	-0,73	-0,29 [-0,55; -0,03] <sup>c</sup>	NS
	4	59	1,89 (0,46)	0,84 (0,69)	-1,05	64	2,0 (0,64)	1,03 (0,72)	-0,97	-0,19 [-0,44; 0,06] <sup>c</sup>	NS
<b>Kichanie</b>	2	59		0,84 (0,61)	-0,91	64		1,09 (0,72)	-0,65	<b>-0,25 [-0,49; -0,01]<sup>c</sup></b>	<b>0,03</b>
	4	59	1,75 (0,61)	0,77 (0,54)	-0,98	64	1,74 (0,56)	0,86 (0,64)	-0,88	-0,09 [-0,30; 0,12] <sup>c</sup>	NS
<b>Świąd nosa</b>	2	59		0,80 (0,61)	-0,82	64		1,08 (0,72)	-0,70	-0,28 [-0,52; -0,04] <sup>c</sup>	NS
	4	59	1,62 (0,61)	0,71 (0,69)	-0,91	64	1,78 (0,48)	0,74 (0,56)	-1,04	-0,03 [-0,25; 0,19] <sup>c</sup>	NS
<b>Niedrożność nosa</b>	2	59		1,41 (0,84)	-0,59	64		1,52 (0,72)	-0,58	-0,11 [-0,39; 0,17] <sup>c</sup>	NS
	4	59	2,00 (0,69)	1,20 (0,84)	-0,80	64	2,10 (0,56)	1,24 (0,72)	-0,86	-0,04 [-0,32; 0,24] <sup>c</sup>	NS
<b>Zmiana nasilenia -poszczególnych objawów ocznych</b>											
<b>Łzawienie</b>	2	59		0,34 (0,46)	-0,27	64		0,55 (0,72)	-0,31	-0,21 [-0,42; 0,002] <sup>c</sup>	NS
	4	59	0,61 (0,69)	0,26 (0,46)	-0,35	64	0,86 (0,88)	0,43 (0,56)	-0,43	-0,17 [-0,35; 0,01] <sup>c</sup>	NS
<b>Świąd oczu</b>	2	59		0,49 (0,61)	-0,56	64		0,76 (0,80)	-0,50	-0,27 [-0,52; -0,02] <sup>c</sup>	NS
	4	59	1,05 (0,77)	0,40 (0,54)	-0,65	64	1,26 (0,96)	0,54 (0,64)	-0,72	-0,14 [-0,35; 0,07] <sup>c</sup>	NS

Punkt końcowy	OI [tyg.]	RUPA; średnia (SD)				LEVO; średnia (SD)				MD [95%CI]	p
		N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline		
<b>Zaczerwienienie oczu</b>	2	59	0,37 (0,61)	0,17 (0,38)	-0,20	64	0,56 (0,80)	0,22 (0,48)	-0,34	-0,05 [-0,20; 0,10] <sup>c</sup>	NS
	4	59		0,13 (0,31)	-0,24	64		0,18 (0,32)	-0,38	-0,05 [-0,16; 0,06] <sup>c</sup>	NS
<b>Drożność nosa – wskaźnik PNIF</b>											
<b>PNIF [l/min]</b>	2	59	87,88 (32,57)	89,66 (32,41)	1,78 (27,65)	64	83,44 (34,16)	91,25 (40,96)	7,81 (27,12)	-6,03 [-15,72; 3,66]	NS
	4	59		92,03 (32,88)	4,15 (25,5)	64		96,95 (45,60)	13,52 (30,48)	-9,37 [-19,27; 0,53]	NS

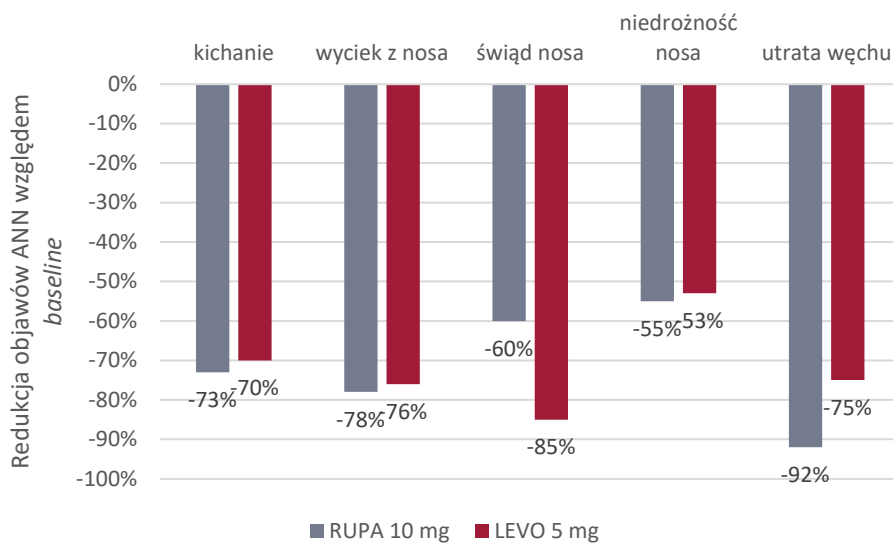
Populacja – PAR  $\geq$  18 r.ż.

- a) W badaniu podano, że wartość zmiany od *baseline* dla RUPA = 2,77 i LEVO = 1,24. Najprawdopodobniej są to błędne wartości, obliczono różnicę z wykorzystaniem danych wyjściowych oraz danych na koniec badania;  
b) W badaniu podano przedział ufności dla zmiany [-2,24; -0,81], z uwagi, iż średnie różnice względem *baseline* były podane błędnie niewykluczone, że przedział ufności jest również nieprawidłowy, dlatego podano wynik porównania obliczony na podstawie wartości końcowych.  
c) Porównanie wartości końcowych RUPA vs LEVO.

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



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



**Tabela 28.**  
Ocena nasilenia poszczególnych objawów ANN dla porównania RUPA vs LEVO (Reddy 2018)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	RUPA	LEVO	RR [95%CI]	RD [95% CI]	p
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
<b>Kichanie</b>						
Brak poprawy	2	1/25 (4)	1/25 (4)	1,00 [0,07; 15,12]	0,00 [-0,11; 0,11]	bd
Łagodna poprawa (25%)	2	1/25 (4)	3/25 (12)	0,33 [0,04; 2,99]	-0,08 [-0,23; 0,07]	bd
Umiarkowana poprawa (50%)	2	5/25 (20)	6/25 (24)	0,83 [0,29; 2,38]	-0,04 [-0,27; 0,19]	bd

Punkt końcowy	OI [tyg.]	RUPA	LEVO	RR [95%CI]	RD [95% CI]	p
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
Znaczna poprawa (75%)	2	10/25 (40)	5/25 (20)	2,00 [0,80; 5,02]	0,20 [-0,05; 0,45]	bd
Całkowita poprawa (100%)	2	8/25 (32)	10/25 (40)	0,80 [0,38; 1,69]	-0,08 [-0,35; 0,19]	bd
<b>Świąd nosa</b>						
Brak poprawy	2	1/25 (4)	0/25 (0)	3,00 [0,13; 70,30]	0,04 [-0,06; 0,14]	bd
Łagodna poprawa (25%)	2	2/25 (8)	0/25 (0)	5,00 [0,25; 99,16]	0,08 [-0,05; 0,21]	bd
Umiarkowana poprawa (50%)	2	3/25 (12)	3/25 (12)	1,00 [0,22; 4,49]	0,00 [-0,18; 0,18]	bd
Znaczna poprawa (75%)	2	3/25 (12)	1/25 (4)	3,00 [0,33; 26,92]	0,08 [-0,07; 0,23]	bd
Całkowita poprawa (100%)	2	3/25 (12)	8/25 (32)	0,38 [0,11; 1,25]	-0,20 [-0,42; 0,02]	bd
<b>Wyciek z nosa</b>						
Brak poprawy	2	0/25 (0)	1/25 (4)	0,33 [0,01; 7,81]	-0,04 [-0,14; 0,06]	bd
Łagodna poprawa (25%)	2	2/25 (8)	1/25 (4)	2,00 [0,19; 20,67]	0,04 [-0,09; 0,17]	bd
Umiarkowana poprawa (50%)	2	5/25 (20)	3/25 (12)	1,67 [0,45; 6,24]	0,08 [-0,12; 0,28]	bd
Znaczna poprawa (75%)	2	4/25 (16)	9/25 (36)	0,44 [0,16; 1,26]	-0,20 [-0,44; 0,04]	bd
Całkowita poprawa (100%)	2	12/25 (48)	9/25 (36)	1,33 [0,69; 2,59]	0,12 [-0,15; 0,39]	bd
<b>Niedrożność nosa</b>						
Brak poprawy	2	3/25 (12)	3/25 (12)	1,00 [0,22; 4,49]	0,00 [-0,18; 0,18]	bd
Łagodna poprawa (25%)	2	2/25 (8)	1/25 (4)	2,00 [0,19; 20,67]	0,04 [-0,09; 0,17]	bd
Umiarkowana poprawa (50%)	2	3/25 (12)	5/25 (20)	0,60 [0,16; 2,25]	-0,08 [-0,28; 0,12]	bd
Znaczna poprawa (75%)	2	5/25 (20)	3/25 (12)	1,67 [0,45; 6,24]	0,08 [-0,12; 0,28]	bd
Całkowita poprawa (100%)	2	3/25 (12)	3/25 (12)	1,00 [0,22; 4,49]	0,00 [-0,18; 0,18]	bd
<b>Utrata węchu</b>						
Brak poprawy	2	0/25 (0)	1/25 (4)	0,33 [0,01; 7,81]	-0,04 [-0,14; 0,06]	bd
Łagodna poprawa (25%)	2	0/25 (0)	0/25 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd
Umiarkowana poprawa (50%)	2	0/25 (0)	0/25 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd
Znaczna poprawa (75%)	2	1/25 (4)	2/25 (8)	0,50 [0,05; 5,17]	-0,04 [-0,17; 0,09]	bd
Całkowita poprawa (100%)	2	2/25 (8)	3/25 (12)	0,67 [0,12; 3,65]	-0,04 [-0,21; 0,13]	bd

Populacja – ANN 15–45 lat

### 5.1.3.2. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako redukcja wyniku ogólnej oceny nasilenia objawów przewlekłej postaci ANN o co najmniej 50% względem wartości początkowych, uzyskało 58% pacjentów leczonych RUPA oraz 50% pacjentów leczonych LEVO. Różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła progu istotności statystycznej (Tabela 29).

**Tabela 29.**  
Ocena odpowiedzi na leczenie dla porównania RUPA vs LEVO (Hanprasertpong 2016)

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

Populacja – PAR  $\geq 18$  r.ż.

### 5.1.3.3. Terapia ratunkowa

W badaniu Hanprasertpong 2016 (przewlekłe ANN), po 4 tygodniach obserwacji, częstość stosowania terapii ratunkowej w postaci irygacji nosa za pomocą soli fizjologicznej lub stosowania pseudoefedryny zmalała w obu grupach w stosunku do częstości raportowanej po 2 tygodniach leczenia. W grupie leczonej RUPA pacjenci rzadziej sięgali po terapię pseudoefedryną w stosunku do grupy leczonej LEVO, niemniej różnica pomiędzy interwencjami nie była istotna statystycznie (Tabela 30; Tabela 31).

**Tabela 30.**  
Średnia częstość stosowania terapii ratunkowej (Hanprasertpong 2016)

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

Populacja – PAR  $\geq 18$  r.ż.

**Tabela 31.**  
Odsetek pacjentów stosujących terapię ratunkową w populacji PAR  $\geq 18$  r.ż. dla porównania RUPA vs LEVO

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

### 5.1.3.4. Parametry laboratoryjne

W badaniu Reddy 2018 zarówno w grupie leczonej RUPA, jak i grupie LEVO odnotowano redukcję całkowitej liczby eozynofili w krwi w stosunku do wartości początkowych. Stężenie przeciwciał IgE uległo nieznacznej redukcji w obu analizowanych grupach. W badaniu nie podano informacji na temat

wyniku porównania RUPA i LEVO, z uwagi na znacznie różne wartości początkowe raportowane w grupie RUPA i LEVO odstępiono od obliczeń własnych (Tabela 32).

W badaniu Hanprasertpong 2016 zarówno terapia RUPA, jak i LEVO nie przyczyniły się do istotnej statystycznie redukcji liczby eozynofili w wymazie z nosa w stosunku do wartości początkowych. Nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami (Tabela 32).



**Tabela 32.**  
**Ocena parametrów laboratoryjnych dla porównania RUPA vs LEVO**

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	OI [tyg.]	RUPA [średnia (SD)]				LEVO [średnia (SD)]				MD [95%CI]	p
				N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline		
<b>Zmiana poziomu eozynofiliów</b>													
<b>Reddy 2018</b>	ANN 15–45 lat	Całkowita liczba eozynofili (AEC)	2	25	787 (98) <sup>a</sup>	755 (94) <sup>a</sup>	-32	25	575 (76) <sup>a</sup>	558 (67) <sup>a</sup>	-17	bd <sup>b</sup>	bd
<b>Hanprasertpong 2016</b>	PAR ≥18 r.ż.	% eozynofili <sup>c</sup>	4	59	1,74 (23,81)	bd	NS	64	1,34 (21,92)	bd	NS	NS	NS
<b>Zmiana stężenia IgE</b>													
<b>Reddy 2018</b>	ANN 15–45 lat	IgE w surowicy [IU/ml]	2	25	199 (31) <sup>a</sup>	195 (32) <sup>a</sup>	-4	25	263 (39) <sup>a</sup>	260 (43) <sup>a</sup>	-3	bd <sup>b</sup>	bd

a) W badaniu nie podano informacji na temat rodzaju przedstawionej miary rozrzutu (SD/SE);

b) Odstąpiono od obliczeń własnych ze względu na znaczne różnice w zakresie wartości początkowych w obrębie grup RUPA i LEVO;

c) Odsetek eozynofili w cytogramie z wymazu z nosa na 200 komórek (eozynofili, bazofili, neutrofilii, makrofagów, limfocytów i komórek epitelium).

### 5.1.3.5. Bezpieczeństwo

W badaniu Reddy 2018 zdarzenia niepożądane ogółem występowały rzadziej u pacjentów leczonych RUPA w porównaniu z pacjentami przyjmującymi terapię LEVO, jednak wynik ten był na pograniczu istotności statystycznej (zmianę odnotowano wyłącznie w miarach bezwzględnych). Z kolei w badaniu Hanprasertpong 2016 zdarzenia niepożądane ogółem występowały u zbliżonego odsetka chorych leczonych RUPA i LEVO, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami. U żadnego z pacjentów leczonych RUPA lub LEVO nie odnotowano zdarzenia o charakterze ciężkim, ponadto zdarzenia niepożądane nie stanowiły przyczyny utraty z badania (Tabela 33).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: senność, zmęczenie, suchość w ustach lub gardle, suchość oczu oraz zawroty głowy. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowanych w grupie RUPA i LEVO (Tabela 33).

**Tabela 33.**  
Ocena bezpieczeństwa dla porównania RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z ANN

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	RUPA	LEVO	RR [95%CI]	RD [95% CI]	p
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
<b>AE ogółem</b>							
<b>AE ogółem</b>	Hanprasertpong 2016	4	48/59 (81)	49/64 (77)	1,06 [0,89; 1,28]	0,05 [-0,10; 0,19]	0,80
	Reddy 2018	2	5/25 (20)	12/25 (48)	0,42 [0,17; 1,01]	<b>NNT = 4</b> <b>[2; 35]</b>	bd
<b>Utrata z badania z powodu AE</b>	Hanprasertpong 2016	4	0/66 (0)	0/66 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd
<b>SAE</b>	Hanprasertpong 2016	4	0/66 (0)	0/66 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd
<b>Szczegółowe AE</b>							
<b>Senność (drowsiness)</b>	Reddy 2018	2	1/25 (4)	7/25 (28)	0,14 [0,02; 1,08]	<b>NNT = 5</b> <b>[3; 21]</b>	bd
	Hanprasertpong 2016	4	22/59 (37)	22/64 (34)	1,08 [0,68; 1,74]	0,03 [-0,14; 0,20]	0,79
<b>Senność (somnolence)</b>	Hanprasertpong 2016	4	37/59 (63)	36/64 (56)	1,11 [0,83; 1,49]	0,06 [-0,11; 0,24]	0,54
<b>Ból głowy</b>	Hanprasertpong 2016	4	5/59 (9)	5/64 (8)	1,08 [0,33; 3,56]	0,01 [-0,09; 0,10]	0,92
<b>Zmęczenie</b>	Hanprasertpong 2016	4	5/59 (9)	9/64 (14)	0,60 [0,21; 1,70]	-0,06 [-0,17; 0,06]	0,32
<b>Suchość w gardle</b>	Hanprasertpong 2016	4	29/59 (49)	37/64 (58)	0,85 [0,61; 1,19]	-0,09 [-0,26; 0,09]	0,29
<b>Suchość w ustach i gardle</b>	Reddy 2018	2	4/25 (16)	5/25 (20)	0,80 [0,24; 2,64]	-0,04 [-0,25; 0,17]	bd

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	RUPA	LEVO	RR [95%CI]	RD [95% CI]	p
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
<b>Suchość oczu</b>	Hanprasertpong 2016	4	13/59 (22)	15/64 (23)	0,94 [0,49; 1,81]	-0,01 [-0,16; 0,13]	0,81
<b>Zamglone widzenie</b>	Hanprasertpong 2016	4	1/59 (2)	3/64 (5)	0,36 [0,04; 3,38]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,34
<b>Zawroty głowy</b>	Hanprasertpong 2016	4	4/59 (7)	9/64 (14)	0,48 [0,16; 1,48]	-0,07 [-0,18; 0,03]	0,18
<b>Astenia</b>	Hanprasertpong 2016	4	1/59 (2)	3/64 (5)	0,36 [0,04; 3,38]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,34
<b>Dezorientacja</b>	Hanprasertpong 2016	4	2/59 (3)	1/64 (2)	2,17 [0,20; 23,31]	0,02 [-0,04; 0,07]	0,52
<b>Biegunka</b>	Hanprasertpong 2016	4	0/59 (0)	2/64 (3)	0,22 [0,01; 4,42]	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,17
<b>Nudności</b>	Hanprasertpong 2016	4	1/59 (2)	0/64 (0)	3,25 [0,13; 78,25]	0,02 [-0,03; 0,06]	0,30
<b>Tachykardia</b>	Hanprasertpong 2016	4	1/59 (2)	5/64 (8)	0,22 [0,03; 1,80]	-0,06 [-0,13; 0,01]	0,11
<b>Dysuria</b>	Hanprasertpong 2016	4	0/59 (0)	1/64 (2)	0,36 [0,01; 8,69]	-0,02 [-0,06; 0,03]	0,33

Populacja w badaniu Hanprasertpong 2016: PAR, ≥18 r.ż.; Reddy 2018: ANN, 15–45 lat.

#### 5.1.4. Wyniki porównania RUPA vs DES

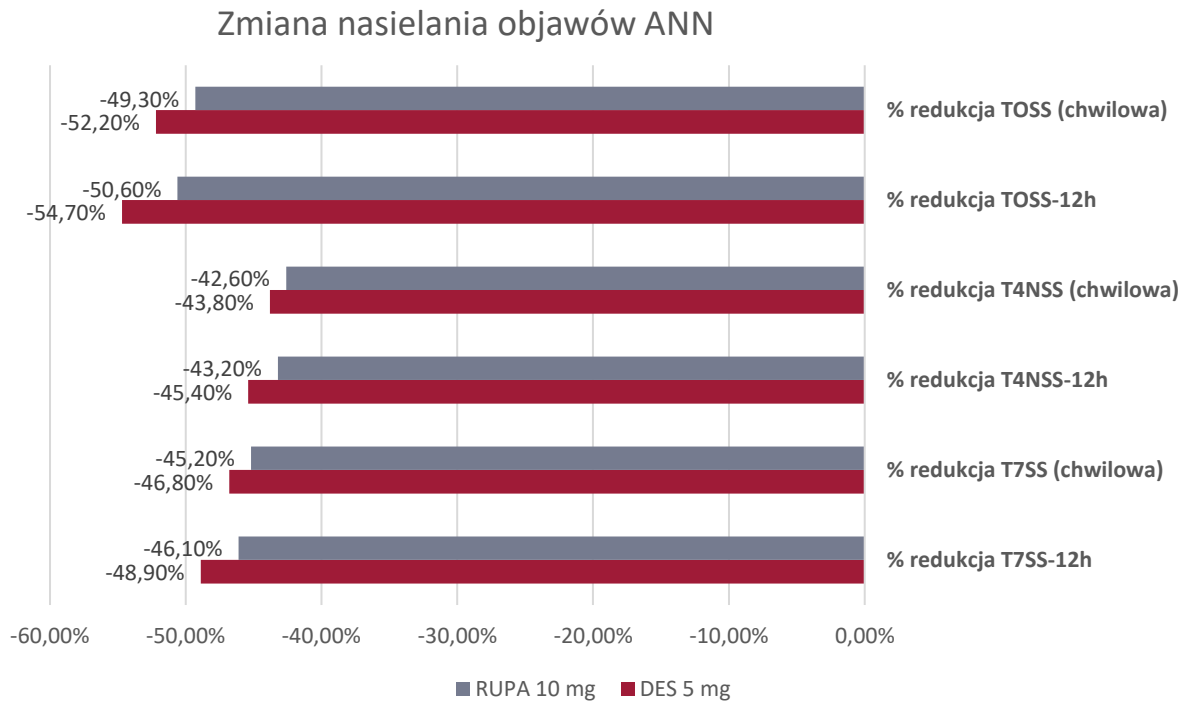
Odnaleziono jedno badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RUPA vs DES w populacji pacjentów z ANN. Badanie obejmowało pacjentów w wieku >12 lat z sezonowym ANN.

##### 5.1.4.1. Ocena nasilenia objawów ANN

W badaniu Lukat 2013 ogólną ocenę nasilenia ANN oceniano na podstawie 7 symptomów chorobowych, w tym 4 nosowych: wydzielina z nosa, niedrożność nosa, kichanie, świąd nosa oraz 3 ocznych: świąd oczu, zaczerwienienie oczu i łzawienie. Po 4 tygodniach leczenia zarówno terapia RUPA, jak i DES przyczyniły się do znacznej redukcji nasilenia objawów ANN ogółem względem wartości wyjściowej wynoszącej 45–46% i 47–49% odpowiednio w grupie leczonej RUPA i DES w zależności od sposobu oceny objawów (chwilowej lub wstecznej 12-godzinnej; Wykres 6). Podobne rezultaty obserwowano w odniesieniu do analizowanych osobno objawów nosowych i ocznych ogółem. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami (Tabela 34; Wykres 6).

Analiza poszczególnych objawów chorobowych wykazała, że obie terapie powodują redukcję nasilenia w zakresie wszystkich 7 analizowanych objawów względem wartości wyjściowych, z największą redukcją uzyskaną w odniesieniu do nasilenia wydzieliny z nosa, świądu nosa, kichania oraz świądu oczu (Tabela 34).

**Wykres 6.**  
**Redukcja nasilenia objawów ANN (Lukat 2013)**



**Tabela 34.**  
**Ocena nasilenia objawów ANN dla porównania RUPA vs DES**

Badanie	Populacja	PK	OI [tyg.]	RUPA 10 mg, średnia (SD)				DES 5 mg, średnia (SD)				MD [95%CI]	p
				N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline		
<b>Zmiana nasilenia objawów (nosowych i nienosowych) ogółem</b>													
<b>Lukat 2013</b>	SAR >12 r.ż.	T7SS-12h	4	117	13,77 (2,68)	7,42 (3,70)	-6,35 (3,83)	117	13,68 (2,67)	6,99 (4,88)	-6,69 (3,89)	0,34 [-0,65; 1,33]	NS
		T7SS (chwilowa)	4	117	12,93 (3,51)	7,09 (3,59)	-5,83 (3,93)	117	12,65 (3,60)	6,72 (4,23)	-5,94 (3,99)	0,11 [-0,90; 1,12]	NS
<b>Zmiana nasilenia objawów nosowych</b>													
<b>Lukat 2013</b>	SAR >12 r.ż.	T4NSS-12h	4	117	8,52 (1,52)	4,84 (2,23)	-3,69 (2,34)	117	8,58 (1,53)	4,68 (2,64)	-3,90 (2,43)	0,21 [-0,40; 0,82]	NS
		T4NSS (chwilowa)	4	117	8,03 (2,06)	4,61 (2,26)	-3,42 (2,39)	117	7,93 (2,09)	4,45 (2,50)	-3,47 (2,41)	0,05 [-0,57; 0,67]	NS
<b>Zmiana nasilenia objawów nienosowych</b>													
<b>Lukat 2013</b>	SAR >12 r.ż.	TOSS-12h	4	117	5,25 (1,48)	2,59 (1,68)	-2,66 (1,66)	117	5,10 (1,51)	2,31 (1,91)	-2,79 (1,72)	0,13 [-0,30; 0,56]	NS
		TOSS (chwilowa)	4	117	4,89 (1,75)	2,48 (1,56)	-2,41 (1,75)	117	4,73 (1,83)	2,26 (1,91)	-2,46 (1,86)	0,05 [-0,41; 0,51]	NS
<b>Zmiana nasilenia poszczególnych objawów ANN</b>													
<b>Lukat 2013</b>	SAR >12 r.ż.	Wydzielina z nosa	4	117	bd	bd	-1,06 <sup>a</sup>	117	bd	bd	-1,06 <sup>a</sup>	0	NS
		Niedrożność nosa	4	117	bd	bd	-0,72 <sup>a</sup>	117	bd	bd	-0,85 <sup>a</sup>	0,13	NS
		Kichanie	4	117	bd	bd	-1,01 <sup>a</sup>	117	bd	bd	-0,98 <sup>a</sup>	-0,03	NS
		Świąd nosa	4	117	bd	bd	-0,91 <sup>a</sup>	117	bd	bd	-1,00 <sup>a</sup>	0,09	NS
		Świąd oczu	4	117	bd	bd	-1,00 <sup>a</sup>	117	bd	bd	-1,05 <sup>a</sup>	0,05	NS
		Zaczerwienienie oczu	4	117	bd	bd	-0,84 <sup>a</sup>	117	bd	bd	-0,87 <sup>a</sup>	0,03	NS
		Łzawienie oczu	4	117	bd	bd	-0,82 <sup>a</sup>	117	bd	bd	-0,89 <sup>a</sup>	0,07	NS

a) Dane odczytane z wykresu.

### 5.1.4.2. Ogólna odpowiedź na leczenie

W badaniu Lukat 2013 ogólna odpowiedź na leczenie, zarówno w ocenie lekarza, jak i pacjenta była istotnie statystycznie wyższa dla obu terapii (RUPA i DES) względem PLC, w pracy nie podano jednak wartości liczbowych dla analizowanego punktu końcowego uniemożliwiając tym samym porównanie efektu terapeutycznego RUPA względem DES.

### 5.1.4.3. Jakość życia

Zgodnie z informacją zawartą w publikacji, 4-tygodniowa terapia RUPA przyczynia się do poprawy w zakresie ograniczenia codziennych aktywności w porównaniu z PLC ( $p = 0,027$ ), w przypadku leczenia DES zaobserwowano podobną zależność ( $p = 0,04$ ). W pracy nie przedstawiono wyniku liczbowego, co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy porównawczej RUPA względem DES.

### 5.1.4.4. Bezpieczeństwo

Wyniki analizy bezpieczeństwa badania Lukat 2013, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA i DES w doniesieniu do częstości zdarzeń niepożądanych ogółem, o charakterze ciężkim, ani uznanych za związane z leczeniem. Zdarzenia niepożądane stanowiły przyczynę utraty z badania u nieznacznego odsetka pacjentów zarówno w grupie RUPA, jak i DES, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem należała senność, która występowała z porównywalną częstością w obydwu grupach (Tabela 35).

**Tabela 35.**  
Ocena bezpieczeństwa dla porównania RUPA vs DES (Lukat 2013)

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

Populacja: SAR >12 r.ż.; OI – 4 tyg.

DR – uznane za związane z leczeniem

a) Na podstawie danych umieszczonych na wykresie obrazującym przepływ pacjentów. W publikacji w tabeli numer 3 autorzy podają, że utrata z powodu AE wyniosła 0% w każdym z ramion.

## 5.2. Pokrzywka

### 5.2.1. Wyniki porównania RUPA vs CET

#### 5.2.1.1. Ocena aktywności pokrzywki

Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne zmniejszenie ogólnej aktywności choroby względem wartości wyjściowych zarówno u pacjentów leczonych RUPA, jak i CET. Zmniejszenie nasilenia objawów chorobowych obserwowane było już po 3 tygodniach terapii i utrzymywało się aż do 6. tygodnia. Poprawa aktywności choroby oceniana na podstawie ogólnego wskaźnika objawów pokrzywki uwzględniającego liczbę bąbli pokrzywkowych (MNW) oraz nasilenie świądu (MPS) była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej RUPA w porównaniu z grupą leczoną CET. Podobnie analiza poszczególnych wskaźników aktywności choroby, tj.: liczba bąbli, nasilenie świądu, nasilenie rumienia oraz wielkość bąbli uległy istotnie statystycznie większej poprawie w grupie leczonej RUPA w porównaniu z CET (Tabela 36).

Zarówno w grupie RUPA jak i CET poprawę w stosunku do wartości wyjściowych obserwowano również w odniesieniu do stopnia zajęcia skóry przez rumień, różnica pomiędzy analizowanymi interwencjami nie była istotna statystycznie. Nie obserwowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA i CET w odniesieniu do oceny wpływu rumienia na sen (Tabela 36).

Tabela 36.  
Ocena aktywności pokrzywki dla porównania RUPA vs CET (Dakhale 2013)

Punkt końcowy	Populacja	OI [tyg.]	RUPA 10 mg; średnia (SD)				CET 10 mg; średnia (SD)				MD [95%CI]	p
			N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline		
Ogólna ocena aktywności pokrzywki (MTSS)	CSU ≥18 r.ż.	3	33	6,24 (0,97)	1,95 (1,19)	-4,29	31	6,29 (1,19)	3,14 (1,28)	-3,15	-1,19 [-1,80; -0,58] <sup>a</sup>	bd
		6	33		1,80 (1,27)	-4,44 (1,78)	31		3,05 (1,26)	-3,24 (1,79)	-1,20 [-2,08; -0,32]	<0,01
Wskaźnik liczby bąbli pokrzywkowych (MNW)	CSU ≥18 r.ż.	3	33	3,12 (0,74)	1,02 (0,63)	-2,10	31	3,13 (0,67)	1,65 (0,73)	-1,48	-0,63 [-0,97; -0,29] <sup>a</sup>	bd
		6	33		0,97 (0,74)	-2,15 (1,17)	31		1,56 (0,74)	-1,56 (1,05)	-0,59 [-1,13; -0,05]	<0,05
Wskaźnik nasilenia świądu (MPS)	CSU ≥18 r.ż.	3	33	3,12 (0,65)	0,94 (0,65)	-2,18	31	3,16 (0,73)	1,5 (0,67)	-1,66	-0,56 [-0,88; -0,24] <sup>a</sup>	bd
		6	33		0,83 (0,62)	-2,29 (0,96)	31		1,48 (0,7)	-1,68 (1,05)	-0,61 [-1,10; -0,12]	<0,05
Ocena nasilenia rumienia (SIE)	CSU ≥18 r.ż.	6	33	2,27 (0,67)	1,09 (0,91)	-1,18	31	2,23 (0,67)	1,65 (0,88)	-0,58	-0,56 [-1,00; -0,12] <sup>a</sup>	<0,05
Ocena wpływu rumienia na sen (SIWS)	CSU ≥18 r.ż.	6	33	2,09 (0,77)	0,97 (0,73)	-1,12	31	2,10 (0,75)	1,23 (0,62)	-0,87	-0,26 [-0,59; 0,07] <sup>a</sup>	0,24
Stopień zajęcia skóry przez rumień (SESI)	CSU ≥18 r.ż.	6	33	2,33 (0,54)	1,03 (0,88)	-1,30	31	2,29 (0,64)	1,19 (0,65)	-1,10	-0,16 [-0,54; 0,22] <sup>a</sup>	0,46
Liczba bąbli	CSU ≥18 r.ż.	6	33	3,12 (0,74)	0,85 (0,67)	-2,27	31	3,13 (0,67)	1,52 (0,77)	-1,61	-0,67 [-1,02; -0,32] <sup>a</sup>	<0,05
Wielkość bąbli [cm]	CSU ≥18 r.ż.	6	33	2,39 (0,75)	1,09 (0,91)	-1,30	31	2,32 (0,83)	1,61 (0,84)	-0,71	-0,52 [-0,95; -0,09] <sup>a</sup>	<0,05

CSU – przewlekła pokrzywka spontaniczna; OI – okres interwencji

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



### 5.2.1.2. Ocena parametrów laboratoryjnych

Wyniki analizy wskazują, że terapia RUPA przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji liczby eozynofili w porównaniu z terapią CET w 6-tygodniowym okresie obserwacji (Tabela 37).

**Tabela 37.**

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

Punkt końcowy	RUPA 10 mg; średnia (SD)				CET 10 mg; średnia (SD)				MD [95%CI]	p
	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline		
Eozynofile [%]	33	6,71 (1,53)	4,61 (1,94)	-2,10	31	6,93 (1,87)	5,81 (1,85)	-1,12	-1,20 [-2,13; -0,27]	<0,05

OI – 6 tygodni; Populacja – CSU ≥18 r.ż. Porównanie RUPA vs CET na podstawie wartości końcowych (obliczenia własne).

### 5.2.1.3. Bezpieczeństwo

#### Sedacja

Zarówno terapia RUPA, jak i CET przyczyniały się do numerycznego wzrostu nasilenia sedacji ocenianej w skali VAS względem wartości wyjściowych. Pacjenci leczeni CET raportowali istotnie większe nasilenie sedacji w porównaniu z grupą leczoną RUPA (Tabela 38).

**Tabela 38.**

**Ocena stopnia senności dla porównania RUPA vs CET w populacji pacjentów z pokrzywką (badanie Dakhale 2013)**

Punkt końcowy	RUPA; średnia (SD)				CET; średnia (SD)				MD [95%CI]	p
	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline		
Sedacja (VAS)	33	21,21 (9,37)	21,79 (10,18)	0,58	31	20,65 (9,65)	23,29 (9,27)	2,64	-1,50 [-6,27; 3,27]	<0,01

OI – 6 tygodni; Populacja – CSU ≥18 r.ż. Porównanie RUPA vs CET na podstawie wartości końcowych (obliczenia własne).

#### Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem, w 6-tygodniowym okresie obserwacji, raportowano u większego odsetka pacjentów leczonych CET w porównaniu z RUPA, niemniej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi terapiami. Nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA i CET w odniesieniu do częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tabela 39). Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była senność, którą raportowano u 12% i 26% odpowiednio w grupie leczonej RUPA i CET.

**Tabela 39.**  
Ocena bezpieczeństwa dla porównania RUPA vs CET w populacji pacjentów z pokrzywką

Punkt końcowy	OI [tyg.]	RUPA	CET	RR [95%CI]	RD [95% CI]	p
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
<b>AE ogółem</b>		7/33 (21)	12/31 (39)	0,55 [0,25; 1,21]	-0,17 [-0,40; 0,05]	NS
<b>Ból głowy</b>		2/33 (6)	2/31 (6)	0,94 [0,14; 6,27]	-0,004 [-0,12; 0,11]	bd
<b>Podrażnienie żołądka</b>	6	0/33 (0)	1/31 (3)	0,31 [0,01; 7,42]	-0,03 [-0,12; 0,05]	bd
<b>Suchość w ustach</b>		1/33 (3)	1/31 (3)	0,94 [0,06; 14,38]	-0,002 [-0,09; 0,08]	bd
<b>Senność</b>		4/33 (12)	8/31 (26)	0,47 [0,16; 1,40]	-0,14 [-0,33; 0,05]	bd

Populacja – CSU ≥18 r.ż.

## 5.2.2. Wyniki porównania RUPA vs LEVO

### 5.2.2.1. Ocena aktywności pokrzywki

Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne zmniejszenie aktywności pokrzywki względem stanu wyjściowego zarówno w grupie leczonej RUPA, jak i LEVO w 4-tygodniowym okresie obserwacji. W badaniu Maiti 2011 ocena ogólnej aktywności choroby obejmowała liczbę oraz wielkość bąbli pokrzywkowych, nasilenie świądu oraz liczbę odrębnych epizodów pokrzywkowych. W wyniku leczenia RUPA aktywność pokrzywki uległa redukcji o 28% w porównaniu z redukcją na poziomie 15% w grupie leczonej LEVO. Różnica pomiędzy interwencjami była istotna statystycznie. Ponadto RUPA przyczyniała się do istotnie statystycznie większej redukcji liczby bąbli pokrzywkowych w porównaniu z LEVO. W odniesieniu do pozostałych wskaźników analizowanych w badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami (Wykres 7; Tabela 41).

Poprawę całkowitego wyniku oceny aktywności pokrzywki obserwowano u większego odsetka pacjentów leczonych RUPA, wynoszącego 88%, w porównaniu odsetkiem pacjentów leczonych LEVO, wynoszącym 61%, obserwowana różnica była istotna statystycznie (Tabela 40).

**Tabela 40.**  
Odsetek pacjentów z poprawą całkowitego wyniku oceny aktywności pokrzywki dla porównania RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z pokrzywką (Maiti 2011)

Punkt końcowy	Populacja	OI [tyg.]	RUPA	LEVO	RR [95%CI]	NNT [95% CI]	p
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
<b>% pacjentów z poprawą ogólnej aktywności pokrzywki</b>	CIU, 12–60 r.ż.	4	23/26 (88)	17/28 (61)	<b>1,46 [1,05; 2,02]</b>	<b>4 [3; 17]</b>	<b>0,029</b>

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

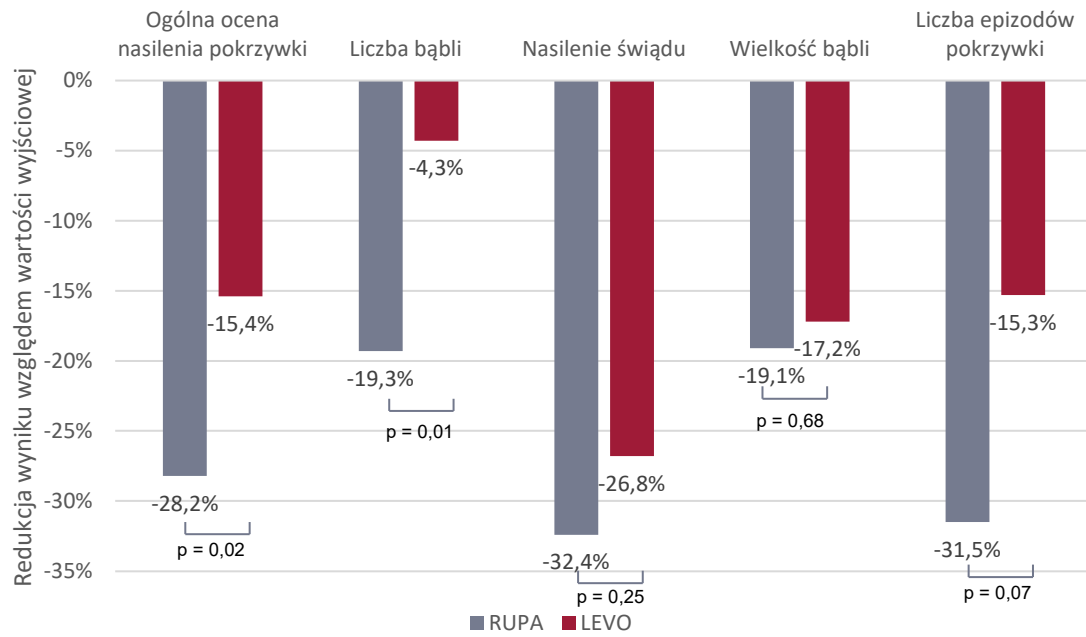


Tabela 41.  
Ocena aktywności pokrzywki dla porównania RUPA vs LEVO (Maiti 2011)

Badanie	Populacja	OI [tyg.]	RUPA [średnia (SD)]			LEVO [średnia (SD)]			MD [95%CI]	p		
			N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	N	Baseline			Wartość końcowa	Zmiana vs baseline
Ogólna ocena aktywności pokrzywki <sup>a</sup>		4	26	7,81 (1,9)	5,61 (1,6)	-2,20	28	6,93 (1,9)	5,86 (1,4)	-1,07	-0,25 [-1,05; 0,55] <sup>a</sup>	<b>0,02</b>
Wskaźnik liczby bąbli pokrzywkowych		4	26	1,81 (0,6)	1,46 (0,5)	-0,35	28	1,64 (0,6)	1,57 (0,6)	-0,07	-0,11 [-0,40; 0,18] <sup>a</sup>	<b>0,01</b>
Ocena stopnia nasilenia świądu	CIU, 12–60 r.ż.	4	26	2,5 (0,5)	1,69 (0,6)	-0,81	28	2,39 (0,5)	1,75 (0,4)	-0,64	-0,06 [-0,33; 0,21] <sup>a</sup>	0,25
Ocena wielkości bąbli pokrzywkowych		4	26	2,04 (0,8)	1,65 (0,6)	-0,39	28	1,86, (0,8)	1,54 (0,6)	-0,32	0,11 [-0,21; 0,43] <sup>a</sup>	0,68
Liczba epizodów pokrzywki		4	26	1,46 (0,9)	1,0 (0,8)	-0,46	28	1,18 (0,6)	1,0 (0,6)	-0,18	0,00 [-0,38; 0,38] <sup>a</sup>	0,07

a) Ocena obejmuje liczbę oraz wielkość bąbli pokrzywkowych, nasilenie świądu oraz liczbę odrębnych epizodów pokrzywkowych.

b) Porównanie RUPA vs LEVO na podstawie wartości końcowych (obliczenia własne).

### 5.2.2.2. Ogólna odpowiedź na leczenie

Ogólna odpowiedź na leczenie oceniona przez badacza po 4 tygodniach leczenia była istotnie statystycznie większa w grupie leczonej RUPA w porównaniu z grupą LEVO (Tabela 42).

**Tabela 42.**  
Ogólna odpowiedź na leczenie dla porównania RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z pokrzywką (Maiti 2011)

Punkt końcowy	Populacja	OI [tyg.]	RUPA		LEVO		MD [95%CI]	p
			N	średnia (SD)	N	średnia (SD)		
Ogólna odpowiedź na leczenie	CIU, 12–60 r.ż.	4	26	2,81 (1,1)	28	1,96 (1,2)	<b>0,85 [0,24; 1,46]</b>	<b>0,009</b>

Wyższy wynik oznacza większą poprawę

### 5.2.2.3. Ocena jakości życia

Jakość życia w 4-tygodniowym okresie obserwacji, mierzona na podstawie zmiany wyniku kwestionariusza AEQLQ, uległa istotnej poprawie względem wartości początkowych zarówno wśród pacjentów leczonych RUPA, jak i LEVO. Redukcja wyniku, świadcząca o poprawie parametru, wynosiła 27,3% u pacjentów leczonych RUPA, zaś u pacjentów leczonych LEVO 12,4%. Wyniki analizy przedstawionej przez autorów publikacji wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść RUPA (Tabela 43).

Istotną klinicznie poprawę wyniku AEQLQ o co najmniej 25% uzyskało 69% pacjentów leczonych RUPA w porównaniu z 21% chorych leczonych LEVO, obserwowana różnica była istotna statystycznie (Tabela 44)

**Tabela 43.**  
Ocena jakości życia dla porównania RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z pokrzywką (Maiti 2011)

Punkt końcowy	RUPA [średnia (SD)]				LEVO [średnia (SD)]				MD [95%CI]	p
	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline		
Jakość życia (AEQLQ)	26	15,77 (3,9)	11,46 (3,0)	-4,31	28	13,86 (3,5)	12,14 (2,9)	-1,72	-0,68 [-2,26; 0,90] <sup>a</sup>	<b>0,006</b>

OI – 4 tygodnie; Populacja – CIU, 12–60 r.ż.

a) Porównanie RUPA vs LEVO na podstawie wartości końcowych (obliczenia własne).

**Tabela 44.**  
Odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą AEQLQ dla porównania RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z pokrzywką (Maiti 2011)

Badanie	Populacja	OI [tyg.]	RUPA	LEVO	RR [95%CI]	NNT [95% CI]	p
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
% pacjentów z istotną klinicznie poprawą AEQLQ	CIU, 12–60 r.ż.	4	18/26 (69)	6/28 (21)	<b>3,23 [1,52; 6,87]</b>	<b>3 [2; 5]</b>	<b>0,001</b>

### 5.2.2.4. Parametry laboratoryjne

Poziom eozynofili, w 4-tygodniowym okresie obserwacji, uległ redukcji o 27,9% (DC-E) i 35,6% (AEC) u pacjentów leczonych RUPA w porównaniu z redukcją o 11,9% i 14,4% u pacjentów leczonych LEVO. W obu grupach obserwowano istotną statystycznie redukcję względem wartości początkowych, niemniej terapia RUPA przyczyniła się do znamiennej większej redukcji w stosunku do wyniku uzyskanego w grupie leczonej LEVO. Również stężenie przeciwciał klasy IgE wśród pacjentów leczonych RUPA obniżyło się w istotny statystyczny sposób w stosunku do średniej zmiany stężenia u pacjentów leczonych LEVO (Tabela 45).

**Tabela 45.**  
Ocena parametrów laboratoryjnych dla porównania RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z pokrzywką (Maiti 2011)

Punkt końcowy	RUPA [średnia (SD)]				LEVO [średnia (SD)]				MD [95%CI]	p
	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline		
% eozynofili (DC-E)	26	6,88 (1,9)	4,96 (1,2)	-1,92	28	6,64 (1,9)	5,85 (1,2)	-0,79	<b>-0,89</b> [-1,53; -0,25] <sup>a</sup>	<b>0,027</b>
Całkowita liczba eozynofili (AEC)	26	649,2 (205,7)	418,2 (110,6)	-231	28	573 (171,9)	490,5 (102,9)	-82,5	<b>-72,30</b> [-129,40; -15,20]	<b>0,036</b>
Stężenie IgE [IU/ml]	26	315,9 (86,2)	267,5 (64,1)	-48,4	28	332,8 (76,6)	309,4 (48,5)	-23,4	<b>-41,90</b> [-72,39; -11,41]	<b>0,024</b>

OI – 4 tygodnie; Populacja – CIU, 12–60 r.ż.

a) Porównanie RUPA vs LEVO na podstawie wartości końcowych (obliczenia własne).

### 5.2.2.5. Bezpieczeństwo

W 4-tygodniowym okresie obserwacji zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 23% i 29% pacjentów leczonych odpowiednio RUPA i LEVO, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. Nie odnotowano również istotnych różnic pomiędzy RUPA i LEVO w odniesieniu do poszczególnych zdarzeń. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należała senność, którą zaraportowano u 12% i 18% pacjentów odpowiednio w grupie RUPA i LEVO (Tabela 46).

**Tabela 46.**  
Ocena bezpieczeństwa dla porównania RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z pokrzywką (Maiti 2011)

Badanie	Populacja	OI [tyg.]	RUPA	LEVO	RR [95%CI]	RD [95% CI]	p
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
<b>AE ogółem</b>		4	6/26 (23,1)	8/28 (28,6)	0,81 [0,32; 2,01]	-0,05 [-0,29; 0,18]	0,76
<b>Utrata z badania z powodu AE</b>	CIU, 12–60 r.ż.	4	0/26 (0)	0/28 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd
<b>Senność (drowsiness)</b>		4	3/26 (12)	5/28 (18)	0,65 [0,17; 2,44]	-0,06 [-0,25; 0,12]	bd
<b>Ból głowy</b>		4	1/26 (4)	0/28 (0)	3,22 [0,14; 75,75]	0,04 [-0,06; 0,14]	bd

Badanie	Populacja	OI [tyg.]	RUPA	LEVO	RR [95%CI]	RD [95% CI]	p
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
Suchość w ustach		4	2/26 (8)	1/28 (4)	2,15 [0,21; 22,37]	0,04 [-0,08; 0,16]	bd
Podrażnienie żołądka		4	0/26 (0)	2/28 (7)	0,21 [0,01; 4,28]	-0,07 [-0,19; 0,04]	bd

### 5.2.3. Wyniki porównania RUPA vs DES

#### 5.2.3.1. Ocena aktywności pokrzywki

Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne zmniejszenie ogólnej aktywności choroby względem wartości wyjściowych zarówno u pacjentów leczonych RUPA, jak i DES w 4-tygodniowym okresie obserwacji. Ocena ogólnej aktywności pokrzywki obejmowała 4 parametry, tj.: nasilenie świądu, wielkość bąbli, liczbę bąbli oraz liczbę odrębnych epizodów pokrzywkowych. Redukcja wskaźnika aktywności choroby była większa w grupie leczonej RUPA i wynosiła 22,5% w porównaniu z 10,8% w grupie DES, obserwowana różnica była istotna statystycznie (Tabela 47).

Tabela 47.  
Ogólna ocena aktywności pokrzywki dla porównania RUPA vs DES (Kolasani 2013)

Punkt końcowy	RUPA [średnia (SD)]				DES [średnia (SD)]				MD [95%CI]	p
	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline		
Ogólna ocena aktywności pokrzywki	24	7,43 (2,18)	5,76 (1,71)	-1,67	23	7,68 (2,29)	6,85 (1,91)	-0,83	<b>-1,09 [-2,13; -0,05]<sup>a</sup></b>	<b>&lt;0,001</b>

OI – 4 tygodnie; Populacja – CIU, 12–60 lat

a) Porównanie RUPA vs DES na podstawie wartości końcowych (obliczenia własne).

#### 5.2.3.2. Jakość życia

Jakość życia w 4-tygodniowym okresie obserwacji, mierzona na podstawie zmiany wyniku kwestionariusza AEQLQ, uległa istotnej poprawie względem wartości początkowych zarówno wśród pacjentów leczonych RUPA, jak i DES. Redukcja wyniku, świadcząca o poprawie parametru, wynosiła 31,1% u pacjentów leczonych RUPA, zaś u pacjentów leczonych DES 17,7%, obserwowana różnica była istotna statystycznie (Tabela 48).

**Tabela 48.**  
**Ogólna ocena jakości życia dla porównania RUPA vs DES w populacji pacjentów z pokrzywką (Kolasani 2013)**

Punkt końcowy	RUPA [średnia (SD)]				DES [średnia (SD)]				MD [95%CI]	p
	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline		
<b>Jakość życia (AEQLQ)</b>	24	11,74 (2,69)	8,10 (2,07)	-3,64	23	12,11 (2,94)	9,97 (2,38)	-2,14	<b>-1,87 [-3,15; -0,59]<sup>a</sup></b>	<b>0,007</b>

OI – 4 tygodnie; Populacja – CIU, 12–60 lat

a) Porównanie RUPA vs DES na podstawie wartości końcowych (obliczenia własne).

### 5.2.3.3. Parametry laboratoryjne

Poziom eozynofili, w 4-tygodniowym okresie obserwacji, uległ redukcji zarówno w grupie pacjentów leczonych RUPA, jak i pacjentów leczonych DES. W obu grupach obserwowano istotną statystycznie redukcję względem wartości początkowych, niemniej terapia RUPA przyczyniła się do znacznie większej redukcji w stosunku do wyniku uzyskanego w grupie leczonej DES. Również stężenie przeciwciał klasy IgE wśród pacjentów leczonych RUPA obniżyło się w istotny statystycznie sposób w stosunku do średniej zmiany stężenia u pacjentów leczonych DES (Tabela 49).

**Tabela 49.**  
**Ocena parametrów laboratoryjnych dla porównania RUPA vs DES w populacji pacjentów z pokrzywką**

Badanie	RUPA [średnia (SD)]				DES [średnia (SD)]				MD [95%CI]	p
	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline		
<b>% eozynofili (DC-E)</b>	24	4,59 (1,73)	3,11 (1,47)	-1,48	23	4,46 (1,39)	3,91 (1,18)	-0,55	<b>-0,80 [-1,56; -0,04]<sup>a</sup></b>	<b>0,019</b>
<b>Całkowita liczba eozynofili (AEC)</b>	24	376 (181)	240 (129)	-136	23	361 (144)	307 (135)	-54	<b>-67,00 [-142,55; 8,55]<sup>a</sup></b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Stężenie IgE [IU/ml]</b>	24	329,6 (77,1)	285,9 (61,5)	-43,7	23	331,1 (76,4)	312,3 (63,9)	-18,80	<b>-26,40 [-62,28; 9,48]<sup>a</sup></b>	<b>0,004</b>

OI – 4 tygodnie; Populacja – CIU, 12–60 lat

a) Porównanie RUPA vs DES na podstawie wartości końcowych (obliczenia własne).

### 5.2.3.4. Bezpieczeństwo

W 4-tygodniowym okresie obserwacji zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 11% i 18% pacjentów leczonych odpowiednio RUPA i DES, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. Nie odnotowano również istotnych różnic pomiędzy RUPA i DES w odniesieniu do poszczególnych zdarzeń. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały zawroty głowy, które wystąpiły u 11% i 7% chorych leczonych odpowiednio RUPA i DES (Tabela 50).



**Tabela 50.**  
Ocena bezpieczeństwa dla porównania RUPA vs DES w populacji pacjentów z pokrzywką

Punkt końcowy	OI [tyg.]	RUPA	DES	RR [95%CI]	RD [95% CI]	p
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
<b>AE</b>		3/28 (11)	5/28 (18)	0,60 [0,16; 2,27]	-0,07 [-0,25; 0,11]	0,85
<b>Zawroty głowy</b>		3/28 (11)	2/28 (7)	1,50 [0,27; 8,30]	0,04 [-0,11; 0,18]	bd
<b>Ból głowy</b>	4	0/28 (0)	1/28 (4)	0,33 [0,01; 7,85]	-0,04 [-0,13; 0,06]	bd
<b>Podrażnienie żołądka</b>		0/28 (0)	1/28 (4)	0,33 [0,01; 7,85]	-0,04 [-0,13; 0,06]	bd
<b>Suchość w ustach</b>		0/28 (0)	1/28 (4)	0,33 [0,01; 7,85]	-0,04 [-0,13; 0,06]	bd

a) W badaniu nie podano liczby pacjentów analizowanych w ramach oceny bezpieczeństwa. Założono, że wyniki przedstawione są w populacji pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku (N=28). Wartości procentowe podane przez autorów publikacji (10,9% w grupie RUPA i 21,4% w grupie DES) nie pokrywają się z podaną liczbą pacjentów doświadczających AEs.

### 5.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa RUPA w populacji pacjentów z pokrzywką w rzeczywistej praktyce klinicznej

W odnalezionym badaniu, przeprowadzonym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, porównano wyniki uzyskane wśród 20 losowo wybranych pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną, leczonych w Rosji oraz w Wielkiej Brytanii. Leczenie prowadzono zgodnie z obowiązującymi lokalnie wytycznymi praktyki klinicznej. Satisfakcjonującą kontrolę objawów pokrzywki uzyskano u 30% pacjentów leczonych RUPA w zarejestrowanej dawce (10 mg OD), dla porównania w grupie LEVO zastosowanie zarejestrowanej dawki leku (5 mg OD) pozwoliło na uzyskanie kontroli objawów u 25% chorych. Dodatkowo zwiększenie dawki przyczyniło się do poprawy objawów łącznie u 85% pacjentów leczonych RUPA oraz 60% pacjentów, którzy przyjmowali LEVO.

**Tabela 51.**  
Wyniki badania RWD w populacji pacjentów z pokrzywką dla porównania RUPA vs LEVO (Minkina 2017)

Punkt końcowy	RUPA	LEVO	p
<b>Uzyskanie satysfakcjonującej kontroli choroby po zastosowaniu leków w dawkach zarejestrowanych [% pacjentów]</b>	30%	25%	bd
<b>Uzyskanie satysfakcjonującej kontroli choroby ogółem (również po zwiększeniu dawek leków) [% pacjentów]</b>	85%	60%	bd

## 6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania RUPA, CET, DES, LORA oraz LEVO opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA);
- WHO *Uppsala Monitoring Centre (VigiBase)*.

Nie zidentyfikowano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa RUPA, CET, DES, LORA oraz LEVO na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, MHRA.

Według danych pozyskanych z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 110 państw członkowskich, od czasu kiedy RUPA została udostępniona dla pacjenta (rok 2005) odnotowano 691 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu. Najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (Tabela 52) [21]. Tak przedstawiony profil bezpieczeństwa przedmiotowej interwencji zbliżony jest do profilu ocenianych komparatorów.

Dla CET odnotowano łącznie 32 376 rekordów dotyczących zdarzeń niepożądanych, z czego pierwsze odnotowano w 1988 roku. Najczęściej zgłaszane epizody należały do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, urazów, zatruc i powikłań proceduralnych oraz zaburzeń układu nerwowego (Tabela 52) [21].

Terapia DES została udostępniona dla pacjenta w 2001 roku i od tego czasu odnotowano 6429 epizodów zdarzeń niepożądanych, najczęściej z grupy zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (Tabela 52) [21].

Od 1989 roku odnotowano 33 781 epizodów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu LORA. Najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, urazów, zatruc i powikłań proceduralnych oraz zaburzeń układu nerwowego (Tabela 52) [21].

Dla LEVO odnotowano 13 083 rekordów dotyczących zdarzeń niepożądanych, z czego pierwsze zgłoszenia sięgają 2002 roku. Najczęściej zgłaszano epizody z grupy zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (Tabela 52) [21].

Globalne zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa terapii przygotowywane są w oparciu o system MedDRA i zabezpieczone przed wielokrotnym raportowaniem tego samego przypadku.[21]

Tabela 52.

Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu RUPA, CET, DES, LORA oraz LEVO (stan na 8.12.2020 r.)

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu				
	WHO				
	RUPA	CET	DES	LORA	LEVO
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2005	1988	2001	1989	2002
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3	445	88	131	99
Zaburzenia serca	61	1020	508	1327	451
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	3	145	22	82	10
Zaburzenia słuchu i błędnika	20	454	138	311	128
Zaburzenia endokrynologiczne	2	52	4	29	6
Zaburzenia wzroku/oka	30	1199	240	1031	404
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	151	3974	1318	3569	2320
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	155	12071	1724	15045	3639
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	15	314	128	249	133
Zaburzenia układu immunologicznego	17	1207	232	944	293
Infekcje i infestacje	12	827	151	394	145
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	29	8335	569	8709	890
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	55	1445	391	1192	493
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	15	544	138	356	217
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	67	1095	297	648	305
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2	102	17	40	15
Zaburzenia układu nerwowego	209	8124	1772	5733	4548
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	3	190	33	69	57
Problemy z produktem	3	1392	180	629	111
Zaburzenia psychiczne	68	3262	816	2233	1062
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	10	519	115	389	273
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	11	261	87	220	73
Zaburzenia układu oddechowego	72	2151	708	2340	848
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	126	5519	1163	2844	1420
Okoliczności społeczne	1	193	21	99	24

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu				
	WHO				
<b>Procedury chirurgiczne i medyczne</b>	3	210	18	72	38
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	24	609	176	531	254

## 7. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku pierwotnego przeszukania systematycznego odnaleziono 7 opracowań wtórnych, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa RUPA w populacji pacjentów z ANN lub pokrzywką. Charakterystykę oraz najważniejsze wnioski z wyników włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 53). Odnalezione opracowania poddano ocenie metodologicznej, posługując się skalą AMSTAR II, szczegółową ocenę prac zaprezentowano w aneksie (Tabela 75).

**Tabela 53**  
**Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych**

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla RUPA N pts	Punkty końcowe	Wnioski
Phinyo 2020 [22]	<p><b>Populacja docelowa:</b> Pacjenci w wieku powyżej 12 lat z CSU/CIU</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Pubmed, Scopus, Cochrane CENTRAL, Web of Science, ClinicalTrials.gov, Google Scholar (do 03.2020)</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT</p> <p><b>Analiza danych:</b> ilościowa</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> niska</p>	<p>RUPA vs PLC; RUPA vs CET; RUPA vs DES; RUPA vs LEVO; RUPA vs OLO; LEVO vs LORA; LEVO vs DES; LEVO vs BIL; LEVO vs OLO; LEVO vs PLC; LEVO vs FEXO; BIL vs PLC; FEXO vs PLC; OLO vs PLC MIZO vs PLC EMED vs LORA</p>	7 / 804	Zmiana wyniku dot. ogólnej aktywności pokrzywki w porównaniu z wartościami wyjściowymi, zmiana nasilenia świądu, zmiana liczby pęcherzy pokrzywkowych.	<p>W odniesieniu do zmiany wyniku dotyczącego ogólnej aktywności pokrzywki wszystkie oceniane terapie były lepsze od PLC. Wyniki porównania pośredniego w oparciu o wskaźnik SUCRA wykazują, że RUPA jest równie skuteczna w zmniejszeniu ogólnej aktywności choroby co BIL. Opcjami terapeutycznymi skuteczniejszymi od RUPA były OLO, FEXO i MIZO zaś mniej skutecznymi LEVO, DES, EMED, LORA i CET. Zmiany te nie były istotne statystycznie.</p> <p>W odniesieniu do zmiany nasilenia świądu oraz zmniejszenia liczby bąbli pokrzywkowych najskuteczniejszą opcją u pacjentów z pokrzywką jest OLO, na drugim miejscu pod względem skuteczności jest RUPA a opcje mniej skuteczne to BIL, LEVO, DES, FEXO, CET. Zmiany te również nie były istotne statystycznie.</p>
Snidvongs 2017 [23]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci ze wskazaniami do stosowania LPH i osoby zdrowe</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE, EMBASE</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT</p> <p><b>Analiza danych:</b> ilościowa</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p>	<p>LEVO vs PLC; LEVO vs FEXO; LEVO vs DES; LEVO vs RUPA; LEVO vs LPH-I; LEVO vs LPH-II;</p>	3 / 191	Efekt sedatywny terapii	<p>Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy dla porównania LEVO vs RUPA w odniesieniu do efektu sedatywnego (RR = 1,47; 95%CI: [0,14; 15,72]). W przeglądzie uwzględniono badania dotyczące różnych dawek RUPA i skumulowano je bez względu na dawkę. Tylko w jednym badaniu oceniono interwencję w dawce 10 mg. W pozostałych dwóch badaniach podawano dawkę 20 mg lub nie raportowano dawki substancji leczniczej.</p>
Sharma 2015 [24, 25]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z przewlekłą pokrzywką</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Cochrane Skin Group Specialised Register, CENTRAL (2014,Nr 5), MEDLINE (od 1946 do 06.2014), EMBASE (od 1974 do 06.2014), PsycINFO (od 1806 do 06.2014),</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT</p>	<p>CET, DES, LORA, Hydroksyzyna, RUPA, EBA, Feksofenadyna, Ketotifen, Doksepina,</p>	1 / 245	Odsetek pacjentów z całkowitym ustąpieniem objawów pokrzywki, odsetek pacjentów z dobrą odpowiedzią na LPH, odsetek pacjentów z poprawą jakości życia $\geq 50\%$ , profil bezpieczeństwa, nawrót choroby	<p>Podawanie RUPA w porównaniu z PLC wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem pozytywnej odpowiedzi na leczenie pacjentów z pokrzywką (RR = 1,35; 95%CI: [1,03; 1,77], wyn k skumulowany dla dawki 10 mg oraz 20 mg). W przeglądzie nie podano wyników dla porównania RUPA względem aktywnych komparatorów.</p>

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla RUPA N pts	Punkty końcowe	Wnioski
	<b>Analiza danych:</b> ilościowa <b>Ocena w skali AMSTAR:</b> wysoka	Feniramina, Azelastyna			
<b>Compalati 2013 [26]</b>	<b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z ANN <b>Przeszukane bazy:</b> CENTRAL, MEDLINE, OVID/EMBASE, DARE, SCI-Expanded, UK National Research Register, ISI-web, BIOSIS Previews, SCOPUS, NHS EED, Current Controlled Trials, clinicaltrials, oraz abstrakty prezentowane na tematycznych konferencjach naukowych i zjazdach actr (do 31.01.2013) <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT <b>Analiza danych:</b> ilościowa <b>Ocena w skali AMSTAR:</b> niska	RUPA vs PLC; RUPA vs CET; RUPA vs EBA; RUPA vs LORA; RUPA vs DES	10 / 2573	Ogólne objawy alergii, objawy kliniczne dot. Nosa; objawy kliniczne dot. Oczu; zdarzenia niepożądane, satysfakcja pacjenta	Synteza ilościowa wyników badań RCT wskazuje, że RUPA jest skuteczniejsza od PLC w redukcji nasilenia objawów ANN ogółem, jak również objawów nosowych ogółem (oraz każdego z symptomów ocenianych osobno) czy objawów ocznych ogółem. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy RUPA a PLC (nie wykazano istotnej statystycznie różnicy OR = 1,23 95%CI: [0,95; 1,59]). W przeglądzie nie przedstawiono wyników porównania RUPA względem aktywnych komparatorów.
<b>Yanai 2012 [27]</b>	<b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z ANN oraz z pokrzywką <b>Przeszukane bazy:</b> PubMed <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT i nRCT <b>Analiza danych:</b> jakościowa <b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska	RUPA, PLC, CET, DES, FEXO, LEVO, LORA, EBA, Epinastyna, Olopatadyna, Azelastyna, Astemizol, Akrywastyna, Difenhydramina, Chlorfenamina, Ketotifen, Hydroksyzyna, Prometazyna, Montelukast, Zafirlukast, Lewokabastyna, Beklometazon, Flut kazon, Budezonid, Triamcynolon, Mometazon, Bepotastyna	3 / bd	Profil bezpieczeństwa	Pacjenci, przyjmujący LPH-II stosunkowo rzadko zgłaszają zdarzenia niepożądane, nawet w przypadku długotrwałego leczenia, a ich nasilenie jest zwykle łagodne. FEXO oraz LEVO w znikomym stopniu wpływały na upośledzenie sprawności kognitywnej i psychomotorycznej, niewieki wpływ obserwowano również w doniesieniu do DES i CET, z kolei RUPA oraz LORA charakteryzowały się łagodnym/umiarkowanym wpływem. DES, będąca aktywnym metabolitem LOR i RUPA, wykazywała aktywność antycholinergiczną.
<b>Katiyar 2009 [28]</b>	<b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z ANN <b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE, EMBASE, Google, Google Scholar,	RUPA vs PLC; RUPA vs EBA; RUPA vs CET;	6 / 2078	Ocena nasilenia objawów ANN ogółem (mDTSS) oraz poszczególnych objawów ANN	RUPA w dawce 10 oraz 20 mg/d wykazuje większą skuteczność w łagodzeniu objawów ANN w porównaniu z PLC i jest co najmniej równie

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla RUPA N pts	Punkty końcowe	Wnioski
	OJOSE, Trip <i>European Journal of Allergy and Clinical Immunology, Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT i nRCT <b>Analiza danych:</b> jakościowa <b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska	RUPA vs LORA		(DSS), P <sub>dmax1</sub>	skuteczna jak EBA, CET, LORA i DES. RUPA charakteryzuje się ponadto szybszym działaniem terapeutycznym w stosunku do CET. Dodatkowo RUPA posiada zadowalający profil bezpieczeństwa, bez działania arytmogennego. Wykazano, że terapia RUPA może być w sposób bezpieczny stosowana przez co najmniej rok. Częstość zdarzeń niepożądanych była porównywalna z częstością raportowaną dla komparatorów.
Keam 2007 [29]	<b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z ANN oraz pacjenci z pokrzywką <b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE, EMBASE, AdisBase(od 1980 do 02.2007) <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT i nRCT <b>Analiza danych:</b> jakościowa <b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska	RUPA vs EBA vs PLC; RUPA vs CET; RUPA vs LOR; RUPA vs PLC	5 / 1429	Maksymalna oraz średnia wartość DSS oraz DTSS, mTCSS, MPS, MNW, średnia liczba pęcherzy; MTSS	Wśród pacjentów z ANN, RUPA w dawce 10 lub 20 mg/d była równie skuteczna jak LOR oraz CET w dawce 10 mg/d, i co najmniej równie skuteczna jak EBA w dawce 10 mg/d. W oparciu o wyniki badań porównujących RUPA względem PLC, wnioskuje się że RUPA jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem w terapii pacjentów z pokrzywką. U pacjentów leczonych RUPA nie obserwuje się istotnego wpływu na funkcje poznawcze, psychomotoryczne lub na układ sercowo-naczyniowy.

RUPA – rupatadyna; LORA – loratadyna; LEVO – lewocetyryzyna; DES – desloratadyna; CET – cetyryzyna; EBA – ebastyna; FEXO – feksofenadyna; LPH-I/LPH-II – lek przeciwhistaminowy I/II generacji; OLO – olopatadyna; BIL – bilastyna; MIZO – mizolastyna; EMED – emedastyna.



## 8. Wnioski końcowe

### Populacja pacjentów z ANN

ANN jest chorobą przewlekłą, niezagrażającą życiu. Choroba ma jednak niebagatelny wpływ na funkcjonowanie pacjentów, a dolegliwości, które występują w przebiegu ANN istotnie obniżają ich jakość życia. Objawy ANN, takie jak wodnisty wyciek z nosa, obrzęk i kichanie, istotnie wpływają na codzienne czynności pacjentów, sen, wyniki w pracy lub szkole oraz samopoczucie psychiczne.

Wyniki analiz klinicznej wskazują, że terapia z zastosowaniem RUPA przyczynia się do znacznej redukcji nasilenia objawów ANN względem stanu przed zastosowaniem leczenia. Korzyść kliniczna obserwowana była niezależnie od rodzaju choroby, zarówno wśród pacjentów z sezonowym, przewlekłym oraz całorocznym ANN. Wyniki analizy porównawczej nie wykazały istnienia istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA a komparatorami, tj. CET, LORA, LEVO czy DES w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych takich jak redukcja nasilenia objawów ANN ogółem, jak i objawów nosowych i ocznych/nienosowych ocenianych oddzielnie. Redukcja nasilenia także w odniesieniu do większości analizowanych poszczególnych objawów ANN była porównywalna pomiędzy interwencjami. Jedynie dla porównania RUPA i LORA obserwowano istotne statystycznie różnice w odniesieniu do redukcji maksymalnego nasilenia kichania raportowanego przez pacjentów, jak również nasilenia objawów w ocenie klinicysty. Również klinicyści stwierdzili istotnie większą redukcję świądu w grupie leczonej RUPA względem LORA.

Terapia z zastosowaniem RUPA przyczyniła się do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie u znacznego odsetka chorych. Wyniki porównania nie wskazują na istotne statystycznie różnice pomiędzy RUPA a CET, LORA oraz LEVO w tym zakresie. Jakość życia była oceniana jedynie dla porównania RUPA względem CET, obie terapie przyczyniły się do poprawy jakości życia na porównywalnym poziomie.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że zarówno RUPA jak i komparatory, tj. CET, LORA, LEVO i DES są dobrze tolerowane w populacji pacjentów z ANN. Częstości zdarzeń niepożądanych ogółem nie różniły się w sposób istotny pomiędzy interwencjami. Ciężkie zdarzenia niepożądane nie występowały, bądź występowały u pojedynczych pacjentów. Zdarzenia niepożądane stanowiły przyczynę utraty z badania u nieznacznego odsetka pacjentów, a różnice pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami nie były istotne statystycznie. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały senność, zmęczenie oraz ból głowy. Dla większości porównań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do szczegółowych zdarzeń niepożądanych. Jedynie dla porównania RUPA z LORA wyniki jednego badania wskazują na znamienne częstsze występowanie senności w grupie leczonej RUPA względem LORA. Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań o umiarkowanej lub niskiej wiarygodności.

Tabela 54.

Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej dla porównania RUPA względem komparatorów w populacji pacjentów z ANN

Punkt końcowy	RUPA vs CET	RUPA vs LORA	RUPA vs LEVO	RUPA vs DES
<b>Skuteczność</b>				
Redukcja nasilenia objawów ANN	NS (3 RCT)	NS (2 RCT)	bd	NS (1 RCT)
Redukcja nasilenia objawów nosowych	NS (2 RCT)	NS (1 RCT)	NS (1 RCT)	NS (1 RCT)
Redukcja nasilenia objawów ocznych/nienosowych	bd	bd	NS (1 RCT)	NS (1 RCT)
Odpowiedź na leczenie	NS (3 RCT)	NS (1 RCT)	NS (1 RCT)	bd
Jakość życia	NS (1 RCT)	bd	bd	bd
<b>Bezpieczeństwo</b>				
AE ogółem	NS (1 RCT)	NS (1 RCT)	NS (2 RCT) <sup>b</sup>	NS (1 RCT)
SAE ogółem	NS (1 RCT)	0 vs 0 (1 RCT)	0 vs 0 (1 RCT)	0 vs 0 (1 RCT)
Utrata z powodu AE	NS (2 RCT)	NS (2 RCT)	0 vs 0 (1 RCT)	NS (1 RCT)
Senność	NS (3 RCT)	IS (1 RCT) NS (1 RCT)	NS (2 RCT) <sup>b</sup>	NS (1 RCT)
Zmęczenie	NS (2 RCT)	NS (1 RCT) <sup>a</sup>	NS (1 RCT)	bd
Ból głowy	NS (3 RCT)	NS (2 RCT)	NS (1 RCT)	NS (1 RCT)

IS – wynik istotny statystycznie na korzyść RUPA; IS – wynik istotny statystycznie na niekorzyść RUPA; NS – wynik nieistotny statystycznie

a) Wynik na pograniczu istotności statystycznej wskazujący na niekorzyść RUPA.b) Wynik jednego badania na pograniczu istotności statystycznej wskazujący na korzyść RUPA.

## **Pokrzywka**

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że terapia z zastosowaniem RUPA u pacjentów z przewlekłą pokrzywką przyczynia się do znamiennego statystycznie zmniejszenia aktywności choroby względem stanu początkowego. Wyniki porównania RUPA względem CET, LEVO oraz DES wskazują na istotnie statystycznie lepszą kontrolę choroby wśród pacjentów leczonych ocenianą interwencją – RUPA. Analiza poszczególnych objawów chorobowych wskazuje ponadto, że terapia RUPA w porównaniu z CET przyczynia się do znamienne większej redukcji liczby bąbli pokrzywkowych, nasilenia świądu i rumienia, jak również wielkości bąbli pokrzywkowych. W porównaniu z LEVO, terapia RUPA przyczynia się do znamienne większej redukcji liczby bąbli pokrzywkowych, natomiast redukcja nasilenia świądu oraz wielkości bąbli pokrzywkowych była porównywalna pomiędzy grupami. Pokrzywka stanowi chorobę mającą duży wpływ na jakość życia pacjentów. Wyniki niniejszej analizy wskazują, że terapia z zastosowaniem RUPA w istotnie statystycznie większym stopniu poprawia jakość życia w porównaniu z LEVO i DES.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że zarówno RUPA jak i komparatory, tj. CET, LEVO i DES są dobrze tolerowane w populacji pacjentów z pokrzywką. Częstości zdarzeń niepożądanych ogółem nie różniły się w sposób istotny pomiędzy interwencjami. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądany była senność, występująca z porównywalną częstością wśród pacjentów leczonych RUPA, CET czy LEVO. Niemniej pacjenci leczeni RUPA raportowali mniejsze nasilenie sedacji w skali VAS w porównaniu z pacjentami leczonymi CET.

Analiza kliniczna w populacji pacjentów z pokrzywką została oparta o wyniki badań o niskiej wiarygodności. Z tego powodu uzyskane rezultaty świadczące o wyższej skuteczności RUPA względem komparatorów należy traktować z pewną ostrożnością. Niemniej w dokumentach wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pokrzywki RUPA przedstawiana jest jako skuteczna i bezpieczna terapia o równoważnym znaczeniu w stosunku do pozostałych LPH-II. Stąd też zakładając podejście konserwatywne należy wnioskować, że oceniana interwencja charakteryzuje się co najmniej porównywalną skutecznością w stosunku do komparatorów (CET, LEVO i DES).

**Tabela 55.**  
**Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej dla porównania RUPA względem komparatorów w populacji pacjentów z pokrzywką**

Punkt końcowy	RUPA vs CET	RUPA vs LEVO	RUPA vs DES
<b>Skuteczność</b>			
Zmniejszenie ogólnej aktywności pokrzywki	IS (1 RCT)	IS (1 RCT)	IS (1 RCT)
Zmniejszenie liczby bąbli pokrzywkowych	IS (1 RCT)	IS (1 RCT)	bd
Zmniejszenie nasilenia świądu	IS (1 RCT)	NS (1 RC)	bd
Zmniejszenie wielkości bąbli pokrzywkowych	IS (1 RCT)	NS (1 RCT)	bd
Redukcja epizodów pokrzywkowych	bd	NS (1 RCT)	bd
Odpowiedź na leczenie	bd	IS (1 RCT)	bd
Jakość życia	bd	IS (1 RCT)	IS (1 RCT)
<b>Bezpieczeństwo</b>			
AE ogółem	NS (1 RCT)	NS (1 RCT)	NS (1 RCT)
SAE ogółem	bd	bd	bd
Utrata z powodu AE	bd	0 vs 0	bd
Senność	NS (1 RCT)	NS (1 RCT)	bd
Zmęczenie	bd	bd	bd
Ból głowy	NS (1 RCT)	NS (1 RCT)	NS (1 RCT)

IS – wynik istotny statystycznie na korzyść RUPA; IS – wynik istotny statystycznie na niekorzyść RUPA; NS – wynik nieistotny statystycznie

## 9. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących RUPA względem LORA w populacji pacjentów z pokrzywką.
2. Uwzględnione w analizie badania charakteryzują się stosunkowo krótkim okresem obserwacji wynoszącym 2–6 tygodni, tylko jedno badanie uwzględniało dłuższy, 12-tygodniowy okres obserwacji. Niemniej w przypadku badań przeprowadzonych w populacji chorych z objawami utrzymującymi się sezonowo, zgodnie z wytycznymi EMA [30], okres obserwacji wynoszący 2–4 tygodni należy uznać za wystarczający. Dla choroby o charakterze przewlekłym długość obserwacji w badaniu powinna wynosić 6–12 tygodni. Nie wszystkie uwzględnione w niniejszym dokumencie badania spełniają to kryterium. Niemniej w opracowaniu Krouse 2005 [31], w którym przeprowadzono przegląd, którego celem było określenie optymalnego czasu trwania badań w ANN, wykazano, że w przypadku SAR 2-tygodniowy okres obserwacji, a w przypadku PER 4-tygodniowy okres obserwacji są wystarczające, a zastosowanie dłuższych okresów obserwacji nie wpływa w sposób istotny na wnioskowanie dotyczące skuteczności.
3. Wyniki porównań RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z ANN oraz wszystkie badania przeprowadzone w populacji pacjentów z pokrzywką charakteryzowały się niską jakością metodologiczną. Wiarygodność badań była ograniczona głównie ze względu na brak zaślepienia oraz nieściśłości w zakresie kompletności danych, w tym uwzględnienie wyłącznie *analizy per protocol*. W badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym była zwykle subiektywna ocena nasilenia objawów / aktywności choroby dokonywana przez pacjentów. Nie da się wykluczyć, że brak zaślepienia nie miał wpływu na ocenę. Mając na uwadze powyższe ograniczenia w niniejszej analizie przyjęto konserwatywne podejście, na podstawie którego uzyskane w populacji pacjentów z pokrzywką istotnie korzystniejsze wyniki RUPA w porównaniu z CET, LEVO i DES traktuje się w sposób ostrożny i wnioskuje się o co najmniej porównywalnym efekcie ocenianych interwencji.
4. Badania uwzględnione w populacji pacjentów z pokrzywką obejmowały stosunkowo niedużą liczebność próby nieprzekraczającą 70 pacjentów.
5. Część badań była przeprowadzona w pojedynczych ośrodkach poza krajami europejskimi (głównie w Indiach).
6. Badania uwzględnione w populacji pacjentów obejmowały wyłącznie chorych z przewlekłą pokrzywką (spontaniczną lub idiopatyczną). Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi RUPA może być stosowana również w innych rodzajach choroby.

7. Dla porównania RUPA vs LEVO w populacji ANN uwzględnione badania obejmują populację pacjentów powyżej 15. roku życia, dla porównania RUPA vs CET uwzględnione badanie zostało przeprowadzone w populacji pacjentów dorosłych.
8. Z uwagi na heterogeniczność badań w zakresie uwzględnionej populacji nie było możliwe przeprowadzenie analizy ilościowej.

## 10. Dyskusja

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa RUPA w terapii dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat z ANN i/lub pokrzywką. Analizę porównawczą przeprowadzono w odniesieniu do innych leków przeciwhistaminowych II generacji finansowanych w ramach grupy limitowej 207.1: Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne, do których należą CET, LORA, LEVO oraz DES.

Zarówno ANN, jak i pokrzywka nie należą do chorób ciężkich zagrażających życiu. Mają one jednak istotny wpływ społeczno-ekonomiczny, gdyż dotyczą zwykle dzieci w wieku szkolnym i młodych dorosłych w wieku produkcyjnym. Typowymi objawami ANN są wodnisty wyciek z nosa, obrzęk nosa powodujący jego niedrożność, kichanie oraz świąd oczu. ANN często wiąże się z poważnymi powikłaniami, takimi jak zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, astma, polipy nosa, nawracające zapalenie ucha środkowego i przerost migdałków z bezdechem sennym [32]. Pokrzywka z kolei charakteryzuje się występowaniem bąbli oraz obrzęku naczyńioruchowego, a objawom tym zwykle towarzyszy świąd oraz ból. Przewlekła postać pokrzywki charakteryzuje się zmiennością objawów, których nasilenie może się diametralnie zmienić z dnia na dzień.

Zarówno objawy ANN, jak i pokrzywki – przede wszystkim niedrożność nosa oraz świąd – wpływają na zaburzenia snu, prowadzą do bezsenności, przekładającej się na zmęczenie w ciągu dnia, obniżenie sprawności intelektualnej, problemy z koncentracją a w konsekwencji zmniejszenie produktywności pacjentów (zarówno w pracy, jak i nauce). Wystąpienie bądź nasilenie objawów chorobowych przekładają się także na znaczne obniżenie jakości życia chorych. Warto zaznaczyć, że według doniesień naukowych jakość życia pacjentów z przedmiotowymi wskazaniem jest niższa niż u chorych z nadciśnieniem czy cukrzycą, przy czym jakość życia chorych z pokrzywką jest niższa niż chorych z ANN [33, 34]. Odpowiednia terapia może przyczynić się do całkowitego ustąpienia, bądź znaczącego zmniejszenia nasilenia objawów chorobowych i w konsekwencji przełożyć się na poprawę funkcjonowania i jakość życia pacjenta zapobiegając jednocześnie powikłaniom.

Leki z grupy LPH-II stanowią aktualnie złoty standard leczenia pokrzywki, są one też jedną z podstawowych terapii w ANN [35–37]. Ich działanie polega na blokowaniu połączenia histaminy - jednego z głównych mediatorów związanych z wystąpieniem objawów chorobowych - z receptorem H<sub>1</sub>. LPH-II należą do leków wiążących się w sposób selektywny z receptorami H<sub>1</sub>, nie wykazują powinowactwa do receptorów dopaminergicznych, muskarynowych, serotoninergicznych, ponadto, w przeciwieństwie do leków starszej generacji, nie przenikają do ośrodkowego układu nerwowego i nie powodują senności, zaburzeń koncentracji, są pozbawione również wpływu na mięsień sercowy co miało miejsce w przypadku starszych leków. Pomimo, że poszczególne leki z grupy LPH-II różnią się pod względem parametrów farmakokinetycznych

i farmakodynamicznych, to różnice te mogą mieć wpływ jedynie przy leczeniu doraźnym [38]. W przypadku dłuższej terapii, co zwykle ma miejsce w ANN czy pokrzywce, zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, o wyborze odpowiedniego leku powinna decydować indywidualna odpowiedź pacjenta oraz jego preferencje. Zalecenia traktują wszystkie dostępne leki z tej grupy w sposób równoważny [35–38]. Tym samym ważne jest, aby pacjenci mieli dostęp do szerokiej gamy preparatów.

Wyniki niniejszej analizy potwierdzają, że leczenie z zastosowaniem ocenianej interwencji - RUPA - przyczynia się do znacznej redukcji nasilenia objawów ANN względem stanu przed zastosowaniem leczenia, zarówno ze strony nosa (wyciek z nosa, niedrożność, kichanie, świąd), jak i oczu (świąd, zaczerwienienie, łzawienie). Korzyść kliniczna obserwowana była niezależnie od rodzaju choroby, zarówno wśród pacjentów z sezonowym, przewlekłym oraz całorocznym ANN. Redukcja nasilenia objawów chorobowych uzyskana w wyniku leczenia RUPA była zbliżona do efektów uzyskiwanych u pacjentów leczonych innymi analizowanymi lekami, tj. CET, LORA, LEVO czy DES. Jakość życia u pacjentów z przewlekłym ANN w wyniku zastosowania 12-tygodniowego leczenia RUPA uległa aż 61-procentowej poprawie. Podobną, 63-procentową, poprawę obserwowano wśród pacjentów leczonych CET.

W populacji pacjentów z pokrzywką baza dowodowa, obejmująca badania bezpośrednio porównujące RUPA z komparatorami, jest ograniczona. Nie odnaleziono prac porównujących RUPA z LORA, natomiast próby kliniczne dla pozostałych porównań obejmowały stosunkowo niewielką grupę chorych, nieprzekraczającą 70 pacjentów w żadnym z badań. Ponadto wszystkie odnalezione prace charakteryzowały się niską jakością metodologiczną. Niemniej wyniki analizy wskazują na możliwie większą skuteczność RUPA w stosunku do CET, LEVO i DES w doniesieniu do zmniejszenia aktywności pokrzywki, objawiającej się zmniejszeniem liczby bąbli pokrzywkowych, czy zmniejszeniem nasilenia świądu. Ponadto RUPA przyczyniała się do istotnej poprawy jakości życia chorych, a obserwowana poprawa była większa niż uzyskiwana podczas terapii LEVO i DES. Jednakże, z uwagi na liczne ograniczenia metodologiczne uwzględnionych badań wyniki te należy traktować w sposób ostrożny. Nie zmienia to jednak faktu, że wszystkie oceniane leki stanowią skuteczną formę leczenia, co zostało udowodnione w badaniach porównawczych z PLC [22, 24]. Na podstawie wyników niniejszej analizy, przyjmując podejście konserwatywne, można natomiast wnioskować, że terapia z zastosowaniem RUPA jest co najmniej równie skuteczna, jak leczenie z zastosowaniem CET, LEVO czy DES.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że zarówno RUPA, jak i komparatory są dobrze tolerowane. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały senność, ból głowy oraz zmęczenie. Dla większości porównań nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami, a większość zdarzeń miało charakter łagodny do umiarkowanego.

RUPA stanowi lek o wysokiej skuteczności klinicznej i dobrej tolerancji w leczeniu ANN i/lub pokrzyki. Pomimo pewnych ograniczeń niniejszej analizy wnioskuje się, że w terapii ANN RUPA stanowi interwencję o zbliżonej skuteczności z innymi finansowanymi aktualnie w Polsce LPH-II, tj. CET,



LORA, LEVO i DES, zaś w terapii pokrzywki interwencją o co najmniej porównywalnej skuteczności z CET, LEVO i DES. Jednocześnie RUPA charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a częstość występowania zdarzeń niepożądanych należy uznać za zbliżoną z komparatorami.

## 11. Zestawienie weryfikacyjne

**Tabela 56.**  
**Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej**

Wymaganie	Rozdział	Strona
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 2.3.2 Aneks A.1	Str. 19 Str. 106
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
Opis problemu zdrowotnego	Dokument ADP Rozdz. 2	Dokument APD Str. 8
Opis technologii opcjonalnych	Dokument ADP Rozdz. 6	Dokument APD Str. 65
Przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 3 Aneks A.1	Str. 24 Str. 106
Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2	Str. 17
Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 7	Str. 85
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 2.2 Aneks C	Str. 17 Str. 116
Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 2.2 Aneks C	Str. 17 Str. 116
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 2.2.1	Str. 17
Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3	Str. 24
Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A.1	Str. 106
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1	Str. 24
Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 4 Aneks C	Str. 26 Str. 116
Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 5	Str. 41
Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Dokument ADP: Rozdz. 6 AK: Rozdz. 6	Dokument: APD: Str. 65 AK: Str. 82
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	n/a	n/a

## 12. Bibliografia

1. Fantin S, Maspero J, Bisbal C, Agache I, Donado E, Borja J, Mola O, Izquierdo I, international Rupatadine study group. (2008) A 12-week placebo-controlled study of rupatadine 10 mg once daily compared with cetirizine 10 mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Allergy* 63(7):924–931.
2. Martínez-Cócerca C, De Molina M, Martí-Guadaño E, Pola J, Conde J, Borja J, Pérez I, Arnaiz E, Izquierdo I, Spanish Rupatadine Rhinitis Study Group. (2005) Rupatadine 10 mg and cetirizine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a randomised, double-blind parallel study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 15(1):22–29.
3. Marmouz F, Giralt J, Izquierdo I. (2011) Morning and evening efficacy evaluation of rupatadine (10 and 20 mg), compared with cetirizine 10 mg in perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Asthma Allergy* 4:27–35.
4. (2015) Erratum: Morning and evening efficacy evaluation of rupatadine (10 and 20 mg), compared with cetirizine 10 mg in perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [Corrigendum]. *J Asthma Allergy* 8:135–137.
5. Kowalski ML, Jurkiewicz D, Kruszewski J, Nowak D, Zietkowski Z, Spicakova M, Vernerova E, Seberovı E, Klenha K, Izquierdo I. (2009) Rupatadine 10 and 20 mg are effective and safe in the treatment of perennial allergic rhinitis after 4 weeks of treatment: a randomized, double-blind, controlled trial with loratadine and placebo. *Clinical Practice* 6(3):417.
6. Saint-Martin F, Dumur Jp, Pérez I, Izquierdo I. (2004) A randomized, double-blind, parallel-group study, comparing the efficacy and safety of rupatadine (20 and 10 mg), a new PAF and H1 receptor-specific histamine antagonist, to loratadine 10 mg in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Journal of investigational allergology & clinical immunology* 14(1):34–40.
7. Reddy E, Sridhar I, Srikanth B. (2018) Comparative study of effects and adverse reactions of levocetirizine, rupatadine and mometasone in patients with allergic rhinitis. *Int. j. clin. biomed. res.* 4(1):41–45.
8. Hanprasertpong N, Warinruk J, Foonant S, Rojanasthein N, Roongapinun S, Arpornchayanon W, Manorot M. (2016) Comparison of the Efficacy of Rupatadine with Levocetirizine in Patients with Persistent Allergic Rhinitis. *Thai Journal of Pharmacology* 38(2):17–29.
9. Lukat K, Rivas P, Roger A, Kowalski M, Botzen U, Wessel F, Sanquer F, Agache I, Izquierdo I. (2013) A direct comparison of efficacy between desloratadine and rupatadine in seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Asthma Allergy* 6:31–39.
10. Dakhale GN, Shinde AT, Mahatme MS, Hiware SK, Mishra DB, Mukhi JI, Salve AM. (2014) Clinical effectiveness and safety of cetirizine versus rupatadine in chronic spontaneous urticaria: a randomized, double-blind, 6-week trial. *Int. J. Dermatol.* 53(5):643–649.
11. Kolasani BP, Mudium R, Reddy N. (2013) A comparative study of efficacy and safety of rupatadine versus desloratadine in patients with chronic idiopathic urticaria. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences* 3(21):6.
12. Maiti R, Jaida J, Raghavendra BN, Goud P, Ahmed I, Palani A. (2011) Rupatadine and levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: a comparative study of efficacy and safety. *J Drugs Dermatol* 10(12):1444–1450.
13. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. AOTMiT Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
14. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>.
15. Higgins J, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. (2019) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)*. Cochrane Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
16. Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003: za wytycznymi oceny technologii medycznej (wer. 3.0). AOTMiT 2016. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix--4-quality--of--case--series--form2> (1.9.2016).
17. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.

18. Minkina E, Burova E, Rudenko M. Practice comparison study: management of chronic spontaneous urticaria. *Clinical and Translational Allergy* 2017(7 (supple 4) P08):
19. Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ). American Thoracic Society Dostęp: <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/rqlq.php> (24.11.2020).
20. Tantilipikorn P, Saisombat P, Phonpornpaiboon P, Pinkaew B, Lermankul W, Bunnag C. (2019) Minimal clinically important difference for the rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire in allergic rhinitis in Thai population. *Asia Pac Allergy* 9(1):e6.
21. VigiAccess. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org> (17.9.2020).
22. Phinyo P, Koompawichit P, Nochaiwong S, Tovananubutra N, Chiewchanvit S, Chuamanochan M. (2020) Comparative Efficacy and Acceptability of Licensed Dose Second-Generation Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Network Meta-Analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.055>.
23. Snidvongs K, Seresirikachorn K, Khattiyawittayakun L, Chitsuthipakorn W. (2017) Sedative Effects of Levocetirizine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Drugs* 77(2):175–186.
24. Sharma M, Bennett C, Carter B, Cohen SN. (2015) H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: An abridged Cochrane Systematic Review. *Journal of the American Academy of Dermatology* 73(4):710-716.e4.
25. Stanway AD, Cohen SN, Chen C-M, Hauser C, Binney L. H1-antihistamines for chronic urticaria The Cochrane Collaboration (red.). *Cochrane Database of Systematic Reviews* Chichester, UK 2006.
26. Compalati E, Canonica GW. (2013) Efficacy and safety of rupatadine for allergic rhino-conjunctivitis: a systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled studies with meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion* 29(11):1539–1551.
27. Yanai K, Rogala B, Chugh K, Paraskakis E, Pampura AN, Boev R. (2012) Safety considerations in the management of allergic diseases: focus on antihistamines. *Current Medical Research and Opinion* 28(4):623–642.
28. Katiyar S, Prakash S. (2008) Pharmacological profile, efficacy and safety of rupatadine in allergic rhinitis. *Primary Care Respiratory Journal* 18(2):57–68.
29. Keam SJ, Plosker GL. (2007) Rupatadine: A Review of its Use in the Management of Allergic Disorders. *Drugs* 67(3):457–474.
30. (2004) Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis. EMA Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-allergic-rhino-conjunctivitis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-allergic-rhino-conjunctivitis_en.pdf) (2.10.2020).
31. Krouse JH, Roland PS, Marple BF, Wall GM, Hannley M, Golla S, Hunsaker D. (2005) Optimal Duration of Allergic Rhinitis Clinical Trials. *Otolaryngol Head Neck Surg* 133(4):467–487.
32. Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F, Tomaszewska A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Lusawa A, Borowicz J, Gutowska-Ślesik J, Trzpił L, Marszałkowska J, Jakubik N, Krzych E, Komorowski J, Lipiec A, i in. (2009) Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study. *Otolaryngologia Polska* 63(4):324–330.
33. Sybilski AJ. (2018) Medycyna po Dyplomie - Pokrzywka. *Medycyna Po Dyplomie* 2:<https://podyplomie.pl/medycyna/29877,pokrzywka>.
34. Hoz Caballer B de la, Rodríguez M, Fraj J, Cerecedo I, Antolín-Amérigo D, Colás C. (2012) Allergic rhinitis and its impact on work productivity in primary care practice and a comparison with other common diseases: the Cross-sectional study to evaluate work Productivity in allergic Rhinitis compared with other common diseases (CAPRI) study. *Am J Rhinol Allergy* 26(5):390–394.
35. Tyrak K, Mejza F. (2018) Postępowanie w alergicznym nieżycie nosa. Podsumowanie wytycznych Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2017. *Med. Prakt.* 4:50–57.
36. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Latiff A, Baker D, Ballmer-Weber B, Bernstein J, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Bedrikow R, Canonica G, Church M, Craig T, Danilycheva I, Dressler C, i in. (2020) Wytyczne EAACI/GA2LEN/EDF/WAO dotyczące definicji, klasyfikacji, diagnostyki i leczenia pokrzywki. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 7(1):1–28.
37. Samoliński B, Świerczyńska-Krępa M, Gurda-Duda A. (2012) Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Wydawnictwo „AKTIS” Sp. z o.o.
38. Samoliński B, Arcimowicz M, Buczyłko K, Duda R, Emeryk A, Groblewska A, Jurkiewicz D, Kruszewski J, Krzych-Fałta E, Lipiec A, Niżankowska-Mogilnicka E, Pawliczak R, Rapiejko P, Sybilski AJ, Świerczyńska-Krępa M, i in. *Polskie standardy leczenia nieżytów nosa (PoSLeNN)*. Kraków 2013.
39. Mullol J, Izquierdo I, Okubo K, Canonica GW, Bousquet J, Valero A. (2019) Clinically relevant effect of rupatadine 20 mg and 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a pooled responder analysis. *Clin Transl Allergy* 9:50.
40. Meltzer EO. (2016) Allergic Rhinitis: Burden of Illness, Quality of Life, Comorbidities, and Control. *Immunol Allergy Clin North Am* 36(2):235–248.

## 13. Spis tabel

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy .....	15
Tabela 2.	Dostępne dowody naukowe .....	24
Tabela 3.	Podsumowanie oceny wiarygodności badań porównujących RUPA vs CET w populacji pacjentów z ANN.....	28
Tabela 4.	Charakterystyka badań klinicznych porównujących RUPA vs CET w populacji pacjentów z ANN.....	28
Tabela 5.	Podsumowanie oceny wiarygodności badań porównujących RUPA vs LORA w populacji pacjentów z ANN.....	30
Tabela 6.	Charakterystyka badań klinicznych porównujących RUPA vs LORA w populacji pacjentów z ANN.....	30
Tabela 7.	Podsumowanie oceny wiarygodności badań porównujących RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z ANN.....	32
Tabela 8.	Charakterystyka badań klinicznych porównujących RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z ANN.....	32
Tabela 9.	Podsumowanie oceny wiarygodności badań porównujących RUPA vs DES w populacji pacjentów z ANN.....	34
Tabela 10.	Charakterystyka badań klinicznych porównujących RUPA vs DES w populacji pacjentów z ANN.....	34
Tabela 11.	Podsumowanie oceny wiarygodności badań porównujących RUPA vs CET w populacji pacjentów z CIU.....	35
Tabela 12.	Charakterystyka badań klinicznych porównujących RUPA vs CET w populacji pacjentów z pokrzywką .....	36
Tabela 13.	Podsumowanie oceny wiarygodności badań porównujących RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z CIU.....	37
Tabela 14.	Charakterystyka badań klinicznych porównujących RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z pokrzywką .....	37
Tabela 15.	Podsumowanie oceny wiarygodności badań porównujących RUPA vs DES w populacji pacjentów z CIU.....	38
Tabela 16.	Charakterystyka badań klinicznych porównujących RUPA vs DES w populacji pacjentów z pokrzywką .....	39
Tabela 17.	Skrócona charakterystyka badania Minkina 2017 (RWD) .....	40
Tabela 18.	Odsetek dni, w których nasilenie najcięższego objawu wynosiło $\leq 1$ (Pdmax1/0) dla porównania RUPA vs CET .....	42
Tabela 19.	Zmiana nasilenia objawów ANN dla porównania RUPA vs CET .....	43
Tabela 20.	Odpowiedź na leczenie dla porównania RUPA vs CET w populacji pacjentów z ANN .....	49
Tabela 21.	Ocena jakości życia dla porównania RUPA vs CET w populacji pacjentów z ANN (Fantin 2008).....	50
Tabela 22.	Bezpieczeństwo dla porównania RUPA vs CET w populacji pacjentów z ANN.....	50
Tabela 23.	Odsetek dni, w których nasilenie najcięższego objawu wynosiło $\leq 1$ (Pdmax1) dla porównania RUPA vs LORA .....	52
Tabela 24.	Zmiana nasilenia objawów ANN dla porównania RUPA vs LORA .....	53
Tabela 25.	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie dla porównania RUPA vs LORA.....	55
Tabela 26.	Ocena bezpieczeństwa dla porównania RUPA vs LORA.....	56
Tabela 27.	Ocena nasilenia objawów ANN dla porównania RUPA vs LEVO (Hanprasertpong 2016).....	59
Tabela 28.	Ocena nasilenia poszczególnych objawów ANN dla porównania RUPA vs LEVO (Reddy 2018).....	61
Tabela 29.	Ocena odpowiedzi na leczenie dla porównania RUPA vs LEVO (Hanprasertpong 2016).....	63
Tabela 30.	Średnia częstość stosowania terapii ratunkowej (Hanprasertpong 2016) .....	63
Tabela 31.	Odsetek pacjentów stosujących terapię ratunkową w populacji PAR $\geq 18$ r.ż. dla porównania RUPA vs LEVO.....	63

Tabela 32.	Ocena parametrów laboratoryjnych dla porównania RUPA vs LEVO.....	65
Tabela 33.	Ocena bezpieczeństwa dla porównania RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z ANN .....	66
Tabela 34.	Ocena nasilenia objawów ANN dla porównania RUPA vs DES .....	69
Tabela 35.	Ocena bezpieczeństwa dla porównania RUPA vs DES (Lukat 2013) .....	70
Tabela 36.	Ocena aktywności pokrzywki dla porównania RUPA vs CET (Dakhale 2013) .....	72
Tabela 37.	Udział eozynofili w krwi w stosunku do całkowitej liczby leukocytów dla porównania RUPA vs CET (Dakhale 2013).....	73
Tabela 38.	Ocena stopnia senności dla porównania RUPA vs CET w populacji pacjentów z pokrzywką (badanie Dakhale 2013).....	73
Tabela 39.	Ocena bezpieczeństwa dla porównania RUPA vs CET w populacji pacjentów z pokrzywką .....	74
Tabela 40.	Odsetek pacjentów z poprawą całkowitego wyniku oceny aktywności pokrzywki dla porównania RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z pokrzywką (Maiti 2011) .....	74
Tabela 41.	Ocena aktywności pokrzywki dla porównania RUPA vs LEVO (Maiti 2011).....	76
Tabela 42.	Ogólna odpowiedź na leczenie dla porównania RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z pokrzywką (Maiti 2011) .....	77
Tabela 43.	Ocena jakości życia dla porównania RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z pokrzywką (Maiti 2011) .....	77
Tabela 44.	Odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą AEQLQ dla porównania RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z pokrzywką (Maiti 2011) .....	77
Tabela 45.	Ocena parametrów laboratoryjnych dla porównania RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z pokrzywką (Maiti 2011).....	78
Tabela 46.	Ocena bezpieczeństwa dla porównania RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z pokrzywką (Maiti 2011) .....	78
Tabela 47.	Ogólna ocena aktywności pokrzywki dla porównania RUPA vs DES (Kolasani 2013).....	79
Tabela 48.	Ogólna ocena jakości życia dla porównania RUPA vs DES w populacji pacjentów z pokrzywką (Kolasani 2013) .....	80
Tabela 49.	Ocena parametrów laboratoryjnych dla porównania RUPA vs DES w populacji pacjentów z pokrzywką .....	80
Tabela 50.	Ocena bezpieczeństwa dla porównania RUPA vs DES w populacji pacjentów z pokrzywką .....	81
Tabela 51.	Wyniki badania RWD w populacji pacjentów z pokrzywką dla porównania RUPA vs LEVO (Minkina 2017) .....	81
Tabela 52.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu RUPA, CET, DES, LORA oraz LEVO (stan na 8.12.2020 r.) .....	83
Tabela 53.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych .....	86
Tabela 54.	Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej dla porównania RUPA względem komparatorów w populacji pacjentów z ANN .....	90
Tabela 55.	Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej dla porównania RUPA względem komparatorów w populacji pacjentów z pokrzywką .....	92
Tabela 56.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy kliniczne .....	98
Tabela 57.	Wyniki wyszukiwania w bazie Pubmed.....	106
Tabela 58.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE .....	108
Tabela 59.	Wyniki wyszukiwania w bazie COCHRANE .....	110
Tabela 60.	Wyniki wyszukiwania w Google Scholar .....	112
Tabela 61.	Wyniki wyszukiwania stron towarzystw naukowych i agencji rządowych .....	112
Tabela 62.	Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów.....	113
Tabela 63.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Fantin 2008 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....	137
Tabela 64.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Marmouz 2011 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....	139
Tabela 65.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Martinez-Cocera 2005 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....	143
Tabela 66.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Kowalski 2009 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....	145
Tabela 67.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Saint-Martin 2004 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....	148

Tabela 68.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Reddy 2018 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....	151
Tabela 69.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Hanprasertpong 2016 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....	154
Tabela 70.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Lukat 2013 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....	157
Tabela 71.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Dakhale 2014 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....	160
Tabela 72.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Maiti 2011 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....	163
Tabela 73.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Kolasani 2013 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....	166
Tabela 74.	Ocena badania Minkina 2017 w skali NICE.....	169
Tabela 75.	Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych.....	170
Tabela 76.	Definicja punktów końcowych dotyczących oceny nasilenia ANN.....	172
Tabela 77.	Definicje pozostałych punktów końcowych w populacji pacjentów z ANN.....	173
Tabela 78.	Definicje punktów końcowych dotyczących oceny aktywności pokrzywki w badaniach przeprowadzonych w populacji pacjentów z pokrzywką.....	174
Tabela 79.	Definicje pozostałych punktów końcowych w badaniach przeprowadzonych w populacji pacjentów z pokrzywką .....	175
Tabela 80.	Badania kliniczne w toku .....	177
Tabela 81.	Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT .....	178
Tabela 82.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration.....	179
Tabela 83.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE.....	183
Tabela 84.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne .....	183
Tabela 85.	Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II.....	186
Tabela 86.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych .....	189
Tabela 87.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych .....	189

## 14. Spis wykresów

Wykres 1.	Zmiana % T6SS-12h względem wartości wyjściowych (Fantin 2008) .....	48
Wykres 2.	Zmiana % T5SS-12h względem wartości wyjściowych (Marmouz 2011) .....	48
Wykres 3.	Kliniczna ocena nasilenia objawów ANN po 2 tygodniach terapii (Saint-Martin 2004) .....	55
Wykres 4.	Redukcja % objawów ANN w badaniach porównujących RUPA vs LEVO (Hanprasertpong 2016) .....	61
Wykres 5.	Redukcja objawów ANN dla porównania RUPA vs LEVO (Reddy 2018) .....	61
Wykres 6.	Redukcja nasilenia objawów ANN (Lukat 2013) .....	68
Wykres 7.	Ocena aktywności pokrzywki dla porównania RUPA vs LEVO (Maiti 2011) .....	75



## 15. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA .....	25
---	----

## Aneks A. Wyniki wyszukiwania

### A.1. Strategia wyszukiwania badan

Tabela 57.  
Wyniki wyszukiwania w bazie Pubmed

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	allergic rhinitis	31 466
#2	rhinitis	45 075
#3	perennial rhinitis	8 368
#4	seasonal rhinitis	14 985
#5	Chronic rhinitis	9 564
#6	allergy	496 787
#7	"rhinitis, allergic"[MeSH Terms]	21 409
#8	Rhinitis alergica	232
#9	Hay fever	15 734
#10	hayfever	14 633
#11	Allergic rhinitides	31 466
#12	Allergic rhinopathy	207
#13	rhinoconjunctivitis	2 500
#14	urticaria	23 286
#15	Urticaria [MeSH Terms]	16 371
#16	hives	24 159
#17	purpura	34 553
#18	Nettle-rash	23 282
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	541 170
#20	Rupatadine	147
#21	Rupafin OR Rupaller OR Rinialer OR Alergoliber OR Pafinur OR Rupafi OR Rupatadina OR Rupax	5
#22	Rupatadine fumarate OR UR-12592	148
#23	#20 OR #21 OR #22	148
#24	loratadine	1 623

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#25	Alarin OR aerotina OR alavert OR alerfast OR alernitis OR alertadin OR allerta OR allertyn OR Allertidin OR Alerpriv OR allohex OR ambrace OR analergal OR anhiszen OR anlos OR ardin OR biloina OR bonalerg OR caradine OR carin OR clarium OR clarinase 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 klaritin OR klinset OR laredine OR lergia OR lergy OR lesidas 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 loradif OR loradin OR loraHist OR loralerg OR lorano OR lorantis OR loranoX OR loraver OR lorastine OR loratadura OR loratan OR loratazine OR loratidin OR loratidine OR loratadinum OR loraton OR loratrim OR loratyne OR loraxin OR loreen OR lorfast OR lorihis OR lorin OR lorita OR loritine OR lotadine OR lotarin OR lowadina OR mosedin OR noratin OR notamin OR nularef OR rhinase OR rinomex 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 sanelor OR sinhistan dy OR sens bit OR sohotin OR tadine OR talorat OR tidilor OR tirlor OR toradine OR velodan OR versal OR voratadine OR zeos	2 787
#26	sch 29851 OR sch29851 OR sch-29851	1 620
#27	#24 OR #25 OR #26	2 787
#28	desloratadine	645
#29	Hitaxa OR Aerius OR Clarinex OR Neoclarityn OR neoclaritine OR allex OR aviant OR azomyr OR claramax OR dasselta OR desalex OR deslor OR opulis OR supraler OR delopedil OR neoclatiryn OR denosin OR desalex	707
#30	Descarboethoxyloratadine OR descarboethoxyloratadine	667
#31	Sch 34117 OR sch34117	645
#32	#28 OR #29 OR #30 OR #31	729
#33	cetirizine	1 925
#34	cetirizine OR 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 cabal (drug) OR cerazine OR cerini OR cerotec OR cesta OR cetalerg OR cethis OR cetimin OR cetin OR ceti TAD OR ceti-puren OR cetiderm OR cetudura OR cetirax OR Ceterifug OR cetirin OR cetizin OR cetrimed OR cetrine OR cetrizet OR cetrizin OR cetymin OR cistamine OR deallergy OR falergi OR finallerg OR histazine OR histica OR incidal-od OR lergium OR nosemin OR nosmin OR ozen OR prixae OR razene OR reactine OR rhizin OR risima OR ryvel OR ryzen OR sancotec OR selitex OR setizin OR simtec OR sutac OR symitec OR terizin OR terzine OR vick-zyrt OR Voltric OR virlix OR zenriz OR zensil OR zeran OR zertine OR zetir OR zicet OR zinex OR zirtec OR zirtek OR zirtin OR zyllergy OR zymed OR zyrac OR zyrazine OR zyrcon OR zyrtex OR zyrtec OR zyrtex 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 ceturlan	13 644
#35	P-071 OR P071 OR P071	2 153
#36	#33 OR #34 OR #35	13 865
#37	levocetirizine	447
#38	levocetirizine OR Xyzal OR Xusal OR levocetirizine dihydrochloride OR levocetirizine hydrochloride	447
#39	UCB-28556	447
#40	#37 OR #38 OR #39	447
#41	#27 OR #32 OR #36 OR #40	16552
#42	#23 AND #41	58
#43	#42 AND #19	39

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
-----	----------------	-------

Data przeszukania: 08.09.2020

W dniu 7 grudnia 2020 r. przeprowadzono przeszukanie aktualizacyjne.

**Tabela 58.**  
**Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE**

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	('allergic rhinitis'/exp OR 'allergic rhinitis') AND [embase]/lim	44 330
#2	rhinitis AND [embase]/lim	53 653
#3	'perennial rhinitis' AND [embase]/lim	2 255
#4	'seasonal rhinitis' AND [embase]/lim	387
#5	'chronic rhinitis' AND [embase]/lim	1 471
#6	allergy	400 283
#7	'rhinitis, allergic'/exp AND [embase]/lim	41 265
#8	'rhinitis alergica' AND [embase]/lim	1
#9	'hay fever' AND [embase]/lim	3 476
#10	hayfever AND [embase]/lim	545
#11	'allergic rhinitides' AND [embase]/lim	3
#12	'allergic rhinopathy' AND [embase]/lim	43
#13	rhinoconjunctivitis AND [embase]/lim	5 861
#14	urticaria AND [embase]/lim	43 627
#15	'urticaria'/exp AND [embase]/lim	41 605
#16	Hives AND [embase]/lim	1 860
#17	purpura AND [embase]/lim	50 164
#18	'nettle rash' AND [embase]/lim	31
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	501 493
#20	rupatadine AND [embase]/lim	463
#21	(rupafin OR rupaller OR rinialer OR alergoliber OR pafinur OR rupafi OR rupertadina OR rupax) AND [embase]/lim	31
#22	(rupatadine AND fumarate OR 'ur 12592') AND [embase]/lim	52
#23	#20 OR #21 OR #22	463
#24	loratadine AND [embase]/lim	5 997

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#25	((alarin OR aerotina OR alavert OR alerfast OR alernitis OR alertadin OR allerta OR allertyn OR allertidin OR alerpriv OR allohex OR ambrace OR analergal OR anhisssen OR anlos OR ardin OR biloina OR bonalerg OR caradine OR carin OR clarium OR clarinase OR civeran OR clalodine OR claratyne OR clarid OR claritin OR claritine OR clarityn OR clarityne OR cronitin OR cronopen OR curyken OR demazin) AND '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 klaritin OR klinset OR laredine OR lergia OR lergy OR lesidas 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 loradif OR loradin OR loraHist OR loralg OR lorano OR lorantis OR loranox OR loraver OR lorastine OR loratadura OR loratan OR loratazine OR loratidin OR loratidine OR loratadinum OR loraton OR loratrim OR loratyne OR loraxin OR loreen OR lorfast OR loriHis OR lorin OR lorita OR loritine OR lotadine OR lotarin OR lowadina OR mosedin OR noratin OR notamin OR nularef OR rhinase OR rinomex 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 sanelor OR sinhistan) AND dy OR sensibit OR sohotin OR tadine OR talorat OR tidilor OR tirlor OR toradine OR velodan OR versal OR voratadine OR zeos) AND [embase]/lim	40
#26	(sch AND 29851 OR sch29851 OR 'sch 29851') AND [embase]/lim	31
#27	#24 OR #25 OR #26	6017
#28	desloratadine AND [embase]/lim	2306
#29	(hitaxa OR aerius OR clarinex OR neoclarityn OR neoclaritine OR allex OR aviant OR azomyr OR claramax OR dasselta OR deslor OR opulis OR supraler OR delopedil OR neoclatiryn OR denosin OR desalex) AND [embase]/lim	414
#30	(descarboethoxyloratadine OR descarboethoxyloratadine) AND [embase]/lim	43
#31	(sch AND 34117 OR sch34117) AND [embase]/lim	10
#32	#28 OR #29 OR #30 OR #31	2400
#33	cetirizine AND [embase]/lim	7 717
#34	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 ceti TAD OR ceti-puren OR cetiderm OR cetudura OR cetirax OR Ceterifug OR cetirin OR cetizin OR cetrimed OR cetrine OR cetrizet OR cetrizin OR cetymin OR cistamine OR deallergy OR falergi OR finallerg OR histazine OR histica OR incidal-od OR lergium OR nosemin OR nosmin OR ozen OR prixlax OR razene OR reactine OR rhizin OR risima OR ryvel OR ryzen OR sancotec OR selitex OR setizin OR simtec OR sutac OR symitec OR terizin OR terzine OR vick-zyrt OR Voltric OR virlix OR zenriz OR zensil OR zeran OR zertine OR zetir OR zicet OR zinex OR zirtec OR zirtek OR zirtin OR zyllergy OR zymed OR zyrac OR zyrazine OR zyrcon OR zyrlex OR zyrtec OR zyrtex OR Cetirizin AL OR Cetirizin AZU OR Ceti TAD OR Ceti-Puren OR Cetiderm OR Cetidura OR Cetil von ct OR CetiLich OR Cetigamma OR Cetirlan OR ceturlan	26 837
#35	('p 071' OR p071) AND [embase]/lim	843
#36	#33 OR #34 OR #35	27 678
#37	levocetirizine AND [embase]/lim	1 818
#38	(xyzal OR xusal OR 'levocetirizine dihydrochloride' OR 'levocetirizine hydrochloride') AND [embase]/lim	325
#39	'ucb 28556' AND [embase]/lim	5
#40	#37 OR #38 OR #39	1 819
#41	#27 OR #32 OR #36 OR #40	33 097
#42	#23 AND #41	266

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#43	#42 AND #19	219

Data przeszukania: 08.09.2020

W dniu 7 grudnia 2020 r. przeprowadzono przeszukanie aktualizacyjne.

**Tabela 59.**  
Wyniki wyszukiwania w bazie COCHRANE

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	allergic rhinitis	7 920
#2	rhinitis	10 029
#3	perennial rhinitis	1 815
#4	seasonal rhinitis	3 431
#5	Chronic rhinitis	1164
#6	allergy	21691
#7	MesH descriptor: "rhinitis, allergic"	890
#8	Rhinitis alergica	123
#9	Hay fever	1 449
#10	hayfever	112
#11	Allergic rhinitides	0
#12	Allergic rhinopathy	7
#13	rhinoconjunctivitis	1 634
#14	urticaria	3 004
#15	MesH descriptor: Urticaria	767
#16	hives	1017
#17	purpura	1578
#18	Nettle-rash	0
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	32 333
#20	Rupatadine	112
#21	Rupafin OR Rupaller OR Rinialer OR Alergoliber OR Pafinur OR Rupafi OR Rupatadina OR Rupax	13
#22	Rupatadine fumarate OR UR-12592	13
#23	#20 OR #21 OR #22	113
#24	loratadine	895

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#25	Alarin OR aerotina OR alavert OR alerfast OR alernitis OR alertadin OR allerta OR allertyn OR Allertidin OR Alerpriv OR allohex OR ambrace OR analergal OR anhisssen OR anlos OR ardin OR biloina OR bonalerg OR caradine OR carin OR clarium OR clarinase 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 klaritin OR klinset OR laredine OR lergia OR lergy OR lesidas 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 loradif OR loradin OR loraHist OR loralerg OR lorano OR lorantis OR loranoX OR loraver OR lorastine OR loratadura OR loratan OR loratazine OR loratidin OR loratidine OR loratadinum OR loraton OR loratrim OR loratyne OR loraxin OR loreen OR lorfast OR lorihis OR lorin OR lorita OR loritine OR lotadine OR lotarin OR lowadina OR mosedin OR noratin OR notamin OR nularef OR rhinase OR rinomex 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 sanelor OR sinhistan dy OR sens bit OR sohotin OR tadine OR talorat OR tidilor OR tirlor OR toradine OR velodan OR versal OR voratadine OR zeos	261
#26	sch 29851 OR sch29851 OR sch-29851	9
#27	#24 OR #25 OR #26	1093
#28	desloratadine	421
#29	Hitaxa OR Aerius OR Clarinex OR Neoclarityn OR neoclaritine OR allex OR aviant OR azomyr OR claramax OR dasselta OR desalex OR deslor OR opulis OR supraler OR delopedil OR neoclatiryn OR denosin OR desalex	50
#30	Descarboethoxyloratadine OR descarboethoxyloratadine	9
#31	Sch 34117 OR sch34117	8
#32	#28 OR #29 OR #30 OR #31	442
#33	cetirizine	1087
#34	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 ceti TAD OR ceti-puren OR cetiderm OR cetudura OR cetirax OR Ceterifug OR cetirin OR cetizin OR cetrimed OR cetrine OR cetrizet OR cetrizin OR cetymin OR cistamine OR deallergy OR falergi OR finallerg OR histazine OR histica OR incidal-od OR lergium OR nosemin OR nosmin OR ozen OR prixae OR razene OR reactine OR rhizin OR risima OR ryvel OR ryzen OR sancotec OR selitex OR setizin OR simtec OR sutac OR symitec OR terizin OR terzine OR vick-zyrt OR Voltric OR virlix OR zenriz OR zensil OR zeran OR zertine OR zetir OR zicet OR zinex OR zirtec OR zirtek OR zirtin OR zyllergy OR zymed OR zyrac OR zyrazine OR zyrcon OR zyrlax OR zyrtec OR zyrtex 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 ceturlan	1681
#35	P-071 OR P071 OR P071	47
#36	#33 OR #34 OR #35	1728
#37	levocetirizine	388
#38	levocetirizine OR Xyzal OR Xusal OR levocetirizine dihydrochloride OR levocetirizine hydrochloride	390
#39	UCB-28556	2
#40	#37 OR #38 OR #39	391
#41	#27 OR #32 OR #36 OR #40	3 059
#42	#23 AND #41	41

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#43	#42 AND #19	34

**Data przeszukania: 08.09.2020**

W dniu 7 grudnia 2020 r. przeprowadzono przeszukanie aktualizacyjne.

**Tabela 60.**  
Wyniki wyszukiwania w Google Scholar

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Rupatadine AND loratadine	1 040
#2	Rupatadine AND desloratadine	1 080
#3	Rupatadine AND cetirizine	1 120
#4	Rupatadine AND levocetirizine	928

W dniu 7 grudnia 2020 r. przeprowadzono przeszukanie aktualizacyjne.

### A.1.1. Przeszukanie baz bibliograficzno-abstraktowych

### A.1.2. Dodatkowe źródła danych

**Tabela 61.**  
Wyniki wyszukiwania stron towarzystw naukowych i agencji rządowych

Źródło informacji medycznej	Włączone dodatkowe prace
<b>Strony raportujące wyniki badań klinicznych</b>	
FDA	0
EMA	0
Clinicaltrials.gov	0
EU Clinical Trials Register	0
<a href="https://www.eaaci.org/">https://www.eaaci.org/</a>	0
<a href="https://www.aaaai.org/">https://www.aaaai.org/</a>	0
<b>Data przeszukania: 10 września 2020 r.</b>	



## Aneks B. Badania wykluczone z analizy

**Tabela 62.**  
**Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów**

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	Aberer 2011	Interwencja	Badanie nieuwzględniające RUPA	<i>Arch Drug Info</i> 2009;2:17–22
2.	Adham 2011	Interwencja	Badanie nieuwzględniające RUPA	<i>WAO Journal</i> ; 2011; 4:130–134
3.	Altrichter 2016	Interwencja	Nie podano informacji na temat dawki RUPA	<i>Journal of Investigative Dermatology</i> . 2016;136:S167
4.	Anuradha 2013	Interwencja	Nie podano informacji na temat dawki RUPA	<i>Indian Journal of Pharmacology</i> . 2013;45:S195
5.	Augustin 2009	Interwencja	Badanie nieuwzględniające RUPA	<i>JEADV</i> 2009, 23, 292– 299
6.	Bachert 2010	Interwencja	Badanie nieuwzględniające RUPA	<i>Clin Drug Investig</i> 2010; 30 (2): 109-122
7.	Bachert 2011	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>J Asthma</i> . 2011 Nov;48(9):965-73. doi: 10.3109/02770903.2011.616616. Epub 2011 Oct 4.
8.	Braido 2014	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>Curr Allergy Asthma Rep</i> . 2014 Apr;14(4):422. doi: 10.1007/s11882-014-0422-z.
9.	Calvao 2020	Typ publikacji	Studium przypadku	<i>Contact Dermatitis</i> . 2020;83:239-241
10.	Camelo-Nunes 2006	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>J Pediatr (Rio J)</i> . 2006 Nov;82(5 Suppl):S173-80. doi: 10.2223/JPED.1552.
11.	ChiCTR-IPR-17013841 2017	Typ publikacji	Protokół, do badania nieopublikowanego	<a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17013841">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17013841</a> . 2017;:
12.	Church 2010	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>World Allergy Organization Journal</i> . 2010;3:S1-S16
13.	CTRI/2017/05/008624	Typ publikacji	Protokół do badania	<a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/05/008624">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/05/008624</a> . 2017
14.	Czarny-Działak 2016	Interwencja	Nie podano informacji na temat dawki RUPA	<i>Medical Studies/Studia Medyczne</i> . 2016;32:18-22
15.	De Vos 2008	Interwencja	Badanie nieuwzględniające RUPA	<i>Clin Drug Invest</i> 2008; 28 (4): 221-230
16.	Demoly 2014	Interwencja	Badanie nieuwzględniające RUPA	<i>Allergy, Asthma &amp; Clinical Immunology</i> 2014,10:29
17.	Eloy 2015	Interwencja	Brak porównania z aktywnym komparatorem	<i>B-ENT</i> , 2015, 11, 11-18
18.	Grzelewska-Rzymowska 2011	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Postepy Dermatologii i Alergologii</i> . 2011;28:480-488
19.	Gu 2016	Interwencja	Badanie porównujące DES vs LORA	<i>Int J Clin Exp Med</i> 2016;9(2):4388-4395
20.	Gupta 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2015;72:AB60

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
21.	Hide 2014	Interwencja	Brak porównania z aktywnym komparatorem	<i>Journal of Dermatological Science</i> 94 (2019) 339–345
22.	Hide 2018	Interwencja	Brak porównania z aktywnym komparatorem	<i>Allergology International</i> (2018) 1-9
23.	Hossenbaccus 2020	Typ publikacji	Praca pogładowa	<i>Allergy, Asthma and Clinical Immunology</i> . 2020;16
24.	Izquierdo 2003	Punkty końcowe	Przeгляд niesystematyczny uwzględniający nieopublikowane badania. Brak możliwości wiarygodnego przedstawienia wyników (w badaniach nie podano numerycznych wyników); próba nawiązania kontaktu z autorem zakończona niepowodzeniem	<i>Drugs of Today</i> 2003, 39 (6): 451-468
25.	Johnson 2015	Interwencja	Nieodpowiednia dawka komparatora (LEVO w dawce 10 mg OD)	<i>Int J Dermatol.</i> 2015 Oct;54(10):1199-204. doi: 10.1111/ijd.12733. Epub 2014 Dec 17.
26.	Katiyar 2009	Metodyka	Badanie oceniające farmakokinetykę.	<i>Primary Care Respiratory Journal</i> . 2009;18:57-68
27.	Katiyar 2009	Typ publikacji	Badanie oceniające farmakokinetykę	<i>Primary Care Respiratory Journal</i> (2009); 18(2): 57-68
28.	Kim 2008	Interwencja	Badanie nieuwzględniające RUPA	<i>Arch Drug Info</i> 2008;1:63–69
29.	Klimek 2005	Interwencja	Badanie nieuwzględniające RUPA	<i>Clin Drug Invest</i> 2005; 25 (9): 609-614
30.	Kocaturk 2017	Interwencja	Terapia skojarzona RUPA+LEVO	<i>Journal of Dermatological Science</i> . 2017;87:60-69
31.	Kowal 2014	Interwencja	Przeгляд systematyczny, nie oceniano RUPA	<i>Allergologia Polska - Polish Journal of Allergology</i> . 2014;1:65-69
32.	Kowal 2014	Typ publikacji	Przeгляд systematyczny, brak RUPA	<i>Polish Journal of Allergology</i> (2014) 15; 5
33.	Kreutzkamp 2009	Typ publikacji	Praca pogładowa w języku niemieckim	<i>Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten</i> . 2009;32:468-470
34.	Kulthanan 2019	Interwencja	Przeгляд systematyczny, brak oceny RUPA w dawce 10 mg.	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2019;143:1311-1331
35.	Layton 2006	Interwencja	Badanie nieuwzględniające RUPA	<i>Drug Safety</i> 2006; 29 (10): 897-909
36.	Łukaszczyk 2016	Typ publikacji	Praca pogładowa	<i>Allergia Astma Immunologia</i> 2016, 21 (4): 000-000
37.	Maiti 2010	Interwencja	Nieodpowiednia dawka komparatora (LEVO w dawce 10 mg OD)	<i>Arch Otolaryngol Head Neck Surg</i> . 2010 Aug;136(8):796-800. doi: 10.1001/archoto.2010.128.
38.	Metz 2011	Typ publikacji	Praca pogładowa	<i>Expert Review of Clinical Immunology</i> . 2011;7:15-20
39.	Metz 2015	Interwencja	Brak aktywnego komparatora	<i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> (2015) 5:217–230
40.	Mullol 2008	Typ publikacji	Praca pogładowa	<i>Allergy</i> . 2008 Apr;63 Suppl 87:5-28. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01640.x.
41.	Mullol 2015	Typ publikacji	Praca pogładowa	<i>Allergy</i> . 2015 Jan;70 Suppl 100:1-24. doi: 10.1111/all.12531.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
42.	Munez-Canno 2011	Interwencja	Niezgodna dawka RUPA (20 mg)	<i>Allergy</i> 2011;66 Suppl 94:132 (Abstrakt 290)
43.	Munoz-Canno 2013	Interwencja	Niezgodna dawka RUPA (20 mg)	<i>Allergy Asthma Clin Immunol.</i> 2013 Nov 1;9(1):43. doi: 10.1186/1710-1492-9-43.
44.	Nettis 2013	Typ publikacji	Przegląd, brak porównania RUPA z aktywnym komparatorem.	<i>Informa Healthcare</i> (2013) 1-7
45.	Ozemir 2014	Populacja	Pacjenci z przewlekłym świądem	<i>Int J Psychiatry Clin Pract</i> 2014; 1–8.4
46.	Paško 2017	Typ publikacji	Badanie oceniające farmakokinetykę	<i>Biomed Pharmacother.</i> 2017 Sep;93:27-39. doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.008. Epub 2017 Jun 13.
47.	Petrů 2007	Typ publikacji	Praca poglądowa w języku czeskim	<i>Klinicka Imunologia a Alergologia.</i> 2007;17:10-15
48.	Picado 2006	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2006 Oct;7(14):1989-2001. doi: 10.1517/14656566.7.14.1989.
49.	Ridolo 2014	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Clin. Invest. (2014) 4(5), 453–46</i>
50.	Rivas 2012	Interwencja	Nie podano informacji na temat dawki RUPA	<i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2012;67:19
51.	Sánchez-Borges 2014	Interwencja	Opracowanie wtórne. Oceniano RUPA w dawce 20 mg.	<i>World Allergy Organization Journal.</i> 2014;7:
52.	Satish 2004	Interwencja	Badanie nieuwzględniające RUPA	<i>Allergy</i> 2004; 59: 415–420
53.	Sharma 2014	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, brak badań porównawczych dla RUPA	<i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2014 Nov 14;2014(11):CD006137. doi: 10.1002/14651858.CD006137.pub2.
54.	Sudhakara 2009	Typ publikacji	Badanie oceniające farmakokinetykę	<i>Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2009 Dec;61(4):320-32. doi: 10.1007/s12070-009-0091-8. Epub 2010 Jan 9.
55.	Sybilski 2013	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Standardy Medyczne. Pediatria.</i> 2013: 663–671
56.	Valero 2009	Interwencja	Porównanie RUPA vs PLC	<i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> 2009; Vol. 19(6): 488-493
57.	Valero 2011	Interwencja	Brak porównania z aktywnym komparatorem	<i>Investig Allergol Clin Immunol</i> 2009; Vol. 19(6): 488-493

## Aneks C. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych

### C.1. Badania RCT

#### C.1.1. ANN

##### C.1.1.1 RUPA vs CET

Fantin 2008 [1]		
Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RUPA 10 mg względem CET 10 mg w terapii przewlekłego ANN u pacjentów w wieku $\geq 12$ lat.		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci w wieku <math>&gt; 12</math> lat;</li> <li>2. Przewlekły ANN w wywiadzie trwający min. 12 mies. przed wizytą skriningową z pozytywnym wynikiem testu skórniego na 1 lub więcej alergenów wykonany tego samego dnia lub w okresie do 1 roku przed wizytą kwalifikacyjną do badania, z objawami klinicznymi w okresie 2 tyg. poprzedzających kwalifikację do badania;</li> <li>3. Nasilenie objawów nieżytu nosa (T6SS) <math>\geq 45</math> pkt;</li> <li>4. Ocena niedrożności nosa <math>\leq 12</math> pkt;</li> <li>5. Ogólna ocena alergicznego nieżytu nosa <math>\geq 2</math> pkt (umiarkowana) oceniona podczas wizyty kwalifikacyjnej do badania,</li> <li>6. Wyniki badań laboratoryjnych oraz EKG w normie;</li> <li>7. Pacjenci w trakcie regularnej immunoterapii lub z łagodnymi objawami astmy leczeni wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela mogli kontynuować terapię pod warunkiem, że schemat leczenia nie ulegnie zmianie</li> </ol>		
Kryteria wykluczenia		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Niealergiczny nieżyt nosa (naczynioruchowy nieżyt nosa, infekcyjny nieżyt nosa, nieżyt nosa wywołany lekami itp.);</li> <li>2. Nieżyt nosa z obturacyjnymi polipami lub znaczące odchylenie przegrody nosa;</li> <li>3. Pacjenci stosujący leki wchodzące w interakcje z izoenzymem CYP3A4 cytochromu P450;</li> <li>4. Pacjenci z chorobami psychiatrycznymi, naczyniowymi, wątrobowymi, nerkowymi, neurologicznymi, endokrynologicznymi lub innymi chorobami ogólnoustrojowymi;</li> <li>5. Kobiety w wieku rozrodczym z pozytywnym wynikiem testu ciążyowego lub nie stosujące antykoncepcji</li> <li>6. Pacjenci, którzy w ocenie badacza zakłócali przeprowadzenie badania zgodnie z protokołem lub interpretację wyników badania.</li> </ol>		
Oceniane punkty końcowe		
<b>I-rzędowy PK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana średniej subiektywnych ocen nasilenia objawów ANN ogółem według wskaźnika T6SS<sup>a</sup> (ocena chwilowa) względem wartości wyjściowych w 12-tygodniowym okresie obserwacji</li> </ul>	
<b>Pozostałe PK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana średniej subiektywnych ocen nasilenia poszczególnych objawów ANN według wskaźnika T6SS<sup>a</sup> (ocena chwilowa / ocena wsteczna, z ostatnich 12h)</li> <li>• Ogólna odpowiedź na leczenie (w ocenie pacjenta / w ocenie badacza)</li> <li>• Jakość życia (RQOL),</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>	
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	RUPA 10 mg	CET 10 mg
<b>Liczba pacjentów</b>	183	174
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	28,58 (13,48)	29,18 (12,75)

Fantin 2008 [1]		
% Mężczyzn n (%)		59 (32,2) 73 (42,0)
Nasilenie objawów ogółem [średnia (SD)]	T6SS-chwilowa <sup>a</sup>	8,72 (2,90) 8,20 (3,07)
	T6SS-12h <sup>a</sup>	9,90 (2,07) 9,96 (2,16)
Nasilenie objawów nosowych [średnia (SD)]	T4NSS-chwilowa <sup>b</sup>	6,37 (1,94) 5,98 (1,90)
	T4NSS-12h <sup>b</sup>	7,22 (1,38) 7,09 (1,28)
Nasilenie objawów ocznych [średnia (SD)]	TOSS-chwilowa <sup>c</sup>	2,35 (1,48) 2,22 (1,62)
	TOSS-12h <sup>c</sup>	2,68 (1,35) 2,60 (1,46)
Wydzielina z nosa [średnia (SD)]	Chwilowa	1,78 (0,67) 1,69 (0,65)
	12h	2,01 (0,58) 2,01 (0,57)
<b>Interwencja</b>		
Schemat badania	RUPA 10 mg vs CET 10 mg vs PLC, w schemacie grup równoległych w stosunku 1:1:1 <sup>d</sup>	
Interwencja	RUPA tabl. 10 mg OD vs CET tabl. 10 mg OD vs PLC OD	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	12 tyg.	
Okres leczenia	12 tyg.	
<b>Metodyka</b>		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Randomizacja	TAK (Sekwencja wygenerowana komputerowo)	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (Sekwencja wygenerowana przez sponsora badania)	
Zaślepienie	TAK, podwójne zaślepienie, prawidłowa metoda zaślepienia, leki podawane doustnie w formie takich samych tabletek jak placebo	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i> (dla porównania aktywnych terapii vs PLC)	
Utrata z badania, n (%)	16/183 (9)	24/175 (14)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Decyzja pacjenta: 8 (4)</li> <li>• Niepowodzenie terapii: 3 (2)</li> <li>• AE: 2 (1)</li> <li>• Niespełnienie kryteriów włączenia: 1 (1)</li> <li>• Utrata z okresu obserwacji: 1 (1)</li> <li>• Inne: 1 (1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niepowodzenie terapii: 7 (4)</li> <li>• Niespełnienie kryteriów włączenia: 5 (3)</li> <li>• Decyzja pacjenta: 5 (3)</li> <li>• AE: 5 (3)</li> <li>• Utrata z okresu obserwacji: 1 (1)</li> <li>• Inne: 1 (1)</li> </ul>
Metody imputacji danych utraconych	bd	
Metoda analizy wyników	mITT – analiza w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych uczestników, z wykluczeniem 1 pacjenta, który nie przedstawił wyników dotyczących skuteczności	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	<i>Meddra 6.1</i>	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Chile, Rumunia)	
Sponsor badania	J Uriach y Compania S.A.	

a) T6SS – wskaźnik nasilenia objawów niedrożności nosa (suma nasilenia subiektywnych ocen 6 objawów w 4-stopniowej skali: wydzielina z nosa, niedrożność nosa, kichanie, świąd nosa, świąd oczu, zaczerwienie oczu);

b) Ocena nasilenia 4 objawów nosowych (wydzielina z nosa, niedrożność nosa, kichanie, świąd nosa);

c) Ocena nasilenia dwóch objawów nie nosowych (świąd oczu, zaczerwienie oczu);

d) W badaniu uwzględniono tylko porównanie RUPA 10 mg vs CET 10 mg;

## Marmouz 2011 [3, 4]

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RUPA 10 mg i 20 mg vs CET 10 mg i vs PLC w terapii przewlekłego ANN u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat.

## Kryteria włączenia

1. Pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat;
2. Przewlekły ANN trwający od minimum 12 mies. z TNSS  $\geq 5$  pkt;
3. Pozytywny wyn k testu skórnoego (średnica grudki  $>3$  mm w porównaniu z kontrolą lub równa lub większa od średnicy grudki z histaminą w stężeniu 10 mg/ml) w trakcie wizyty skringowej lub w okresie 1 roku przed włączeniem do badania. Alergeny użyte w badaniu to zwykle: kurz domowy, sierść kota lub psa, pleśnie, upierzenie.
4. Pacjenci z atopią lub sezonowym zaostrzeniem objawów w okresie pylenia mogli wziąć udział w badaniu;
5. 12-odprowadzeniowe EKG z QTc $<430$  ms u mężczyzn oraz QTc $<450$  ms u kobiet udokumentowane na wizycie pre-skriningowej;

## Kryteria wykluczenia

1. Nieżyt nosa o podłożu innym niż alergiczne (np. naczynioruchowy, infekcyjny, indukowany lekami) lub negatywny wynik testu skórnoego;
2. Stosowanie leków zmniejszających ukrwienie błony śluzowej nosa w ciągu ostatnich 24 godzin, doustnych leków antyhistaminowych lub chromoglu kanu dwusodowego w poprzedzającym tygodniu, ketotifenu w poprzedzającym miesiącu lub miejscowych leków antyhistaminowych w ciągu ostatnich 48 godzin lub ogólnoustrojowego lub miejscowego stosowania kortykosteroidów (z wyjątkiem miejscowo stosowanego hydrokortizonu o stężeniu  $<1\%$ ), leków immunosupresyjnych lub któregośkolwiek z leków badanych w okresie do 2 tygodni przed włączeniem do badania;
3. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych uznane za istotne klinicznie;
4. Choroby, które mogą mieć wpływ na odpowiedź na leczenie np. łagodna astma leczona lekami rozszerzającymi oskrzela lub kortykosteroidami wziewnymi tj.  $>800$   $\mu\text{g}/\text{dzień}$  budesonidu lub beklometazonu lub  $>500$   $\mu\text{g}/\text{dzień}$  flutazonu;
5. Obturacyjne polipy w nosie;
6. Nadwrażliwość na jakikolwiek składnik leku;
7. Kobiety w wieku rozrodczym z pozytywnym wynikiem testu ciążowego oraz niestosujące antykoncepcji.

## Oceniane punkty końcowe

<b>I-rzędowy PK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana średniej subiektywnych ocen nasilenia objawów ANN według wskaźnika T5SS (ocena wsteczna z uwzględnieniem ostatnich 12 godz., oceniana rano i wieczorem<sup>a</sup>) względem wartości wyjściowych w 4 - tygodniowym okresie obserwacji</li> </ul>
<b>Pozostałe PK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana średniej subiektywnych ocen nasilenia objawów ANN w odniesieniu do objawów nosowych według wskaźnika T4NSS . (Ocena wsteczna, z uwzględnieniem ostatnich 12 godzin, oceniane rano i wieczorem)</li> <li>• ocena poszczególnych objawów ANN,</li> <li>• Indeks Pdmax1 (% dni z nasileniem najcięższych objawów <math>\leq 1</math> pkt),</li> <li>• ocena odpowiedzi terapeutycznej przez pacjenta i badacza</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	RUPA 10 mg	CET 10 mg	
<b>Liczba pacjentów</b>	65	66	
<b>Wiek w latach, średnia</b>	31,4	32,2	
<b>Odsetek mężczyzn n (%)</b>	18 (27)	28 (41)	
<b>Nasilenie objawów ogółem [średnia]</b>	<b>T5SS-12h<sup>a</sup> [pkt]</b>	8,75	8,39
<b>Nasilenie objawów nosowych [średnia]</b>	<b>T4NSS-12h [pkt]</b>	7,38	7,23
Interwencja			
<b>Schemat badania</b>	RUPA 10 mg vs RUPA 20 mg vs CET 10 mg vs PLC, w schemacie grup równoległych w stosunku 1:1:1:1 <sup>b</sup>		
<b>Interwencja</b>	RUPA tabl. 10 mg OD CET tabl. 10 mg OD (stosowane rano po przebudzeniu)		
<b>Kointerwencje</b>	bd		

Marmouz 2011 [3, 4]	
Okres obserwacji	4 tyg.
Okres leczenia	4 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Randomizacja	TAK, nie podano opisu
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zaślepienie	TAK, badanie podwójnie zaślepienie (leki podawane doustnie w formie identycznych tabletek).
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>superiority</i> (dla porównania aktywnych terapii względem PLC)
Utrata z badania, n (%)	13/282 (4,6%) <sup>c</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utrata z okresu obserwacji przed rozpoczęciem leczenia badanymi lekami: 6 (2%)</li> <li>• Utrata z okresu obserwacji: 3 (1%)</li> <li>• Niepoprawne uzupełnienie dzienniczka objawów: 4 (1%)</li> </ul>
Metody imputacji danych utraconych	bd
Metoda analizy wyników	mITT, w analizie skuteczności uwzględniono wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku i dla których dostępne były dane dotyczące skuteczności; w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA v 12.1
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Francja)
Sponsor badania	Częściowo finansowane przez grant z Ministerstwa Nauki i Rozwoju Hiszpani

- a) T5SS oceniana indywidualnie przez pacjenta jako suma ocen dla każdego z 5 objawów w skali 0–3 (0-brak objawów; 3- ciężkie objawy): objawy nosowe (wyciek z nosa, kichanie, swędzenie nosa, niedrożność nosa), objawy nienosowe (swędzenie spojówek). Objawy były oceniane rano do godziny po obudzeniu i przed zażyciem leków oraz co wieczór (w obu przypadkach była to ocena wsteczna, uwzględniająca ostatnie 12 godzin).
- b) W analizie uwzględniono tylko pacjentów leczonych RUPA w zarejestrowanej dawce tj. 10 mg OD oraz pacjentów leczonych CET w dawce 10 mg OD;
- c) Uwzględniono wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, w tym pacjentów leczonych PLC oraz RUPA 20mg. W badaniu nie raportowano utraty z podziałem na poszczególne ramiona.

#### Martinez-Cocera 2005 [2]

Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RUPA w porównaniu z CET u pacjentów z sezonowym ANN.

#### Kryteria włączenia

1. Pacjenci w wieku 12–65 lat, ze zdiagnozowanym sezonowym ANN wywołanym pyłkami trwającym minimum przez ostatnie 2 lata oraz będący w ostrej fazie choroby (nasilenie objawów nosowych  $\geq 5$  punktów);
2. Pozytywny wynk testu skórniego (średnica grudki  $>3$  mm w porównaniu z kontrolą (roztwór soli) lub  $\geq$  od średnicy grudki wywołanej roztworem histaminy w stężeniu 10 mg/ml);
3. Kobiety w wieku rozrodczym musiały wykazać negatywny wynik testu ciążyowego oraz zadeklarować się, że będą stosowały antykoncepcję przez cały okres trwania badania

## Martinez-Cocera 2005 [2]

## Kryteria wykluczenia

1. Nieżyt nosa spowodowany nadwrażliwością na alergeny inne niż pyłki lub niealergiczny nieżyt nosa;
2. Znana nadwrażliwość na cetyryzynę lub związki strukturalnie zbliżone do badanych leków lub innych związków wchodzących w skład leku;
3. Polipy w nosie lub istotne skrzywienie przegrody nosowej;
4. Atak astmy lub leczenie astmy w okresie ostatnich 3 miesięcy;
5. Immunoterapia jeżeli musi być przyjmowana przez pacjenta w trakcie trwania badania;
6. Leczenie miejscowymi lekami antyhistaminowymi w ciągu ostatnich 48 godzin, lekami zmniejszającymi przekrwienie błony śluzowej nosa w ciągu ostatnich 24 godzin, doustnymi lekami antyhistaminowymi (innymi niż astemizol) lub chromoglikatem disodowym w okresie tygodnia poprzedzającego badanie, astemizolem w okresie ubiegłego miesiąca, ketotifenem w ciągu ostatnich dwóch tygodni i systemowymi lub miejscowymi kortykosteroidami (z wyjątkiem miejscowego hydrokortyzonu <1%), lekami immunosupresyjnymi i jakimkolwiek lekiem badanym w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania.
7. Wyniki badań laboratoryjnych poza normą (morfologia krwi, glukoza we krwi, jonogram, AST, ALT, bilirubina, białka, mocznik, kreatynina, całkowity cholesterol i trójglicerydy).

## Oceniane punkty końcowe

<b>I-rzędowy PK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnia subiektywnych ocen nasilenia 7 objawów ANN (T7SS-24h)<sup>a</sup> na podstawie dziennika wypełnianego każdego dnia przez pacjenta (ocena wsteczna, z ostatnich 24 godzin) dla całego okresu obserwacji</li> </ul>
<b>Pozostałe PK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnia subiektywnych ocen nasilenia poszczególnych objawów ANN (DSS)</li> <li>• Maksymalna wartość DSS (DSSmax),</li> <li>• Wskaźnik odsetka dni z najcięższą oceną objawów nasilenia ANN równą 0 (P<sub>dmax0</sub>),</li> <li>• Wskaźnik odsetka dni z najcięższą oceną objawów nasilenia ANN równą 0 lub 1 (P<sub>dmax1</sub>),</li> <li>• Kliniczna ocena objawów na każdej wizycie przez badacza (CSS),</li> <li>• Całkowita kliniczna ocena objawów przez badacza (TCSS) w całym okresie obserwacji,</li> <li>• Ogólna ocena skuteczności przez badacza i pacjenta,</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	RUPA 10 mg	CET 10 mg
<b>Liczba pacjentów</b>	124	117
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	31,3 (10,5)	30,6 (9,0)
<b>Odsetek mężczyzn, n (%)</b>	58 (46,8)	60 (51,3)
<b>T7SS-24h, Średnia (SD)</b>	1,6 (0,5)	1,4 (0,6)

## Interwencja

<b>Schemat badania</b>	RUPA 10 mg vs CET 10 mg, w schemacie grup równoległych w stosunku 1:1
<b>Interwencja</b>	RUPA tabl. 10 mg OD CET tabl. 10 mg OD
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres obserwacji</b>	2 tyg.
<b>Okres leczenia</b>	2 tyg.

## Metodyka

<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	Schemat randomizacji wygenerowany komputerowo, pacjenci przydzieleni do kolejnych numerów z wygenerowanej listy
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne zaślepienie (tabletki umieszczone w identycznych kapsułkach żelatynowych Dbcaps)



Martinez-Cocera 2005 [2]			
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Analiza statystyczna zakładała istnienie różnic pomiędzy porównywanymi grupami ( <i>non-equivalency</i> ), nie podano jednak bardziej szczegółowych informacji umożliwiających ocenę kierunku testowania		
<b>Utrata z badania, n (%)</b>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center; vertical-align: top;">           21/127 (17)           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie przyjęcie ani jednej dawki leku: 3 (2)</li> <li>• Decyzja pacjenta: 3 (2)</li> <li>• Złamanie protokołu badania: 2 (2)</li> <li>• Niespełnienie kryteriów włączenia: 1 (1)</li> <li>• AE: 7 (6)</li> <li>• Zastosowano niedozwoloną kointerwencję: 5 (4)</li> </ul> </td> <td style="width: 50%; text-align: center; vertical-align: top;">           24/122 (20)           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie przyjęcie ani jednej dawki leku: 5 (4)</li> <li>• Decyzja pacjenta: 3 (2)</li> <li>• Złamanie protokołu badania: 2 (2)</li> <li>• Niespełnienie kryteriów włączenia: 2 (2)</li> <li>• AE: 5 (4)</li> <li>• Zastosowano niedozwoloną kointerwencję: 6 (5)</li> <li>• Przedwczesna utrata z badania: 1 (1)</li> </ul> </td> </tr> </table>	21/127 (17) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie przyjęcie ani jednej dawki leku: 3 (2)</li> <li>• Decyzja pacjenta: 3 (2)</li> <li>• Złamanie protokołu badania: 2 (2)</li> <li>• Niespełnienie kryteriów włączenia: 1 (1)</li> <li>• AE: 7 (6)</li> <li>• Zastosowano niedozwoloną kointerwencję: 5 (4)</li> </ul>	24/122 (20) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie przyjęcie ani jednej dawki leku: 5 (4)</li> <li>• Decyzja pacjenta: 3 (2)</li> <li>• Złamanie protokołu badania: 2 (2)</li> <li>• Niespełnienie kryteriów włączenia: 2 (2)</li> <li>• AE: 5 (4)</li> <li>• Zastosowano niedozwoloną kointerwencję: 6 (5)</li> <li>• Przedwczesna utrata z badania: 1 (1)</li> </ul>
21/127 (17) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie przyjęcie ani jednej dawki leku: 3 (2)</li> <li>• Decyzja pacjenta: 3 (2)</li> <li>• Złamanie protokołu badania: 2 (2)</li> <li>• Niespełnienie kryteriów włączenia: 1 (1)</li> <li>• AE: 7 (6)</li> <li>• Zastosowano niedozwoloną kointerwencję: 5 (4)</li> </ul>	24/122 (20) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie przyjęcie ani jednej dawki leku: 5 (4)</li> <li>• Decyzja pacjenta: 3 (2)</li> <li>• Złamanie protokołu badania: 2 (2)</li> <li>• Niespełnienie kryteriów włączenia: 2 (2)</li> <li>• AE: 5 (4)</li> <li>• Zastosowano niedozwoloną kointerwencję: 6 (5)</li> <li>• Przedwczesna utrata z badania: 1 (1)</li> </ul>		
<b>Metody imputacji danych utraconych</b>	bd		
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT, uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku PP, uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie bez większych odchyień od protokołu (analiza dodatkowa)		
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	WHOART		
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Hiszpania)		
<b>Sponsor badania</b>	Częściowo finansowane przez grant z Ministerstwa Nauki i Rozwoju Hiszpani		

a) T7SS – średnia subiektywnych ocen nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa – nosowych (wydzielina z nosa, kichanie, świąd nosa, niedrożność nosa) i nie nosowych (świąd spojówek, łzawienie i drapanie w gardle).

### C.1.1.2 RUPA vs LORA

Kowalski 2009 [5]	
Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RUPA 10 i 20 mg w leczeniu alergicznego nieżytu nosa w porównaniu z LORA i PLC.	
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci z całorocznym ANN (trwającym od co najmniej roku) w wieku 18–65 lat;</li> <li>2. Pozytywny wyn k testu skórnoego wykonanego w ciągu ubiegłego roku lub podczas wizyty skringowej. Pozytywny wyn k rozumiany jako grudka o średnicy <math>\geq 3</math> mm w porównaniu z kontrolną grudką wywołaną solą fizjologiczną lub większa od grudki wywołanej histaminą w stężeniu 10 mg/ml;</li> <li>3. Elektrokardiogram z QTc &lt;430 ms dla mężczyzn i &lt;450 ms dla kobiet;</li> <li>4. Suma objawów nosowych <math>\geq 5</math> pkt w oparciu o subiektywną ocenę pacjenta w dniu poprzedzającym włączenie do badania</li> </ol>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nieżyt nosa o podłożu innym niż alergiczne (np. naczynioruchowy, infekcyjny, wywołany lekami);</li> <li>2. Pacjenci z negatywnym wynikiem testu skórnoego;</li> <li>3. Leczenie miejscowymi lub ogólnoustrojowymi lekami antyhistaminowymi (antagonistami H1 lub H2) w ciągu ostatniego miesiąca, miejscowymi lekami antyhistaminowymi w ciągu ostatnich 48 godzin, lekami zmniejszającymi przekrwienie błony śluzowej nosa w ciągu ostatnich 24 godzin, i/lub kortykosteroidami, ketotifenem lub immunosupresantami na 2 tygodnie przed włączeniem do badania.</li> <li>4. Terapia odczulająca;</li> <li>5. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych lub EKG</li> <li>6. Kobiety w wieku rozrodczym z pozytywnym wynikiem testu ciążowego lub nie stosujące antykoncepcji przez cały okres trwania badania</li> </ol>	

## Kowalski 2009 [5]

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK • Indeks P<sub>dmax1</sub> (% dni z nasileniem najcięższych objawów ≤1 pkt)

- Pozostałe PK
- T5SS-24h<sup>a</sup>,
  - T4NSS-24h,
  - ocena nasilenia poszczególnych objawów ANN (wsteczna-24h)
  - ogólna ocena skuteczności w ocenie badacza i pacjenta (PGA);
  - bezpieczeństwo

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	RUPA 10 mg	LORA 10 mg
Liczba pacjentów	73	70
Wiek w latach, średnia (SD)	33,3 (11,3)	29,6 (10,7)
Odsetek mężczyzn, n(%)	30 (41)	36 (51)
Nasilenie objawów ogółem [średnia (SD)]	T5SS-24h 7,89 (2,11)	7,93 (2,22)
Nasilenie objawów nosowych [średnia (SD)]	T4NSS-24h 6,77 (1,60)	6,97 (1,60)

## Interwencja

Schemat badania	RUPA 10 mg vs RUPA 20 mg vs LORA 10 mg vs PLC, w schemacie grup równoległych w stosunku 1:1:1:1
Interwencja	RUPA tabl. 10 mg OD, zażywana rano LORA tabl. 10 mg OD
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	4 tyg.
Okres leczenia	4 tyg.

## Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Randomizacja	TAK, schemat randomizacyjny wygenerowany komputerowo	
Ukrycie kodu alokacji	bd	
Zaślepienie	TAK, podwójnie zaślepienie (identycznie wyglądające tabletki)	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>MITT, obejmujący wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę leku</i>	
Utrata z badania, n (%)	8 (11) Brak informacji nt. przyczyn utraty z badania	3 (4) Brak informacji nt. przyczyn utraty z badania
Metody imputacji danych utraconych	Pacjenci z brakującymi danymi lub utraceni z badania zostali uwzględnieni w analizie. Uwzględniono dostępne dane.	
Metoda analizy wyników	<i>Superiority</i> (dla porównania względem PLC)	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	WHO ART	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Polska, Czechy)	
Sponsor badania	J Uriach y Compania (Barcelona) oraz Ministerstwo Nauki i Technologii Hiszpanii	

a) TSS- pacjenci notowali objawy, których doświadczyli poprzedniego dnia (ocena 24 godzinna). Objawy nieżyty nosa obejmowały 4 symptomy nosowe (kichanie, zatkanie nosa, świąd nosa, wydzielina z nosa) i jeden objaw nie nosowy: swędzenie oczu. Stopień nasilenia objawów oceniono

w 4 stopniowej skali gdzie 0 oznaczało brak objawów a 3 – ciągle występowanie objawów wpływające na sen i wykonywanie codziennych czynności. Po 4 tygodniach dokonano globalnej oceny (PGA) w 5 stopniowej skali gdzie 0 oznacza pogorszenie a 4 znakomitą poprawę;

### Saint-Martin 2004 [6]

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo RUPA 10 i 20 mg w porównaniu z LORA 10 mg w leczeniu sezonowego ANN.

#### Kryteria włączenia

1. Pacjenci w wieku 12–65 lat z sezonowym ANN wywołanym pyłkami przez minimum 2 lata z będący w ostrym stadium choroby (suma objawów nosowych  $\geq 5$  punktów);
2. Pozytywny wyn k testu skórnoego (średnica grudki  $>3$  mm w porównaniu z kontrolą – grudką wywołaną solą fizjologiczną lub średnica grudki  $\geq$  średnicy grudki wywołanej roztworem histaminy 10 mg/ml)

#### Kryteria wykluczenia

1. Nieżyt nosa o podłożu innym niż alergiczne lub alergiczny nieżyt nosa spowodowany innymi alergenami niż pyłki;
2. Nadwrażliwość na loratadynę lub inne składki leku;
3. Obecność polipów w nosie lub istotne skrzywienie przegrody nosowej;
4. Ostry atak astmy lub leczenie astmy w okresie poprzedzających 3 miesięcy;
5. Pacjent w trakcie odczulania;
6. Stosowanie ketotifenu w ciągu ostatnich 2 tygodni;
7. Stosowanie doustnych leków antyhistaminowych lub chromoglu katu dwusodowego w ostatnim tygodniu;
8. Stosowanie astemizolu w uprzednim miesiącu;
9. Stosowanie miejscowych leków antyhistaminowych w okresie 48 godzin poprzedzających badanie lub leków obniżających ukrwienie błony śluzowej nosa w czasie uprzednich 24 godzin;
10. Ogólnoustrojowe lub miejscowe stosowanie kortykosteroidów (z wyjątkiem miejscowego hydrokortyzonu o stężeniu  $<1\%$ ), stosowanie leków immunosupresyjnych lub leków badanych w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania;
11. Kobiety w wieku rozrodczym z pozytywnym wynikiem testu ciążyowego oraz nie stosujące antykoncepcji przez cały okres trwania badania

#### Oceniane punkty końcowe

<b>I-rzędowy PK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnia subiektywnych ocen nasilenia 7 objawów ANN w trakcie całego okresu obserwacji T7SS-24h (ocena wsteczna, uwzględniająca ostatnie 24 godziny)<sup>a</sup></li> </ul>
<b>Pozostałe PK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnia z subiektywnych ocen nasilenia poszczególnych objawów ANN (DSS-24h), ocena wsteczna uwzględniająca ostatnie 24 godzin,</li> <li>• Maksymalna osiągnięta wartość nasilenia poszczególnych objawów (DSSmax),</li> <li>• Maksymalna osiągnięta wartość oceny nasilenia 7 objawów ANN w trakcie całego okresu obserwacji (TDSSmax),</li> <li>• Indeks określający odsetek dni w trakcie badania, w których ocena najcięższego nasilenia objawów wynosiła 0 (P<sub>dmax0</sub>),</li> <li>• Indeks określający odsetek dni w trakcie badania, w których ocena najcięższego nasilenia objawów wynosiła 1 (P<sub>dmax1</sub>),</li> <li>• Kliniczna ocena nasilenia poszczególnych objawów (CSS),</li> <li>• Całkowita kliniczna ocena nasilenia objawów (TCSS) definiowana jako średnia CSS dla 7 domen oceniana na każdej wizycie,</li> <li>• Ogólna ocena skuteczności w opinii pacjenta i badacza,</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>

#### Charakterystyka populacji

Cecha populacji	RUPA 10 mg	LORA 10 mg
<b>Liczba pacjentów</b>	112	116
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	M: 33,7 (10,7) K: 32,4 (9,3)	M: 31,3 (11,2) K: 32,8 (13,1)
<b>Odsetek mężczyzn, n(%)</b>	58 (52)	65 (56)
<b>Nasilenie objawów ogółem [średnia (SD)]</b>	<b>T7SS, średnia (SD)</b> 1,62 (0,47)	1,66 (0,45)

#### Interwencja

##### Schemat badania

RUPA 10 mg vs RUPA 20 mg vs LORA 10 mg; w schemacie grup równoległych w stosunku 1:1:1

Saint-Martin 2004 [6]													
<b>Interwencja</b>	RUPA tabl. 10 mg OD LORA tabl. 10 mg OD												
<b>Kointerwencje</b>	bd												
<b>Okres obserwacji</b>	2 tyg.												
<b>Okres leczenia</b>	2 tyg.												
Metodyka													
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	IIA												
<b>Randomizacja</b>	TAK, brak informacji na temat metody randomizacji												
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd												
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójnie zaślepienie, brak informacji na temat metody zaślepienia												
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>												
<b>Utrata z badania, n (%)</b>	<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;">16 (14)</td> <td style="text-align: center;">19 (16)</td> </tr> <tr> <td>• Decyzja pacjenta : 5 (4)</td> <td>• Decyzja pacjenta: 6 (5)</td> </tr> <tr> <td>• Naruszenie zasad protokołu: 1 (1)</td> <td>• Naruszenie zasad protokołu: 3 (3)</td> </tr> <tr> <td>• AE: 5 (4)</td> <td>• AE: 2 (2)</td> </tr> <tr> <td>• Brak odpowiedzi na leczenie: 4 (4)</td> <td>• Brak odpowiedzi na terapię: 7 (6)</td> </tr> <tr> <td>• Inne: 1 (1)</td> <td>• Inne: 1 (1)</td> </tr> </table>	16 (14)	19 (16)	• Decyzja pacjenta : 5 (4)	• Decyzja pacjenta: 6 (5)	• Naruszenie zasad protokołu: 1 (1)	• Naruszenie zasad protokołu: 3 (3)	• AE: 5 (4)	• AE: 2 (2)	• Brak odpowiedzi na leczenie: 4 (4)	• Brak odpowiedzi na terapię: 7 (6)	• Inne: 1 (1)	• Inne: 1 (1)
16 (14)	19 (16)												
• Decyzja pacjenta : 5 (4)	• Decyzja pacjenta: 6 (5)												
• Naruszenie zasad protokołu: 1 (1)	• Naruszenie zasad protokołu: 3 (3)												
• AE: 5 (4)	• AE: 2 (2)												
• Brak odpowiedzi na leczenie: 4 (4)	• Brak odpowiedzi na terapię: 7 (6)												
• Inne: 1 (1)	• Inne: 1 (1)												
<b>Metody imputacji danych utraconych</b>	bd												
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT (skuteczność i bezpieczeństwo), PP (skuteczność)												
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	<i>WHO ART</i>												
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Francja)												
<b>Sponsor badania</b>	bd												

a) T7SS – subiektywna ocena nasilenia objawów – wyciek z nosa, kichanie, świąd nosa, zatkanie nosa, świąd spojówek, łzawienie, drapanie w gardle. Nasilenie objawów w skali od 0–3 gdzie 0 oznacza brak objawów a 3 ciężkie objawy.  
RUPA vs LEVO

### C.1.1.3 RUPA vs LEVO

Reddy 2018 [7]	
Randomizowane badanie otwarte, jednośrodkowe porównujące skuteczność RUPA z LEVO oraz mometazonem stosowanym donosowo u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci w wieku 15–45 lat</li> <li>2. Pacjenci z objawami typowymi dla ANN tj. kichanie, wodna wydzielina z nosa, świąd w nosie/ gardle i zatkanie nosa.</li> <li>3. Objawy trwające przez okres dłuższy niż 1 mies.</li> </ol>	
Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infekcje dróg oddechowych przebiegające z ropną wydzieliną, cuchnącą wydzieliną lub gorączką;</li> <li>2. Pacjenci stosujący leki antyhistaminowe w ciągu ostatnich 48 godzin lub miejscowe leki steroidowe w ciągu ostatnich 2 tygodni lub leki steroidowe ogólnoustrojowe w ciągu ostatnich 4 tygodni;</li> <li>3. Nadwrażliwość na leki antyhistaminowe w wywiadzie lub na kortykosteroidy;</li> <li>4. Choroby współistniejące;</li> <li>5. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią;</li> <li>6. Pacjenci w trakcie odczulania;</li> <li>7. Pacjenci z cechami infekcji zatok.</li> </ol>	

## Reddy 2018 [7]

Oceniane punkty końcowe<sup>a</sup>

- Ocena wyników RTG zatok przynosowych
- Ocena wyników rinoskopii,
- Zmiana nasilenia objawów ANN (kichanie, świąd, wydzielina z nosa, blokada nosa, anosmia),
- Liczba eozynofili,
- Stężenie IgE w surowicy,
- Bezpieczeństwo

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	RUPA 10 mg	LEVO 5 mg
Liczba pacjentów	25	25
Wiek w latach, średnia (SD)	bd	bd
Odsetek pacjentów z objawami	Kichanie	75 (100%)
	Wodnisty wyciek z nosa	69 (92%)
	Drapanie w gardle	34 (45%)
	Niedrożność nosa	48 (64%)
	Brak węchu	14 (19%)
<b>Interwencja</b>		
Schemat badania	RUPA 10 mg vs LEVO 5 mg vs mometazon donosowo (2x50 µg do każdego z otworów nosowych), badanie w schemacie grup równoległych, w stosunku 1:1:1	
Interwencja	RUPA tabl. 10 mg OD LEVO tabl. 5 mg OD	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	14 dni	
Okres leczenia	14 dni	
<b>Metodyka</b>		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Randomizacja	TAK, brak opisu metody randomizacji	
Ukrycie kodu alokacji	bd	
Zaślepienie	Brak, badanie otwarte	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Utrata z badania, n (%)	bd	bd
Metody imputacji danych utraconych	bd	
Metoda analizy wyników	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Indie)	
Sponsor badania	bd	

a) Nie określono pierwszorzędowego punktu końcowego.

## Hanprasertpong 2016 [8]

Randomizowane, pojedynczo zaślepienie badanie porównujące skuteczność RUPA w porównaniu z LEVO u pacjentów z przewlekłym ANN.

## Kryteria włączenia

1. Pacjenci w wieku 18–60 lat ze zdiagnozowanym przewlekłym ANN zgodnie z wytycznymi ARIA, z objawami występującymi od minimum 12 miesięcy;
2. T4NSS  $\geq$  6 pkt.

## Kryteria wykluczenia

1. Nadwrażliwość lub nietolerancja RUPA, LEVO, pseudoefedryny lub innych składników leków;
2. Polekowy nieżyt nosa;
3. Ostra lub przewlekła infekcja dróg oddechowych w okresie 30 dni przed włączeniem do badania;
4. Strukturalne nieprawidłowości w budowie nosa tj. skrzywienie przegrody nosowej o więcej niż 50% lub występowanie polipów w nosie;
5. Współistniejące choroby nerek lub wątroby;
6. Zapalenie zatok, astma, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub inne poważne choroby przewlekłe;
7. Leczenie chirurgiczne nosa;
8. Antybiotykoterapia;
9. Stosowanie ogólnoustrojowych lub donosowych kortykosteroidów w ciągu uprzednich 4 tygodni;
10. Odczulanie w przebiegu ostatniego roku;
11. Stosowanie leków antyhistaminowych w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania;
12. Nadużywanie leków, palenie papierosów, ciąża lub karmienie piersią

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK** • Średnia subiektywnych ocen nasilenia objawów nosowych ANN T4NSS<sup>a</sup>

**Pozostałe PK**

- Średnia subiektywnych ocen nasilenia objawów ocznych ANN TOSS,
- Drożność nosa (PNIF),
- Cytologia nosa,
- Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (doświadczających zmniejszenia T7SS<sup>c</sup> o  $\geq$ 50%),
- Odsetek pacjentów stosujących terapię ratunkową;
- Bezpieczeństwo

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	RUPA 10 mg	LEVO 5 mg
Liczba pacjentów	59	64
Wiek w latach, średnia (SE)	30,59 (10,6)	34,28 (12,2)
Odsetek mężczyzn n(%)	18 (31)	23 (36)
T4NSS, Średnia (SE)	7,26 (1,34)	7,62 (1,47)
TOSS, Średnia (SE)	2,03 (1,79)	2,68 (2,29)
Drożność nosa (PNIF) [l/min]	87,88 (32,58)	83,44 (34,16)

## Interwencja

<b>Schemat badania</b>	RUPA 10 mg vs LEVO 5 mg, schemacie grup równoległych, w stosunku 1:1 Badanie poprzedzone trwającym 1 tydzień okresem <i>run-in</i> , w trakcie którego pacjenci musieli odstawić wszystkie zażywane leki na alergię oraz zapisywać występowanie objawów chorobowych w ciągu ostatnich 24 godzin, przez 7 dni.
<b>Interwencja</b>	RUPA tabl. 10 mg OD, stosowana rano 30 minut przed śniadaniem
<b>Kointerwencje</b>	Pseudoefedryna 60 mg i roztwór soli fizjologicznej do irygacji w ramach terapii ratunkowej w razie wystąpienia zatkania nosa i niedającego się tolerować wycieku z nosa. Leczenie ratunkowe nie było dozwolone na 24 godziny przed wizytą kontrolną.
<b>Okres obserwacji</b>	4 tyg.

Hanprasertpong 2016 [8]	
<b>Okres leczenia</b>	4 tyg.
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK, brak opisu metody randomizacji
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd
<b>Zaslepienie</b>	TAK, pojedynczo zaslepienie badanie (badacze nie wiedzieli jak lek przyjmują pacjenci)
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Non-inferiority / superiority
<b>Utrata z badania, n (%)</b>	<p>9/66 (14)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utrata z badania przed rozpoczęciem leczenia: 2 (3)</li> <li>• Brak możliwości zmierzenia drożności nosa (PNIF): 1 (1,5)</li> <li>• Utrata z powodu ospy wietrznej: 1 (1,5)</li> <li>• Utrata z okresu obserwacji w 2. tygodniu leczenia: 3 (4,5)</li> <li>• Utrata z powodu infekcji górnych dróg oddechowych: 1 (1,5)</li> <li>• Utrata z okresu obserwacji w 4. tygodniu: 1 (1,5)</li> </ul> <p style="text-align: right;">3/66 (4,5)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utrata z badania przed rozpoczęciem leczenia: 1 (1,5)</li> <li>• Utrata z okresu obserwacji w 2. tygodniu: 1 (1,5)</li> <li>• Utrata z okresu obserwacji w 4 tygodniu: 1 (1,5)</li> </ul>
<b>Metody imputacji danych utraconych</b>	LOCF
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT, uwzględniono wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku oraz uczestniczyli w minimum 2 wizytach
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Lokalizacja badania</b>	Tajlandia, bd na temat liczby ośrodków
<b>Sponsor badania</b>	Wydział Medycyny Uniwersytetu Chiang Mai
<p>a) T4NSS- ocena nasilenia objawów nosowych ogółem (wyciek z nosa, kichanie, świąd nosa, zatkanie nosa) w skali od 0 (brak objawów) do 3 (ciężkie objawy).</p> <p>b) TOSS- ocena nasilenia objawów ocznych (swędzenie oczu, łzawienie, zaczerwienienie) w skali od 0 (brak objawów) do 3 (ciężkie objawy).</p> <p>c) Suma TNSS oraz TOSS.</p>	

#### C.1.1.4 RUPA vs DES

Lukat 2013 [9]	
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaslepienie badanie oceniające skuteczność DES w porównaniu z RUPA i PLC w leczeniu sezonowego ANN.	

## Lukat 2013 [9]

## Kryteria włączenia

1. Pacjenci zdiagnozowani z sezonowym ANN (udokumentowana diagnoza od minimum 2 lat przed wizytą skринingową);
2. Wiek >12 lat;
3. Pozytywny wyn k testu skór nego w tym samym dniu lub w roku poprzedzającym wizytę skринingową;
4. Obecność objawów klinicznych na etapie skринingu (suma objawów nosowych  $\geq 6$  pkt, objawów nienosowych  $\geq 3$  pkt oraz wskaźn k objawów wydzieliny z nosa  $\geq 2$  pkt);
5. Wyniki badań laboratoryjnych oraz EKG w normie;
6. QTc w normie (<430 ms dla mężczyzn i <450 ms dla kobiet);
7. Kobiety z negatywnym wyn kiem testu ciążyowego oraz stosujące antykoncepcję

Do randomizacji wyselekcjonowano pacjentów na podstawie oceny nasilenia objawów ANN prowadzonej w dzienniku przez 3 kolejne dni (suma w domenie oceniającej wydzielinę z nosa  $\geq 12$  pkt, całkowita ocena objawów nosowych  $\geq 36$  pkt oraz całkowita ocena objawów nie nosowych  $\geq 18$  pkt).

W badaniu mogli uczestniczyć pacjenci w trakcie immunoterapii (odczulania), z łagodnymi objawami astmy, które wymagają leczenia wziewnymi lekami rozkurczającymi oskrzela.

## Kryteria wykluczenia

1. Nieżyt nosa o podłożu innym niż alergiczne (naczynioruchowy, infekcyjny, wywołany lekami itp.);
2. Negatywny wynik testów skórnych;
3. Pacjenci leczeni kroplami zmniejszającymi przekrwienie błony śluzowej nosa w ciągu poprzedzających 24 godzin, stosujący doustne leki antyhistaminowe lub chromogł kat dwusodowy (w ciągu poprzedzającego tygodnia), ketotifen (w ciągu ubiegłego miesiąca), miejscowe leki antyhistaminowe (w ciągu ostatnich 48 godz.), systemowe lub miejscowe kortykosteroidy (z wyjątkiem miejscowego hydrokortizonu o stężeniu <1%), leki immunosupresyjne lub leki badane w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania;
4. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych o klinicznie istotnym znaczeniu;
5. Choroby współistniejące, które mogą wpływać na odpowiedź na leczenie tj. łagodna astma<sup>a</sup> leczona wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela lub wziewnymi kortykosteroidami w stężeniu >800  $\mu\text{g}/\text{dzień}$  budesonidu lub beklometazonu lub >500  $\mu\text{g}/\text{dzień}$  flutazonu;
6. Obturacyjne polipy w nosie;
7. Nadwrażliwość na jakikolwiek składnik leku.

## Oceniane punkty końcowe

<b>I-rzędowy PK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnia subiektywnych ocen nasilenia 7 objawów ANN (T7SS<sup>b</sup> -12h) w ocenie pacjenta dla całego okresu obserwacji (ocena wsteczna, z ostatnich 12 godzin)</li> </ul>
<b>Pozostałe PK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnia subiektywnych ocen nasilenia 4 objawów nosowych ANN według wskaźn ka (T4NSS w ocenie pacjenta (ocena chwilowa oraz wsteczna, z ostatnich 12 godzin),</li> <li>• Średnia subiektywnych ocen nasilenia 2 objawów ocznych ANN według wskaźnika TOSS (ocena chwilowa oraz wsteczna, z ostatnich 12 godz.),</li> <li>• Ogólna ocena skuteczności w ocenie pacjenta i badacza,</li> <li>• Stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych (<i>compliance</i>),</li> <li>• Ocena wpływu na sen i codzienną aktywność,</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji		RUPA 10 mg	DES 5 mg
Liczba pacjentów		117	117
Odsetek mężczyzn		52	44
Wiek w latach, średnia (SD)		30,8 (11,2)	32 (12,5)
T7SS Średnia (SD)	W ciągu ostatnich 12 godzin	13,77 (2,68)	13,68 (2,67)
	Chwilowy	12,93 (3,51)	12,65 (3,60)
T4SS Średnia (SD)	W ciągu ostatnich 12 godzin	8,52 (1,52)	8,58 (1,53)
	Chwilowy	8,03 (2,06)	7,93 (2,09)
T3NSS Średnia (SD)	W ciągu ostatnich 12 godzin	5,25 (1,48)	5,10 (1,51)



Lukat 2013 [9]		
<b>Chwilowy</b>	4,89 (1,75)	4,73 (1,83)
<b>Interwencja</b>		
<b>Schemat badania</b>	RUPA 10 mg vs DES 5 mg vs PLC, w schemacie grup równoległych, w stosunku 1:1:1	
<b>Interwencja</b>	RUPA tabl. 10 mg OD, rano DES tabl. 5 mg OD	
<b>Kointerwencje</b>	bd	
<b>Okres obserwacji</b>	4 tygodnie	
<b>Okres leczenia</b>	4 tygodnie	
<b>Metodyka</b>		
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	IIA	
<b>Randomizacja</b>	Tak, brak opisu metody randomizacji	
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd	
<b>Zaślepienie</b>	Tak, podwójne zaślepienie.	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Superiority <sup>c</sup>	
<b>Utrata z badania, n (%)</b>	11/119 (9) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niepowodzenie terapii: 3 (2,5)</li> <li>• AE: 2 (2)</li> <li>• Wycofanie się z badania na skutek decyzji pacjenta: 2 (2)</li> <li>• Niepojawienie się na umówionej wizycie: 1 (1)</li> <li>• Stosowanie niedozwolonej kointerwencji: 2 (2)</li> <li>• Inne: 1 (1)</li> </ul>	14/118 (12) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niepowodzenie terapii: 3 (2,5)</li> <li>• AE: 3 (2,5)</li> <li>• Wycofanie się z badania na skutek decyzji pacjenta: 3 (2,5)</li> <li>• Niepojawienie się na umówionej wizycie: 1 (1)</li> <li>• Stosowanie niedozwolonej kointerwencji: 2 (2)</li> <li>• Inne: 2 (2)</li> </ul>
<b>Metody imputacji danych utraconych</b>	bd	
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT, obejmująca wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (bezpieczeństwo)  mITT, obejmująca wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku oraz, dla których dostępny był przynajmniej jeden wyn k dotyczący skuteczności mierzony <i>postbaseline</i> (skuteczność)	
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	MedDRA 12.1	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Francja, Niemcy, Polska, Rumunia, Hiszpania)	
<b>Sponsor badania</b>	J Uriach y Compania Barcelona	

a) W publikacji prawdopodobnie występuje błąd, na podstawie podanego dawkowania leków można przypuszczać, że chodzi o ciężką astmę, a nie łagodną tak jak wskazali autorzy publikacji.

b) T7SS – ocena nasilenia nieżyty nosa na podstawie 7 objawów: nosowych (wydzielina z nosa, niedrożność nosa, kichanie, swędzenie nosa) oraz nienosowych (świąd oczu, zaczerwienienie oczu, łzawienie). Ocena nasilenie w skali 0-3 gdzie 0 oznacza brak objawów a 3 największe nasilenie objawów (występujące ciągle i wpływające na prace czy sen);

c) Względem placebo

## C.1.2. Pokrzywka

### C.1.2.1 RUPA vs CET

Dakhale 2014 [10]		
Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RUPA w porównaniu z CET w leczeniu przewlekłej spontanicznej pokrzywki.		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 18–65 lat z występowaniem bąbli pokrzywkowych w wywiadzie i/lub obrzęku naczynioruchowego przez <math>\geq 3</math> dni / tydzień przez 6 kolejnych tygodni (bez stwierdzenia przyczyny);</li> <li>2. Wskaźnik UAS (z ostatnich 24 godzin) <math>\geq 3</math> pkt, MNW <math>\geq 1</math> pkt, MPS <math>\geq 2</math> pkt na etapie skriningu;</li> <li>3. EKG w normie;</li> </ol>		
Stosowanie leków antyhistaminowych innych niż RUPA i CET u pacjentów wymagało poddania ich okresowi wymywania trwającemu 7 dni.		
Kryteria wykluczenia		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ostra spontaniczna pokrzywka oraz inne rodzaje pokrzywki (wodna, cholinergiczna, kontaktowa, wywołana wysiłkiem fizycznym);</li> <li>2. Astma lub inna choroba w wywiadzie wymagająca przewlekłego stosowania kortykosteroidów wziewnych lub ogólnoustrojowych;</li> <li>3. Brak odpowiedzi na poprzedni lek antyhistaminowy w wywiadzie, alergia na badany lek w wywiadzie lub nietolerancja leków antyhistaminowych;</li> <li>4. Stosowanie leku badanego lub stosowanie miejscowo kortykosteroidów w ciągu ostatnich 7 dni;</li> <li>5. Stosowanie doustnych kortykosteroidów w ciągu poprzedzających 8 tygodni lub stosowanie kortykosteroidów pozajelitowo w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>6. Stosowanie terapii immunomodulującej;</li> <li>7. Pacjenci z istotnymi chorobami współistniejącymi hematopoetycznymi, sercowo-naczyniowymi, wątrobowymi, nerkowymi, neurologicznymi, psychiatrycznymi lub autoimmunologicznymi;</li> <li>8. Kobiety w ciąży i matki karmiące.</li> </ol>		
Oceniane punkty końcowe		
<b>I-rzędowy PK</b>	• Liczba bąbli pokrzywkowych (MNW) <sup>a</sup>	
<b>Pozostałe PK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nasilenie świądu (MPS)<sup>b</sup>,</li> <li>• Nasilenie pokrzywki mierzone jako średni całkowity wynik dotyczący liczby bąbli i nasilenia świądu (UAS)<sup>c</sup>,</li> <li>• Ocena wpływu bąbli pokrzywkowych na sen (SIWS),</li> <li>• Ocena wie kości bąbli;</li> <li>• Ocena intensywności rumienia (SIE);</li> <li>• Ocena skali zajęcia skóry zmianami pokrzywkowymi (SESI);</li> <li>• Ocena nasilenia sedacji w skali VAS;</li> <li>• Bezpieczeństwo;</li> <li>• Parametry laboratoryjne</li> </ul>	
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	RUPA 10 mg	CET
Liczba pacjentów	35	35
Wiek w latach, średnia (SD)	43,81 (12,30)	41,48 (11,49)
Odsetek mężczyzn	39%	35%
Średni czas utrzymywania się zmian pokrzywkowych Średnia (SD)	6,57 (3,32)	6,23 (3,17)
Interwencja		
Schemat badania	RUPA 10 mg vs CET 10 mg, w schemacie grup równoległych, w stosunku 1:1	
Interwencja	RUPA tabl. 10 mg OD CET tabl. 10 mg OD	

Dakhale 2014 [10]	
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	6 tyg.
Okres leczenia	6 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Randomizacja	TAK, randomizacja blokowa
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, sekwencja wygenerowana przez statystyka. Tabletki były umieszczone w identycznych opakowaniach, a etykiety z kodem randomizacyjnym zostały umieszczone na opakowaniach przez osobę trzecią, nie związaną z badaniem. Kody zostały umieszczone w zaklejonych kopertach, otwartych dopiero po zakończeniu badania.
Zaślepienie	TAK, badanie podwójnie zaślepienie, tabletki o identycznym wyglądzie, w takich samych opakowaniach. Zarówno pacjenci jak i badacze nie byli świadomi jaką interwencję przyjmują pacjenci.
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Utrata z badania, n (%)	2/35 (6) Utrata z okresu obserwacji: 2 (6)
	4/35 (11) Utrata z okresu obserwacji: 3 (9) Brak odpowiedzi na leczenie: 1 (1)
Metody imputacji danych utraconych	bd
Metoda analizy wyników	PP (nie uwzględniono danych dla pacjentów utraconych z badania)
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Indie
Sponsor badania	bd

a) W badaniu nie określono jednoznacznie, który z ocenianych punktów końcowych stanowił I rz. punkt końcowy; MNW- liczba bąbli pokrzywkowych w skali od 0-4 gdzie 0 oznacza brak bąbli, 1 [1-5], 2 [6-15], 3 [16-25], 4 [>25].  
b) MPS - nasilenie świądu: 0 -brak, 1-łagodny, 2-umiarkowany, 3-ciężki, 4-bardzo ciężki.  
c) UAS – suma MNW oraz MPS. Wielkość bąbli w skali od 0-4 gdzie 0 oznacza brak bąbli, 1 [<0,5cm], 2 [0,6-2,0cm], 3 [2,1-4,0cm], 4 [>4cm].  
Wpływ bąbli na sen (SIWS) w skali od 0 (brak) do 3 (ciężki).

### C.1.2.2 RUPA vs LEVO

Maiti 2011
Randomizowane badanie pojedynczo zaślepienie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną (CIU)
Kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 12–60 lat, z aktywną przewlekłą pokrzywką idiopatyczną (CIU),</li> <li>2. Podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu</li> </ol>
Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inna niż idiopatyczna postać pokrzywki, z współistniejącymi istotnymi chorobami towarzyszącymi (np. choroby nowotworowe, wątroby, psychiatryczne, endokrynologiczne lub inne poważne choroby współistniejące)</li> <li>2. Kobiety w ciąży, matki karmiące oraz kobiety stosujące doustne środki antykoncepcyjne</li> <li>3. Stosowanie terapii antyhistaminowej w ciągu ostatnich 72 godzin;</li> <li>4. Stosowanie leków sterydowych w ciągu ostatniego miesiąca.</li> </ol>

## Maiti 2011

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK • bd

Pozostałe PK

- Pomiar różnicowy eozynofilii (DC),
- Całkowita liczba eozynofilii (AEC),
- Stężenie IgE w surowicy,
- Nasilenie świądu,
- Liczba bąbli,
- Wielkość bąbli,
- Liczba oddzielnych epizodów zaostrzenia pokrzywki,
- Całkowita ocena objawów pokrzywki,
- Ogólna odpowiedź na leczenie
- Poprawa jakości życia w skali AEQLQ
- Bezpieczeństwo

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	RUPA 10 mg	LEVO 5 mg
Liczba pacjentów	35	35
Wiek, średnia (SD)	31,9 (11,4)	34,1 (12,2)
Odsetek mężczyzn	43	46
UAS, średnia (SD)	7,8 (1,9)	7,2 (1,9)
Wskaźnik nasilenia świądu, średnia (SD)	2,5 (0,5)	2,4 (0,5)
Wskaźnik liczby bąbli, średnia (SD)	1,77 (0,6)	1,66 (0,6)
Wskaźnik wielkości bąbli, średnia (SD)	2,2 (0,8)	2,0 (0,8)
Wskaźnik oddzielnych epizodów pokrzywki, średnia (SD)	1,4 (0,9)	1,2 (0,7)

## Interwencja

Schemat badania	RUPA 10 mg OD vs LEVO 5 mg OD, w schemacie grup równoległych, w stosunku 1:1
Interwencja	RUPA tabl. 10 mg OD LEVO tabl. 5 mg OD
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	4 tyg.
Okres leczenia	4 tyg.

## Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Randomizacja	TAK, brak opisu metody randomizacji
Ukrycie kodu alokacji	Brak opisu
Zaślepienie	Pojedyncze, zaślepieni zostali pacjenci (i statystyk)
Testowana hipoteza wyjściowa	bd

9/35 (26)

7/35 (20)

Utrata z badania, n (%)

Nie podano przyczyn utraty z badania z podziałem na grupy. Utrata z badania ogółem wyniosła 16 (23%). 10 pacjentów (14%) zostało utraconych z okresu obserwacji a 6 (9%) pacjentów nie stosowało się do leczenia (*noncompliance*). Żaden pacjent nie został utracony z powodu wystąpienia AE.

Maiti 2011	
Metody imputacji danych utraconych	bd
Metoda analizy wyników	PP – analizę przeprowadzono w odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli badanie
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Indie)
Sponsor badania	bd

### C.1.2.3 RUPA vs DES

Kolasani 2013 [11]		
Badanie randomizowane, otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RUPA w porównaniu z DES u pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną.		
Kryteria włączenia		
1. Pacjenci w wieku 12–60 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną		
Kryteria wykluczenia		
1. Pokrzywka o etiologii innej niż idiopatyczna; 2. Pacjenci z istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi (m.in., choroby nowotworowe, choroby wątroby, choroby psychiatryczne, endokrynologiczne, lub inne); 3. Kobiety w ciąży i karmiące piersią; 4. Kobiety stosujące doustne środki antykoncepcyjne; 5. Pacjenci stosujący terapię antyhistaminową w ciągu ostatnich 72 godzin lub sterydy w ciągu ostatniego miesiąca.		
Oceniane punkty końcowe		
<b>I-rzędowy PK</b>	• Nasilenie objawów pokrzywki (UAS) <sup>a</sup>	
<b>Pozostałe PK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jakość życia (AEQLQ)<sup>p</sup>,</li> <li>• Całkowita liczba eozynofili (AEC),</li> <li>• Różnicowa liczba eozynofili,</li> <li>• Stężenie IgE w surowicy,</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>	
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	RUPA 10 mg	DES 5 mg
Liczba pacjentów	28	28
Wiek w latach, średnia (SD)	35,16 (12,43)	34,81 (12,19)
Odsetek mężczyzn (%)	41,7	43,5
Czas trwania choroby (tygodnie), średnia (SD)	11,5 (2,7)	10,6 (2,3)
UAS, średnia (SD)	7,43 (2,18)	7,68 (2,29)
Interwencja		
Schemat badania	RUPA 10 mg vs DES 5 mg, w schemacie grup równoległych, w stosunku 1:1	
Interwencja	RUPA 10 mg OD DES 5 mg OD	
Kointerwencje	bd	

Kolasani 2013 [11]		
Okres obserwacji	4 tyg.	
Okres leczenia	4 tyg.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Randomizacja	TAK, brak informacji na temat metody randomizacji	
Ukrycie kodu alokacji	bd	
Zaślepienie	NIE, badanie otwartej próby	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Utrata z badania, n (%)	4 (14), brak informacji na temat przyczyn utraty	5 (18), brak informacji na temat przyczyn utraty
Metody imputacji danych utraconych	bd	
Metoda analizy wyników	PP, wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Indie)	
Sponsor badania	bd	

a) TSS- stopień nasilenia świądu (pomiar w skali od 0–3, gdzie 0 oznacza brak świądu a 3 świąd o ciężkim nasileniu), wielkość bąbli (średnia średnica 0 [brak], 1 [1 epizod], 2 [2-3 epizodów], 3 [>3 epizodów]), liczba bąbli (0 -brak, 1 – [1–10 bąbli], 2 [11–20 bąbli], 3 [>20 bąbli]), liczba odrębnych epizodów wystąpienia pokrzywki. Maksymalna liczba punktów wynosi 12.;

b) AEQLQ – kwestionariusz jakości życia AERIUS składający się z 10 pytań o jednakowej wadze (nasilenie objawów, wpływ na sen, wpływ na wykonywanie aktywności poza domem, wpływ na aktywność sportową/fizyczną, wpływ na spędzanie czasu wolnego/spokojnego, wpływ na towarzyskie, możliwość pracy lub nauki, nieśmiałość, problem z partnerem / bliskimi przyjaciółmi/ krewnymi, dysfunkcja seksualna, wpływ na ubieranie się). Odpowiedź na każde pytanie mieści się w skali od 0 (brak wpływu) do 3 (bardzo duży wpływ). Suma od 0–30. Obniżenie wyniku oznacza poprawę jakości życia.

## C.2. Badania RWD

Minkina 2017 [18]		
Badanie RWD porównujące wyniki uzyskane u pacjentów z przewlekłą spontaniczną pokrzywką leczonych w Rosji i Wielkiej Brytanii.		
Kryteria włączenia		
1. Pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną losowo wybrani do udziału w badaniu z Rosji i UK leczeni zgodnie z lokalnymi wytycznymi praktyki klinicznej		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK	• Uzyskanie kontroli objawów pokrzywki	
Pozostałe PK	• bd	
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	RUPA 10 mg	LEVO 5 mg
Liczba pacjentów	20	
	bd	bd
Wiek w latach, średnia (SD)	bd	bd

<b>Minkina 2017 [18]</b>	
<b>Interwencja</b>	
<b>Schemat badania</b>	RUPA 10 mg vs LEVO 5 mg
<b>Interwencja</b>	Rupatadyna 10 mg
<b>Kointerwencje</b>	Zgodnie z wytycznymi NICE u pacjentów z brakiem kontroli objawów, leczonych w UK dodawano montelukast
<b>Okres obserwacji</b>	bd
<b>Okres leczenia</b>	bd
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	IVB
<b>Kierunek obserwacji</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Utrata z badania, n (%)</b>	bd
<b>Metody imputacji danych utraconych</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Lokalizacja badania</b>	Wielka Brytania i Rosja
<b>Sponsor badania</b>	bd

## Aneks D. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań

### D.1. Badania RCT

<b>Szczegóły badania</b>	
<b>Referencja</b>	Fantin 2008
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja oceniana:	RUPA 10 mg
Komparator:	CET 10 mg
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Zmiana nasilenia objawów na podstawie wskaźnika T6SS w 12 tygodniu względem wartości wyjściowych
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b>	
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
<b>Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem



Tabela 63.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Fantin 2008 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Wygenerowana komputerowo sekwencja	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak informacji	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy analizowanymi grupami pod względem parametrów wyjściowych.	N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Pewne zastrzeżenia</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie było podwójnie zaślepienie, leki były identyczne jak placebo, w takich samych opakowaniach.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, brak szczegółów	PN
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza mITT analiza w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych uczestników, z wykluczeniem 1 pacjenta, który nie przedstawił wyników dotyczących skuteczności	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT - przeprowadzona z wykluczeniem jednego pacjenta (0,3%), dla którego nie były dostępne dane dotyczące skuteczności. Niski odsetek danych utraconych nie powinien wpływać na ocenę punktu końcowego.	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND	ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nasilenie objawów oceniano na podstawie wskaźnika T6SS – wskaźnik nasilenia objawów nieżytu nosa (suma nasilenia 6 objawów w 4-stopniowej skali: wydzielina z nosa, niedrożność nosa, kichanie, świąd nosa, świąd oczu, zaczerwienie oczu).	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Nie. W badaniu zastosowano te same metody pomiaru, w tych samych punktach czasowych we wszystkich analizowanych grupach	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Nie. Ocena była przeprowadzona na podstawie informacji z dziennika prowadzonego przez pacjenta, który nie był świadomy do której grupy został przypisany.	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND	ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Brak dostępu do protokołu	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak dostępu do protokołu	BI

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Brak dostępu do protokołu	BI
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Pewnie zastrzeżenia		

**Szczegóły badania**

Referencja:

**Projekt badania**

Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych  
 Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych  
 Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

**Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:**

Interwencja oceniana:  Komparator:

**Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu**

**Określ oceniany wynik liczbowy.**

**Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?**

do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)  
 do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

**Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):**

stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem  
 niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy  
 nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

**Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**

Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania  
 Protokół badania  
 Plan analizy statystycznej (SAP)  
 Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)  
 Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)  
 "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)  
 Abstrakty konferencyjne dot. badania  
 Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)  
 Wniosek do komisji etyki badań  
 Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)  
 Osobista komunikacja z badaczem  
 Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 64.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Marmouz 2011 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	TAK, nie opisano metody randomizacji	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	bd	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak różnic w wyjściowych charakterystykach między grupami	N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Pewne zastrzeżenia</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	NIE, badanie podwójnie zaślepienie (leki podawane doustnie w formie identycznych tabletek).	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, brak szczegółów	PN
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zastosowano analizę mITT. W analizie skuteczności uwzględniono wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku i dla których dostępne były dane dotyczące skuteczności; w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku.	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
<b>3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?</b>	TAK przeprowadzono analizę mITT - w analizie nie uwzględniono danych dla 4,6% pacjentów: 4 pacjentów (1,5%), dla których niedostępne były wystarczające dane dotyczące skuteczności (danych z wypełnianych przez pacjentów dzienniczek), 6 (2%) pacjentów utraconych z okresu obserwacji przed rozpoczęciem leczenia oraz 3 (1%) pacjentów utraconych z okresu obserwacji..	<b>T</b>
<b>3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?</b>	ND	ND
<b>3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?</b>	ND	ND
<b>3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?</b>	ND	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
<b>4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?</b>	Pacjenci notowali codzienne objawy w dzienn. ku. Suma wszystkich objawów dla każdej domeny składała się na całościowy wynik. Lekarze oceniali dziennik na dwóch wizytach kontrolnych po 14 i 28 dniach.	<b>N</b>
<b>4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?</b>	Nie	<b>N</b>
<b>4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?</b>	Nie, badanie było przeprowadzone w podwójnym zaślepieniu. Osobą oceniającą skuteczność był pacjent, który notował objawy w dzienniczku zatem można uznać, że osoba oceniająca dany punkt końcowy nie była świadoma jaką przyjmując interwencję.	<b>N</b>
<b>4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?</b>	ND	ND
<b>4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?</b>	ND	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
<b>5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaslepienie dane?</b>	Brak dostępu do protokołu badania	<b>BI</b>
<b>Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...</b>		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak dostępu do protokołu badania.	BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Brak dostępu do protokołu badania	BI
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Pewne zastrzeżenia		

**Szczegóły badania**

Referencja

**Projekt badania**

Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych

Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych

Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

**Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:**

Interwencja oceniana:  Komparator:

**Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu**

**Określ oceniany wynik liczbowy.**

**Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?**

do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)

do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

**Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):**

stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem

niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy

nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

**Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**

Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania

Protokół badania

Plan analizy statystycznej (SAP)

Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)

Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)

"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)

Abstrakty konferencyjne dot. badania

Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)

Wniosek do komisji etyki badań

Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)

Osobista komunikacja z badaczem

Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 65.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Martinez-Cocera 2005 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	TAK, Schemat randomizacji wygenerowany komputerowo	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak danych	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	NIE, brak różnic między grupami	N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Pewne zastrzeżenia</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	NIE, badanie było podwójnie zaślepienie, pacjenci w obydwu grupach otrzymywali identyczne kapsułki w identycznych opakowaniach	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, brak szczegółów	PN
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Przeprowadzono analizę MITT uwzględniając wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku. Dodatkowo przeprowadzono analizę PP, uwzględniając wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie.	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Przeprowadzono analizę mITT – brak informacji o metodzie imputacji utraconych danych	PT
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND	ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Uśredniano subiektywne oceny pacjentów odnośnie nasilenia objawów choroby.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	NIE	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Nie. Subiektywna ocena objawów przez pacjenta podlegającego zaślepieniu.	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND	ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Niejasne, niedostępny protokół badania	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Niejasne, niedostępny protokół badania	BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Niejasne, niedostępny protokół badania	BI
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Pewne zastrzeżenia</b>



Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>Pewne zastrzeżenia</b>		

**Szczegóły badania**

**Referencja**

**Projekt badania**

Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych

Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych

Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

**Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:**

Interwencja oceniana:  Komparator:

**Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu**

**Określ oceniany wynik liczbowy.**

**Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?**

do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)

do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

**Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):**

stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem

niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy

nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

**Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**

Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania

Protokół badania

Plan analizy statystycznej (SAP)

Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)

Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)

"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)

Abstrakty konferencyjne dot. badania

Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)

Wniosek do komisji etyki badań

Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)

Osobista komunikacja z badaczem

Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 66.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Kowalski 2009 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
<b>1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?</b>	TAK, sekwencja wygenerowana komputerowo	<b>T</b>

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak opisu	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak różnic między grupami w odniesieniu do charakterystyk wyjściowych, z wyjątkiem wieku. Pacjenci w grupie PLC byli młodsi.	N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Pewne zastrzeżenia</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Nie, badanie było podwójnie zaślepiene.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Nie opisano szczegółów	PN
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Stosowano analizę mITT, uwzględniono wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali przy najmniej 1 dawkę leku.	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utracono 11% pacjentów z ramienia RUPA i 3% pacjentów leczonych LORA. Pacjenci z danymi utraconymi lub utraceni z okresu obserwacji byli uwzględnieni w analizie.	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND	ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND	ND

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?</b>	ND	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
<b>4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?</b>	Zastosowano odpowiednią metodę do pomiaru oceny punktu końcowego. Pacjenci uzupełniali subiektywne odczucia odnośnie wystąpienia objawów.	<b>N</b>
<b>4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?</b>	Nie. W badaniu zastosowano te same metody pomiaru, w tych samych punktach czasowych we wszystkich analizowanych grupach.	<b>N</b>
<b>4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?</b>	Nie, punkty końcowe były oceniane subiektywnie przez pacjentów. Badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie, więc można przyjąć że pacjenci nie wiedzieli jaką przyjmują interwencję.	<b>N</b>
<b>4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?</b>	ND	ND
<b>4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?</b>	ND	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
<b>5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?</b>	Niedostępny protokół badania	<b>BI</b>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
<b>5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?</b>	Brak dostępu do protokołu badania. Niemniej można przypuszczać, że analizowany punkt końcowy (P <sub>dmax1</sub> -odsetek dni z najcięższym nasileniem objawów ocenionym na ≤1 pkt) mógł być oceniany w jeden możliwy sposób.	<b>PN</b>
<b>5.3 ... wielu możliwych analiz danych?</b>	Brak dostępu do protokołu	<b>BI</b>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Pewne zastrzeżenia</b>
<b>Pewne zastrzeżenia</b>		

**Szczegóły badania**Referencja **Projekt badania**

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych

Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

**Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:**

Interwencja oceniana:  Komparator:

**Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu**

**Określ oceniany wynik liczbowy.**

**Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?**

do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)

do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

**Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):**

stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem

niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy

nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

**Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**

Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania

Protokół badania

Plan analizy statystycznej (SAP)

Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)

Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)

"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)

Abstrakty konferencyjne dot. badania

Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)

Wniosek do komisji etyki badań

Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)

Osobista komunikacja z badaczem

Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 67.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Saint-Martin 2004 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Badanie opisano jako randomizowane jednak brak opisu metody randomizacji	<b>BI</b>
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak informacji	<b>BI</b>
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wyjściowych charakterystyk pacjentów	<b>N</b>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Pewne zastrzeżenia</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Nie, badanie było podwójnie zaślepienie	<b>N</b>

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak szczegółowych informacji	PN
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	TAK, stosowano analizę ITT obejmującą wszystkich randomizowanych pacjentów oraz analizę PP w której uwzględniono pacjentów, którzy ukończyli badanie a nie uwzględniono dodatkowo pacjentów omyłkowo przypisanych do błędnej interwencji, nie stosujących się do założeń badania, zażywających zabronione kointerwencje oraz wypełniających dziennik w sposób niepoprawny.	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Zastosowano analizę ITT	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND	ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Zastosowano prawidłową metodę pomiaru punktu końcowego mTDSS, stanowiącą sumę subiektywnych objawów notowaną przez pacjentów w dzienniku. Dodatkowo przeprowadzono analizę PP wykluczając pacjentów, którzy źle wypełnili dziennik.	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Nie	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Nie, badanie było podwójnie zaślepienie a wyniki stanowiły subiektywną ocenę nasilenia objawów notowaną w dzienniczek przez pacjenta.	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND	ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Niedostępny protokół badania	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Niedostępny protokół badania.	BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Niedostępny protokół badania.	BI
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Pewne zastrzeżenia		

**Szczegóły badania**

**Referencja**

**Projekt badania**

Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych

Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych

Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

**Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:**

Interwencja oceniana:  Komparator:

**Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu**

**Określ oceniany wynik liczbowy.**

**Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?**

do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)

do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

**Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):**

stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem

niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy

nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

**Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**

Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania

Protokół badania

Plan analizy statystycznej (SAP)

Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)

Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)

"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)

Abstrakty konferencyjne dot. badania

Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)

Wniosek do komisji etyki badań

Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)

Osobista komunikacja z badaczem

Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 68.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Reddy 2018 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	TAK, brak opisu metody randomizacji	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak informacji	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Nie podano charakterystyk wyjściowych pacjentów	BI
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Pewne zastrzeżenia</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	TAK, badanie otwartej próby	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	TAK, badanie otwartej próby	T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Brak informacji	BI
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Brak informacji	BI
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Brak informacji	BI
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Brak informacji	BI
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Brak informacji	N
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Brak informacji	BI
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Brak informacji	BI
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie podano informacji na temat sposobu oceny punktu końcowego (zmiana nasilenia objawów ANN)	BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Nie	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Tak, badanie otwartej próby	T



Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?</b>	Na ocenę punktu końcowego (subiektywna ocena nasilenia objawów oceniana przez pacjenta) może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję pacjent otrzymuje.	<b>PT</b>
<b>4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?</b>	Prawdopodobnie tak, ocena punktu końcowego na podstawie subiektywnych odczuć pacjenta.	<b>PT</b>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Wysokie</b>
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
<b>5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?</b>	Nie opublikowano protokołu badania	<b>BI</b>
<b>Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...</b>		
<b>5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?</b>	Nie opublikowano protokołu badania, nie podano informacji na temat metodyki pomiaru ocenianego punktu końcowego	<b>BI</b>
<b>5.3 ... wielu możliwych analiz danych?</b>	Nie opublikowano protokołu badania, nie podano informacji na temat metodyki pomiaru ocenianego punktu końcowego	<b>BI</b>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Pewne zastrzeżenia</b>
<b>Wysokie</b>		

**Szczegóły badania**

Referencja Hanprasertpong 2016

**Projekt badania**

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych  
 Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych  
 Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

**Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:**

Interwencja oceniana: RUPA 10 mg

Komparator: LEVO 5 mg

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

T4NSS

Określ oceniany wynik liczbowy.

**Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?**

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)  
 do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

**Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):**

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem  
 niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy  
 nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

**Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**

- Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania  
 Protokół badania  
 Plan analizy statystycznej (SAP)  
 Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)  
 Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)  
 "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)  
 Abstrakty konferencyjne dot. badania  
 Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)  
 Wniosek do komisji etyki badań  
 Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)  
 Osobista komunikacja z badaczem  
 Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 69.

**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Hanprasertpong 2016 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration**

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	TAK, brak opisu metody randomizacji	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak danych	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak różnic w wyjściowych charakterystykach pacjentów	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Pewne zastrzeżenia</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	TAK, badanie opisano jako pojedynczo zaślepienie ty ko osoby oceniające wyniki nie wiedziały jaką interwencję przyjmują pacjenci	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Prawdopodobnie tak. W publikacji jest informacja, że jedynie badacze byli zaślepieni.	PT
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Tak, pacjenci mogli stosować pseudoefedrynę w razie wystąpienia nie dających się tolerować objawów nosowych. Więcej pacjentów w grupie LEVO stosowało kointerwencję.	T
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Tak. Pseudoefedryna wpływa na zahamowanie objawów nosowych, które są oceniane również w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego.	T
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	Więcej pacjentów przyjmujących LEVO stosowało pseudoefedrynę.	N
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zastosowano analizę mITT uwzględniającą wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku oraz pojawili się na minimum 2 wizytach	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Wysokie</b>
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT - LOCF	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND	ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Zastosowano odpowiednią metodę pomiaru punktu końcowego. Pacjenci oceniali subiektywnie występowanie objawów alergicznego nieżytu nosa w 4 stopniowej skali.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Nie	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Tak, ocenę przeprowadził pacjent, który nie podlegał zaślepieniu.	T
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Na ocenę punktu końcowego (subiektywna ocena nasilenia objawów oceniana przez pacjenta) może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję pacjent otrzymuje.	T
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Prawdopodobnie tak, ocena punktu końcowego na podstawie subiektywnych odczuć pacjenta.	PT
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaslepiene dane?	Nie opublikowano protokołu badania	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Nie opublikowano protokołu badania.	BI
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?	Nie opublikowano protokołu badania	BI
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
<b>Wysokie</b>		

**Szczegóły badania**

**Referencja**

**Projekt badania**

Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych

Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych

Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

**Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:**

Interwencja oceniana:  Komparator:

**Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu**

**Określ oceniany wynik liczbowy.**

**Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?**

do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)

do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

**Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):**

stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem

niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy

nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

**Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**

Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania

Protokół badania

Plan analizy statystycznej (SAP)

Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)

Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)

"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)

Abstrakty konferencyjne dot. badania

Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)

Wniosek do komisji etyki badań

Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)

Osobista komunikacja z badaczem

Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 70.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Lukat 2013 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	TAK, brak opisu metody randomizacji	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak danych	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak różnic w wyjściowych charakterystykach pacjentów	N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Pewnie zastrzeżenia</b>

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Nie, badanie opisano jako podwójnie zaślepienie	PN
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Prawdopodobnie nie, badanie opisano jako podwójnie zaślepienie	PN
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	W analizie bezpieczeństwa zastosowano analizę mITT obejmującą wszystkich zrandomizowanych pacjentów, zaś w analizie skuteczności zastosowano dodatkowe kryterium tj. dostępność przynajmniej 1 wyn ku skuteczności mierzonego <i>postbaseline</i> . Dodatkowo oszacowano stopień stosowania się do protokołu badania (ang. <i>compliance</i> ), który we wszystkich ramionach był wyższy niż 95%.	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Nie, dane dla 23 pacjentów z jednego ośrodka zostały wykluczone z analizy z uwagi na ich niską jakość, z czego 20 pacjentów została wykluczonych już po etapie randomizacji. Dodatkowo 9% pacjentów została utraconych z ramienia RUPA a 12% z ramienia LEVO. Przyczyny wykluczenia były zbliżone w obydwu ramionach.	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Przeprowadzono wiele analiz wrażliwości uwzględniających m.in. różne metody imputacji danych utraconych, które potwierdziły rezultaty uzyskane dla pierwszorzędnego punktu końcowego.	T
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	NIE, analizowano subiektywne oceny nasilenia objawów zapisywane w dziennikach przez pacjentów oraz ocenę lekarzy przeprowadzaną w trakcie wizyt kontrolnych	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Nie	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Prawdopodobnie nie, badanie opisano jako podwójnie zaślepienie	PN
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND	ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasałpione dane?	Nie opublikowano protokołu badania	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak dostępu do protokołu badania.	BI
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?	Brak dostępu do protokołu badania.	BI
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Pewne zastrzeżenia</b>
<b>Pewne zastrzeżenia</b>		

**Szczegóły badania**

**Referencja**

**Projekt badania**

Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych

Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych

Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

**Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:**

Interwencja oceniana:  Komparator:

**Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu**

**Określ oceniany wynik liczbowy.**

**Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?**

do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)

do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

**Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):**

stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem

niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy

nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

**Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**

Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania

Protokół badania

Plan analizy statystycznej (SAP)

Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)

Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)

"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)

Abstrakty konferencyjne dot. badania

Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)

Wniosek do komisji etyki badań

Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)

Osobista komunikacja z badaczem

Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 71.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Dakhale 2014 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
<b>1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?</b>	TAK, randomizacja blokowa. Sekwencja wygenerowana przez statystyka. Tabletki były umieszczone w identycznych opakowaniach, a etykiety z kodem	<b>T</b>
<b>1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?</b>	randomizacyjnym zostały umieszczone na opakowaniach przez osobę trzecią, niezwiązaną z badaniem. Kody zostały umieszczone w zaklejonych kopertach, otwartych dopiero po zakończeniu badania.	<b>T</b>
<b>1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?</b>	Brak różnic w wyjściowych charakterystykach pacjentów.	<b>N</b>



Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Nie, badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie. Leki miały identyczny wygląd: kształt, rozmiar, teksturę i opakowania.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Nie, badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie. Leki miały identyczny wygląd: kształt, rozmiar, teksturę i opakowania.	N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zastosowano analizę PP. Uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie.	N
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	6 pacjentów (9%) nie ukończyło badania, nie da się wykluczyć, że taka utrata nie miała wpływu na wyniki badania. 6% pacjentów zostało utraconych z okresu obserwacji w ramieniu RUPA a 9% w ramieniu CET. Dodatkowo 1 pacjent (1%) leczony CET został wykluczony z powodu braku odpowiedzi na leczenie.	PT
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Nie. 5 pacjentów zostało utraconych z badania pod koniec pierwszego tygodnia leczenia, w tym 3 pacjentów leczonych CET oraz 2 leczonych RUPA. Dodatkowo 1 pacjent przerwał uczestnictwo w badaniu ze względu na brak odpowiedzi na terapię CET. Ostatecznie w analizie nie uwzględniono danych dla 6 pacjentów (9%)	N
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie, brak analizy wrażliwości lub analizy wyników z użyciem metod mających na celu zminimalizowanie ryzyka.	N
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Prawdopodobnie tak, 1 pacjent przerwał uczestnictwo w badaniu z powodu braku odpowiedzi na leczenie i jego wyniki nie zostały uwzględnione w analizie	PT
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Dysproporcja w odsetku pacjentów dla których dostępne były wyniki wyniosły 11% vs 6% dla porównania RUPA vs CET. Dodatkowo w grupie CET nie uwzględniono wyników dla 1 pacjenta z brakiem odpowiedzi na leczenie.	PT
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie, zastosowaną poprawną metodę. Pacjenci przed wizytą podawali liczbę zmian pokrzywkowych, a ta była weryfikowana przez lekarza w trakcie wizyty wraz z pomiarem wielkości zmian.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Nie	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Nie, badanie było podwójnie zaślepienie	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND	ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaselekcjonowane dane?	Nie opublikowano protokołu badania	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Nie, ocenie podlega liczba bąbli pokrzywkowych mierzonych 2x dziennie przez pacjenta i zapisywana w dzienniku, a więc istnieje tylko jeden sposób w jaki można zmierzyć ten punkt końcowy.	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?	Nie opublikowano protokołu badania	BI
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
<b>Wysokie</b>		

**Szczegóły badania****Referencja**

Maiti 2011

**Projekt badania**

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych  
 Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych  
 Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

**Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:**Interwencja  
oceniana:

RUPA 10 mg

Komparator:

LEVO 10 mg

**Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu**

Nasilenie pokrzywki (UAS)

**Określ oceniany wynik liczbowy.****Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?**

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)  
 do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

**Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):**

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem  
 niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy  
 nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

**Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**

- Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania  
 Protokół badania  
 Plan analizy statystycznej (SAP)  
 Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)  
 Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)  
 "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)  
 Abstrakty konferencyjne dot. badania  
 Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)  
 Wniosek do komisji etyki badań  
 Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)  
 Osobista komunikacja z badaczem  
 Osobista komunikacja ze sponsorem

**Tabela 72.**

**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Maiti 2011 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration**

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
<b>1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?</b>	TAK, badanie randomizowane. Brak opisu metody randomizacji.	<b>BI</b>
<b>1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?</b>	Bd	<b>BI</b>
<b>1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?</b>	Brak różnic w wyjściowych charakterystykach	<b>N</b>

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Nie, badanie pojedynczo zaślepienie	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	TAK, badanie pojedynczo zaślepienie (zaślepieno jedynie pacjentów). W badaniu jest też wzmianka o zaślepieniu statystyka analizującego wyn ku.	T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	W badaniu nie podano przyczyn utraty z badania z podziałem na grupy, ogółem 9% pacjentów zostało utraconych z badania z powodu niestosowania się do zasad stosowania interwencji opisanych w protokole (non-compliance).	BI
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza PP, uwzględniająca pacjentów, którzy ukończyli badanie.	N
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Nie podano przyczyn utraty z badania z podziałem na grupy, jednak utracono aż 16 pacjentów (23%) z badania ogółem co potencjalnie mogło mieć wpływ na wyniki. Dodatkowo autorzy nie podają metody analizy wyników.	PT
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Nie podano sposobu analizy wyn ków, najprawdopodobniej była to analiza PP. Jednak utrata z badania ogółem była wysoka, utracono 16 pacjentów co stanowi aż 23% wszystkich pacjentów zrandomizowanych.	N
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie podano metody analizy wyników ani nie przedstawiono analiz wrażliwości.	N
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Z okresu obserwacji badania utracono 14% pacjentów a 9% pacjentów nie stosowało się do leczenia (noncompliance). Nie podano ilu pacjentów z danego ramienia zostało utraconych z powyższych przyczyn. Żaden pacjent nie został utracony z badania z powodu wystąpienia AE.	BI
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Z badania utracono 26% pacjentów leczonych RUPA oraz 20% pacjentów leczonych LEVO. Nie podano przyczyn utraty z podziałem na grupy.	BI
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Zastosowano poprawną metodę pomiaru punktu końcowego.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Prawdopodobnie nie.	PN
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Tak, punkty końcowe były oceniane przez lekarza, który nie podlegał zaślepieniu	T
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Oceniano nasilenie objawów pokrzywki, w tym świąd (ocena subiektywna). Ocena była przeprowadzona przez lekarzy niepodlegających zaślepieniu.	PT
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Prawdopodobnie tak, analizowany punkt końcowy oceniany w sposób subiektywny.	PT
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaslepiene dane?	Brak dostępu do protokołu badania.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak dostępu do protokołu badania.	BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Brak dostępu do protokołu badania	BI
Ocena ryzyka błędu		BI
<b>Wysokie</b>		

**Szczegóły badania**

**Referencja**

**Projekt badania**

Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych

Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych

Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

**Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:**

Interwencja oceniana:  Komparator:

**Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu**

**Określ oceniany wynik liczbowy.**

**Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?**

do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)

do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

**Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):**

stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem

niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy

nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

**Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**

Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania

Protokół badania

Plan analizy statystycznej (SAP)

Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)

Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)

"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)

Abstrakty konferencyjne dot. badania

Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)

Wniosek do komisji etyki badań

Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)

Osobista komunikacja z badaczem

Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 73.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Kolasani 2013 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	TAK, brak opisu metody randomizacji	<b>BI</b>
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak informacji	<b>BI</b>
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Nie, brak różnic w parametrach wyjściowych	<b>N</b>

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Pewne zastrzeżenia</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	TAK, badanie otwartej próby	<b>T</b>
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	TAK, badanie otwartej próby	<b>T</b>
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Brak informacji	<b>BI</b>
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zastosowano analizę PP, uwzględniającą wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie	<b>N</b>
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Prawdopodobnie tak, 4 pacjentów (14%) w grupie RUPA i 5 pacjentów (18%) w grupie DES nie ukończyło badania i nie zostali uwzględnieni w analizie wyników.	<b>PT</b>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Wysokie</b>
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Nie, analizowano dane dla pacjentów, którzy ukończyli badanie, nie uwzględniono wyników 14% i 18% pacjentów odpowiednio z grupy RUPA i DES.	<b>N</b>
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie podano metody analizy wyników ani nie przedstawiono analiz wrażliwości.	<b>N</b>
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Nie podano informacji na temat przyczyn utraty z badania, nie da się jednoznacznie określić czy brak wyników zależy od jego wartości.	<b>BI</b>
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	BI	<b>BI</b>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Wysokie</b>
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie, zastosowano odpowiednią metodę pomiaru punktu końcowego.	<b>N</b>

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Nie	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Tak	T
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Prawdopodobnie tak. W badaniu otwartej próby, w którym jednym z ocenianych symptomów jest nasilenie świądu nie da się wykluczyć wpływu braku zaślepienia na ocenę wyn ku.	PT
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	bd	BI
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Nie opublikowano protokołu do badania	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak dostępu do protokołu badania.	BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Brak dostępu do protokołu badania	BI
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Wysokie		



## D.2. Badanie RWD

Tabela 74.  
Ocena badania Minkina 2017 w skali NICE

Pytanie	Ocena TAK =1/ Nie =0
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	0
5. Czy badanie było prospektywne?	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0
<b>SUMA</b>	<b>3/8</b>

## D.3. Opracowania wtórne

**Tabela 75.**  
**Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych**

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II		
<b>Snidvongs 2017 [23]</b>	T	N	T	C	T	T	N	C	T	BBN	N	T	BBN	N	N	T	T	krytycznie niska	
<b>Sharma 2015 [24]</b>	T	T	T	T	T	T	T	T	T	BBN	T	T	BBN	T	T	T	T	wysoka	
<b>Compalati 2013 [26]</b>	T	N	T	C	T	T	C	C	T	BBN	T	T	BBN	T	T	T	T	niska	
<b>Yanai 2012 [27]</b>	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska
<b>Katiyar 2009 [28]</b>	T	N	N	T	T	N	N	C	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska
<b>Keam 2007 [29]</b>	N	N	N	C	N	N	N	T	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	N	krytycznie niska
<b>Phinyo 2020 [22]</b>	T	T	N	T	T	T	N	T	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	N	N	niska

T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBN – brak badań nierandomizowanych;  
 Jasno niebieski – domeny krytyczne (ang. critical domain)

## Aneks E. Definicje punktów końcowych

**Tabela 76.**  
**Definicja punktów końcowych dotyczących oceny nasilenia ANN**

Badanie	Skale	Sposób oceny	Oceniane objawy	Punktacja / MCID
<b>RUPA vs CET</b>				
<b>Fantin 2008 [1]</b>	T6SS (ogólna ocena)	Wsteczna – 12 godz. Chwilowa	Średnia subiektywnych ocen dokonywanych przez pacjenta dotyczących nasilenia 6 objawów ANN w trakcie całego okresu obserwacji <b>Objawy nosowe:</b> kichanie, wydzielina z nosa, świąd nosa, niedrożność nosa. <b>Objawy oczne:</b> świąd oczu, zaczerwienie oczu	0 – brak objawów; 1 – łagodne (okazjonalne ale niekłopotliwe); 2 – umiarkowane (bardzo często obecne i dokuczliwe); 3 – ciężkie (obecne ciągle i wpływające na pracę lub sen). MCID dla wyniku całkowitego TSS jest trudna do określenia, nie wyznaczono ogólnie przyjętej wartości [39, 40].
	T4NSS (objawy nosowe)			
	TOSS (objawy oczne)			
<b>Marmouz 2011 [3]</b>	T5SS (ogólna ocena)	Wsteczna – 12 godz. rano (do godziny po obudzeniu i przed zażyciem leków) i wieczorem	Średnia subiektywnych ocen dokonywanych przez pacjenta dotyczących nasilenia 5 objawów ANN. <b>Objawy nosowe:</b> kichanie, wydzielina z nosa, świąd nosa, niedrożność nosa. <b>Objawy oczne:</b> świąd oczu.	0 – brak objawów; 1 – łagodne; 2 – umiarkowane; 3 – ciężkie objawy MCID dla wyniku całkowitego TSS jest trudna do określenia, nie wyznaczono ogólnie przyjętej wartości [39, 40].
	T4NSS (objawy nosowe)			
<b>Martinez-Cocera 2005 [2]</b>	T7SS (ogólna ocena)	Wsteczna – 24 godz.	Średnia subiektywnych ocen dokonywanych przez pacjenta dotyczących nasilenia 7 objawów ANN dla całego okresu obserwacji. <b>Objawy nosowe:</b> kichanie, wydzielina z nosa, świąd nosa, niedrożność nosa. <b>Objawy nienosowe:</b> świąd oczu, łzawienie, drapanie w gardle	0 – brak; 1 – łagodne (okazjonalne lecz niekłopotliwe); 2 – umiarkowane (często obecne i dokuczliwe); 3 – ciężkie (ciągle obecne i wpływające na pracę lub sen). MCID dla wyniku całkowitego TSS jest trudna do określenia, nie wyznaczono ogólnie przyjętej wartości [39, 40].
<b>RUPA vs LORA</b>				
<b>Kowalski 2009 [5]</b>	T5SS (ogólna ocena)	Wsteczna – 24 godz. (przed przyjęciem leku)	Średnia subiektywnych ocen dokonywanych przez pacjenta dotyczących nasilenia 5 objawów ANN w trakcie całego okresu obserwacji. <b>Objawy nosowe:</b> kichanie, wydzielina z nosa, świąd nosa, niedrożność nosa, <b>Objawy oczne:</b> świąd oczu	0 – brak objawów; 1 – łagodne (okazjonalne lub nie kłopotliwe); 2 – umiarkowane (bardzo często obecne i dokuczliwe); 3- ciężkie (obecne ciągle i wpływające na pracę lub sen). MCID dla wyniku całkowitego TSS jest trudna do określenia, nie wyznaczono ogólnie przyjętej wartości [39, 40].
	T4NSS (objawy nosowe)			
<b>Saint-Martin 2004 [6]</b>	T7SS (ogólna ocena)	Wsteczna – 24 godz. (ocena dokonywana 2x dziennie rano przed przyjęciem leku i wieczorem)	Średnia subiektywnych ocen dokonywanych przez pacjenta dotyczących nasilenia objawów ANN w trakcie całego okresu obserwacji. <b>Objawy nosowe:</b> kichanie, wydzielina z nosa, świąd nosa, niedrożność nosa,	0 – brak objawów; 1 – łagodne; 2 – umiarkowane; 3 – ciężkie objawy. MCID dla wyniku całkowitego TSS jest trudna do określenia, nie wyznaczono ogólnie przyjętej wartości [39, 40].

Badanie	Skale	Sposób oceny	Oceniane objawy	Punktacja / MCID
<b>Objawy nienosowe:</b> świąd oczu, łzawienie, drapanie w gardle.				
<b>RUPA vs LEVO</b>				
<b>Reddy 2018 [7]</b>	T4SS	bd	Odsetek pacjentów z poprawą w ocenie lekarza w zakresie 4 objawów ANN. <b>Objawy nosowe:</b> kichanie, swędzenie nosa, nieżyt nosa, niedrożność nosa, brak wężu	bd
<b>Hanprasertpong 2016 [8]</b>	T4NSS (objawy nosowe)	Wsteczna – 24 godz.	Średnia subiektywnych ocen dokonywanych przez pacjenta dotyczących nasilenia objawów ANN. <b>Objawy nosowe:</b> wyciek z nosa, kichanie, świąd nosa, niedrożność nosa <b>Objawy oczne:</b> swędzenie oczu, łzawienie, zaczerwienienie oczu	0 – brak objawów; 1 - łagodne objawy, obecne ale nie kłopotliwe; 2 - umiarkowane objawy, często były kłopotliwe ale nie wpływały na normalną aktywność w ciągu dnia czy sen; 3 - ciężkie objawy, wpływające na normalną aktywność w ciągu dnia czy sen. MCID dla wyn ku całkowitego TSS jest trudna do określenia, nie wyznaczono ogólnie przyjętej wartości [39, 40].
	TOSS (objawy oczne)			
<b>RUPA vs DES</b>				
<b>Lukat 2013 [9]</b>	T7SS (ogólna ocena)	Wsteczna – 12 godz.	Średnia subiektywnych ocen dokonywanych przez pacjenta dotyczących nasilenia 7 objawów ANN w trakcie całego okresu obserwacji. <b>Objawy nosowe:</b> kichanie, wydzielina z nosa, świąd nosa, niedrożność nosa <b>Objawy oczne:</b> świąd oczu, zaczerwienienie oczu, łzawienie.	0 – brak objawów; 1 – łagodne (okazjonalne ale niekłopotliwe); 2 – umiarkowane (bardzo często obecne i dokuczliwe); 3- ciężkie (obecne ciągle i wpływające na pracę lub sen). MCID dla wyniku całkowitego TSS jest trudna do określenia, nie wyznaczono ogólnie przyjętej wartości [39, 40].

**Tabela 77.**  
**Definicje pozostałych punktów końcowych w populacji pacjentów z ANN**

Badanie	Pdmax	Ogólna odpowiedź na leczenie	Jakość życia	Pozostałe punkty końcowe
<b>RUPA vs CET</b>				
<b>Fantin 2008 [1]</b>	–	Ogólne wrażenie na temat skuteczności w ocenie lekarza i pacjentów w skali o 0 – znaczne pogorszenie do 4 – znaczna poprawa	Oceniana na podstawie wyniku kwestionariusza RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) oceniającego 7 domen: aktywność, sen, ogólne objawy, problemy praktyczne, objawy nosowe, objawy oczne, emocjonalne. Wyższy wyn k oznacza pogorszenie jakości życia. Różne źródła podają różne wartości MCID, które wynoszą od 0,2	–

Badanie	Pdmax	Ogólna odpowiedź na leczenie	Jakość życia	Pozostałe punkty końcowe
do 0,5 [19, 20].				
<b>Marmouz 2011 [3]</b>	<b>Pdmax 1:</b> Odsetek dni w których pacjent ocenił najcięższy objaw na ≤1	Ogólna odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta: 0 – pogorszenie; 1 – brak zmian; 2 – nieznaczna poprawa; 3 – znaczna poprawa	–	–
<b>RUPA vs LORA</b>				
<b>Kowalski 2009 [5]</b>	<b>Pdmax1:</b> Odsetek dni w których pacjent ocenił najcięższy objaw na ≤1	Ogólna odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta: 0 – pogorszenie; 1 – brak zmiany; 2 – nieznaczna poprawa; 3 – znaczna poprawa; 4 – doskonała poprawa	–	–
<b>Saint-Martin 2004 [6]</b>	<b>Pdmax1:</b> Odsetek dni w których pacjent ocenił najcięższy objaw na 1  <b>Pdmax0:</b> Odsetek dni w których pacjent ocenił najcięższy objaw na 0	Ogólna ocena skuteczności w opinii badacza i pacjenta: 0 – pogorszenie, 1 – brak zmian, 2 – poprawa, 3 – brak występowania objawów	–	<b>CSS – kliniczna ocena nasilenia objawów</b> przeprowadzana przez badacza na wizycie kontrolnej. Nasilenie objawów oceniane w skali od 0–3 gdzie 0 oznacza brak objawów; 1 – łagodne; 2 – umiarkowane; 3 – ciężkie objawy <b>TCSS – całkowita kliniczna ocena nasilenia objawów</b> średnia CSS dla 7 objawów ANN oceniana na każdej wizycie. <b>DSSmax</b> – maksymalne nasilenie poszczególnych objawów ANN
<b>RUPA vs DES</b>				
<b>Lukat 2013 [9]</b>	–	Subiektywna ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta 0 – pogorszenie; 1 – brak zmiany; 2 – nieznaczna poprawa; 3 – dobra poprawa; 4 – doskonała poprawa	<u>Wpływ na sen i ogólną aktywność:</u> Subiektywna ocena lekarza dotycząca wpływu terapii na zaburzenia snu i ograniczenie codziennych aktywności Ocena w skali 0–3 0 – żadne; 1 – łagodne; 2 – umiarkowane; 3 – ciężkie	–

Tabela 78.

Definicje punktów końcowych dotyczących oceny aktywności pokrzywki w badaniach przeprowadzonych w populacji pacjentów z pokrzywką

Badanie	Wskaźnik aktywności pokrzywki	Wskaźnik liczby bąbli	Wskaźnik nasilenia świądu	Wielkość bąbla	Liczba odrębnych epizodów pokrzywki
<b>RUPA vs CET</b>					

Badanie	Wskaźnik aktywności pokrzywki	Wskaźnik liczby bąbli	Wskaźnik nasilenia świądu	Wielkość bąbla	Liczba odrębnych epizodów pokrzywki
<b>Dakhale 2014 [10]</b>	Średnia wyn ku obejmującego sumę wskaźnika liczby bąbli oraz średniego nasilenia świądu ocenianych przez pacjenta.	Liczba bąbli pokrzywkowych oceniane przez pacjenta 2 razy dziennie w skali od 0 do 4 gdzie 0 oznacza brak bąbli, 1 [1-5], 2 [6-15], 3 [16-25], 4 [>25]	Nasilenie świądu oceniane przez pacjenta 2 razy dziennie w skali od 0 do 4, gdzie 0 - brak, 1-lagodny, 2-umiarkowany, 3-ciężki, 4-bardzo ciężki	Ocena największego z bąbli pokrzywkowych za pomocą otrzymanej taśmy z miarką w skali od 0-4 gdzie 0 oznacza brak bąbli, 1 [<0,5 cm], 2 [0,6-2,0 cm], 3 [2,1-4,0 cm], 4 [>4 cm].	-
<b>RUPA vs LEVO</b>					
<b>Maiti 2011 [12]</b>	Wskaźnik nasilenia objawów pokrzywki, w ramach którego ocenie podlegały: stopień nasilenia świądu, wielkość bąbli, liczba bąbli, liczba odrębnych epizodów wystąpienia pokrzywki. Oceniane na obydwu wizytach przez tego samego badacza. Maksymalna liczba punktów wynosi 12	Liczba bąbli (0 -brak, 1 – [1–10 bąbli ], 2 [11–20 bąbli ], 3 [>20 bąbli ])	Nasilenie świądu: pomiar w skali od 0–3, gdzie 0 oznacza brak świądu; 1 - łagodny; 2 - umiarkowany; a 3 świąd o ciężkim nasileniu	Wielkość bąbli: (średnia średnica 0 [brak], 1 [<1,27cm], 2 [1,27-2,54 cm ], 3 [>2,54 cm])	Liczba odrębnych epizodów pokrzywki. 0 [brak], 1 [1 epizod], 2 [2-3 epizodów], 3 [>3 epizodów]
<b>RUPA vs DES</b>					
<b>Kolasani 2013 [11]</b>	Całkowity wskaźnik nasilenia objawów w skład, którego wchodzi: stopień nasilenia świądu, wielkość bąbli, liczba bąbli, liczba odrębnych epizodów wystąpienia pokrzywki. Maksymalna liczba punktów wynosi 12	Liczba bąbli (0 -brak, 1 – [1–10 bąbli ], 2 [11–20 bąbli ], 3 [>20 bąbli ])	Nasilenie świądu: pomiar w skali od 0–3, gdzie 0 oznacza brak świądu a 3 świąd o ciężkim nasileniu)	Wielkość bąbli: (średnia średnica 0 [brak], 1 [<1,27cm], 2 [1,27-2,54cm ], 3 [>2,54 cm])	Liczba odrębnych epizodów wystąpienia pokrzywki. 0 [brak], 1 [1 epizod], 2 [2-3 epizodów], 3 [>3 epizodów]

Tabela 79.

Definicje pozostałych punktów końcowych w badaniach przeprowadzonych w populacji pacjentów z pokrzywką

Badanie	Punkt końcowy	Definicja
<b>RUPA vs CET</b>		
<b>Dakhale 2014 [10]</b>	Ocena nasilenia rumienia (SIE)	Intensywność rumienia oceniana na podstawie koloru bąbli, w przypadku gdy kolor pomiędzy bąblami był różny, oceniano bąbel o większej intensywności
	Ocena wpływu rumienia na sen (SIWS)	Wpływ bąbli na sen oceniany rano przez pacjenta w skali od 0 (brak) do 3 (ciężki)

Badanie	Punkt końcowy	Definicja
	Stopień zajęcia skóry przez rumień (SESI)	Zakres powierzchni skóry zajętej przez pokrzywkę obliczony przy użyciu „zasady dziewiątek” (metoda stosowana przy ocenie w przypadku oparzeń)
	Sedacja w skali VAS	Oceniano wieczorem w skali VAS 0–100 gdzie 0 oznacza „rześki” a 100 oznacza „bardzo śpiący”
<b>RUPA vs LEVO</b>		
<b>Maiti 2011 [12]</b>	Jakość życia	Kwestionariusz jakości życia AERIUS (AEQLQ) składający się z 10 pytań o jednakowej wadze (nasilenie objawów, wpływ na sen, wpływ na wykonywanie aktywności poza domem, wpływ na możliwość uprawiania sportu/aktywności fizycznej, wpływ na spędzanie czasu wolnego/spotkania towarzyskie, możliwość pracy lub nauki, nieśmiałość, problem z partnerem / bliskimi przyjaciółmi/ krewnymi, dysfunkcja seksualna, wpływ na ubieranie się). Odpowiedź na każde pytanie mieści się w skali od 0 (brak wpływu) do 3 (bardzo duży wpływ). 25% redukcja została uznana za istotną klinicznie poprawę. Oceniana przez badacza na obydwu wizytach. Nie odnaleziono opracowań mających na celu ustalenie MCID dla wyników opisywanego kwestionariusza.
	Ogólna odpowiedź na leczenie	Ogólna ocena skuteczności przeprowadzona przez badacza na ostatniej wizycie. Ocena w pięciostopniowej skali od 0–4, gdzie 0 oznacza pogorszenie, brak zmian, 2 nieznaczną poprawę, 3 znaczną poprawę 4 znakomitą poprawę.
<b>RUPA vs DES</b>		
<b>Kolasani 2013 [11]</b>	Jakość życia	Kwestionariusz jakości życia AERIUS (AEQLQ) składający się z 10 pytań o jednakowej wadze (nasilenie objawów, wpływ na sen, wpływ na wykonywanie aktywności poza domem, wpływ na spędzanie czasu wolnego / spotkania towarzyskie, możliwość pracy lub nauki, nieśmiałość, problem z partnerem / bliskimi przyjaciółmi/ krewnymi, dysfunkcja seksualna, wpływ na ubieranie się). Odpowiedź na każde pytanie mieści się w skali od 0 (brak wpływu) do 3 (bardzo duży wpływ). Wynik mieści się w zakresie 0–30. Obniżenie wyników oznacza poprawę jakości życia. Nie odnaleziono opracowań mających na celu ustalenie MCID dla wyników opisywanego kwestionariusza.



## Aneks F.      Badania kliniczne w toku

**Tabela 80.**  
**Badania kliniczne w toku**

Identyfikator	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
<b>ClinicalTrials.gov</b>					
Nie odnaleziono					
<b>ClinicalTrialsRegister.eu</b>					
Nie odnaleziono					
<b>Data przeszukania: 17.09.2020 r. (aktualizacja: 07.12.2020 r.)</b>					

## Aneks G. Formularze wykorzystywane przy opracowaniu analizy klinicznej

### G.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 81.  
Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ( <i>ang. randomized controlled trial, RCT</i> ), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją ( <i>ang. pragmatic randomized controlled trial, pRCT</i> )
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ( <i>ang. clinical controlled trial, CCT</i> )
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pre/post-test <sup>a</sup>
	IVB	Seria przypadków – badanie post-test <sup>b</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

d) Badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

e) Badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

## G.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 82.

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

### Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

#### Szczegóły badania

Referencja

#### Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja

Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wyn k.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź ( T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT:</b> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</b> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
3.2. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</b> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u>
3.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</b> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</b> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</b> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</b> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>	

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?

I / PT / PN / N / BI

Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...

5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?

T / PT / PN / N / BI

5.3 ... wielu możliwych analiz danych?

T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu

Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

**OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia**

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

### G.3. Formularz do oceny wiarygodności badań RWD

Tabela 83.  
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1/NIE = 0
2. Czy badanie było wielośrodkowe?	
3. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
4. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
5. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
6. Czy badanie było prospektywne?	
7. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
8. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
9. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
<b>SUMA</b>	

### G.4. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR

#### G.4.1. Formularz AMSTAR II

Tabela 84.  
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <p><input type="checkbox"/> Populacja</p> <p><input type="checkbox"/> Interwencja</p> <p><input type="checkbox"/> Komparator</p> <p><input type="checkbox"/> Punkty końcowe</p> <p><b>Opcjonalnie (rekomendowane)</b></p> <p><input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b> W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze</li> <li><input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia</li> <li><input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego</li> </ul> <p><b>„Tak” jeśli:</b> Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz</li> <li><input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności</li> <li><input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań RCT</li> <li><input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań NRSI</li> <li><input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego)</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji)</li> </ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych</li> <li><input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne)</li> <li><input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu</li> <li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań</li> <li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu</li> </ul> <p><b>„Tak” jeśli dodatkowo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>



Pytanie	Odpowiedź
<p><b>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> opisano populację</li> <li><input type="checkbox"/> opisano interwencję</li> <li><input type="checkbox"/> opisano komparatory</li> <li><input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe</li> <li><input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie</li> </ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania</li> <li><input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p><b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny)</li> </ul> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa</li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI</li> </ul>
<p><b>NRSI</b></p> <p><b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań</li> </ul> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT</li> </ul>
<p><b>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>12. NRSI</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje)</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>13. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednio analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>14. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>15. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>16. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędów publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wiekość na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>17. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów</li> <li><input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

## G.4.2. Przykładowa ocena AMSTAR II

Tabela 85.  
Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II

Domena	Przykład 1
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenie od protokołu?	Częściowo TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK

Domena	Przykład 1
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	NIE
DOMENY KRYTYCZNE:	1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	3 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	<b>NISKA</b>

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przeгляд wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przeгляд umiarkowanej jakości:** >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; **przeгляд niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przeгляд krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych

# Aneks H. Formularze do ekstrakcji danych z badania

## H.1. Formularz do charakterystyki badan pierwotnych

<b>Akronim badania</b>		
<b>Kryteria włączenia</b>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
I-rzędowe PK	•	
Pozostałe PK	•	
<b>Charakterystyka populacji</b>		
<b>Cecha populacji</b>	<b>Interwencja</b>	<b>Komparator</b>
Liczba pacjentów		
Wiek w latach, średnia (SD)		
Odsetek mężczyzn [%]		
Nasilenie objawów chorobowych <sup>a</sup> [średnia (SD)]		
<b>Interwencja</b>		
Schemat badania		
Interwencja		
Kointerwencje		
Okres obserwacji [tyg]		
<b>Metodyka</b>		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT		
Randomizacja		
Ukrycie kodu alokacji		
Zaślepienie		
Testowana hipoteza wyjściowa		
Utrata z badania, n (%)		
Metody imputacji danych utraconych		
Metoda analizy wyników		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa		

## Akronim badania

Lokalizacja badania

Sponsor badania

a) W zależności od zastosowanej w badaniu skali oceny

**H.2. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych****Tabela 86.**  
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		Wartość p
		X	Y	

Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

**H.3. Formularz do oceny danych ciągłych****Tabela 87.**  
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Ob [tyg.]	X		Y		Wartość p
		N	Średnia ( $\pm$ SD/SE)	N	Średnia ( $\pm$ SD/SE)	

Wartość p dla porównania dwóch interwencji.