Bilastyna (Bellix®) w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, listopad 2024

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Konsultacje

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Zamawiający

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

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Aurovitas Pharma Polska Sp. z o. o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów 6

Streszczenie 8

1 Cel pracy 15

2 Metodyka 17

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych 17

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia 17

2.3 Strategia ekstrakcji danych 21

2.4 Ocena jakości informacji 22

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne) 22

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne) 23

3 Wyniki przeglądu systematycznego 25

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych 25

3.1.2 Badania efektywności praktycznej 32

3.1.3 Opracowania wtórne 34

3.2 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy 36

3.2.1 Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek 36

3.2.2 Pokrzywka 40

3.3 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych 50

3.3.1 Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek 50

3.3.2 Pokrzywka 52

3.4 Ocena jakości informacji 55

3.4.1 Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek 55

3.4.2 Pokrzywka 57

3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej 60

4 Analiza wyników badań pierwotnych 61

4.1 Skuteczność leczenia 61

4.1.2 Pokrzywka 68

4.2 Jakość życia 81

4.2.1 Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek 81

4.2.2 Pokrzywka 83

4.3 Profil bezpieczeństwa 86

4.3.1 Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek 86

4.3.2 Pokrzywka 89

5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa 98

5.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports 98

5.2 VigiAccess 99

6 Analiza wyników efektywności praktycznej 101
6.1 Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek 101
6.2 Pokrzywka 102
7 Dyskusja i ograniczenia 106
7.2 Zidentyfikowane ograniczenia 116
7.2.1 Ograniczenia analizy 116
7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych 117
7.3 Wyniki innych analiz 118
7.3.1 Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek 118
7.3.2 Pokrzywka 119
7.4 Siła dowodów 119
7.4.1 Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek 119
7.4.2 Pokrzywka 123
8 Wnioski 129
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych 131
Identyfikacja opracowań pierwotnych i wtórnych 131
Identyfikacja badań efektywności praktycznej 134
Aneks 2. Prace włączone do opracowania 136
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek 136
Badania pierwotne 136
Badania efektywności praktycznej 136
Opracowania wtórne 136
Pokrzywka 137
Badania pierwotne 137
Badania efektywności praktycznej 138
Opracowania wtórne 138
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania 139
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek 139
Badania pierwotne 139
Badania efektywności praktycznej 141
Opracowania wtórne 141
Pokrzywka 142
Badania pierwotne 142
Badania efektywności praktycznej 148
Opracowania wtórne 149
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych 151
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek 151
clinicaltrials.gov 151

clinicaltrialsregister.eu 152
Pokrzywka 153
clinicaltrials.gov 153
clinicaltrialsregister.eu 154
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych 155
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek 155
Pokrzywka 157
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych 163
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek 163
Pokrzywka 164
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania 166
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek 166
Pokrzywka 167
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania 170
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek 170
Pokrzywka 172
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań 181
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek 181
Pokrzywka 182
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego 186
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek 186
Badania z randomizacją 186
Badania bez randomizacji 187
Pokrzywka 187
Badania z randomizacją 187
Badania bez randomizacji 189
Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2 191
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek 191
Pokrzywka 196
Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych 203
Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne 204
Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych 207
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek 207
BIL vs DESLO 207
BIL vs LEVO 208
BIL vs RUPA 210
BIL vs CET 211

BIL vs LORA 214
Pokrzywka 215
BIL vs LEVO 215
BIL vs CET 228
BIL vs RUPA 230
BIL vs DESLO 235
BIL vs LORA 239
Aneks 16. Skale wykorzystywane w analizie 243
Skala VAS 243
Całkowity wynik oceny nasilenia objawów TSS 243
Ocena nasilenia objawów nosowych NSS/TNSS 243
Ocena nasilenia objawów niezwiązanych z nosem NNSS 244
Ogólna ocena kliniczna GCI 244
Refleksyjny całkowity wynik 6 symptomów rT6SS 244
Natychmiastowy całkowity wynik 6 symptomów iT6SS 245
Refleksyjny całkowity wynik 4 symptomów nosowych rT4NSS 245
Natychmiastowy całkowity wynik 4 symptomów nosowych iT4NSS 245
Refleksyjny całkowity wynik 2 symptomów ocznych rT2OSS 246
Natychmiastowy całkowity wynik 2 symptomów ocznych iT2OSS 246
Średni wynik całkowitego nasilenia objawów MTSS 246
Liczba bąbli 246
Rozmiar bąbli 247
Skala wpływu bąbli na sen SIWS 247
Skala stopnia zajęcia obszaru skóry SESI 247
Skala intensywności rumienia SIE 247
Nasilenie świądu PS 248
Skala aktywności pokrzywki UAS7 248
Dermatology Life Quality Index (DLQI) 249
Kwestionariusz oceny jakości życia chorych na alergiczny nieżyt nosa RQLQ 252
Kwestionariusz jakości życia u chorych z pokrzywką przewlekłą CU-Q2oL 252
Spis rysunków 254
Spis tabel 256
Bibliografia 266

Wykaz skrótów i akronimów

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. *Adverse Event*)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	Walijska agencja HTA (ang. *All Wales Medicines Strategy Group*)
b.d.	Brak danych
BIL	bilastyna
CADTH	Kandadyjska agencja HTA (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*)
CET	cetyryzyna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. *confidence interval*)
CU-Q2oL	Kwestionariusz jakości życia u chorych z pokrzywką przewlekłą (ang. *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*)
DESLO	desloratadyna
DLQI	Dermatologiczny Indeks Jakości Życia (ang. *Dermatology Life Quality Index*)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (*European Medicines Agency*)
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Niemiecka agencja HTA (ang. *Gemeinsamer Bundesausschuss*)
GCI	Globalne wrażenie kliniczne (ang. *global clinical impression*)
GMMMG	Greater Manchester Medicines Management Group
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Francuska agencja HTA (ang. *Haute Authorite de Sante*)
HR	Ryzyko względne (ang. *hazard ratio*)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
IQWIG	Niemiecka agencja HTA (ang. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
iT2OSS	Natychmiastowy całkowity wynik 2 symptomów ocznych (ang. *instantaneous total 2-ocular symptom score*)
iT4NSS	Natychmiastowy całkowity wynik 4 symptomów nosowych (ang. *instantaneous total 4-nasal symptom score*)
iT6SS	Natychmiastowy całkowity wynik 6 symptomów (ang. *instantaneous total 6-symptom score*)
ITT	Populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*)
LEVO	lewocetyryzyna
LORA	loratadyna
MedDRA	Międzynarodowy słownik terminologii medycznej (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*)
MHRA	Medicines & Healthcare products Regulatory Agency
mITT	zmodyfikowana populacja ITT (ang. *modifed intention to treat*)
MTSS	średni całkowity wynik oceny nasilenia objawów (ang. *Mean Total Symptom Score*)

MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	Nie dotyczy
n.r.	Nie raportowano
NCPE	Irlandzka agencja HTA (ang. *National Centre for Pharmacoeconomics*)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (ang. *National Institute for health and Care Excellence*)
NNTB	Liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*)
NNTH	Liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*)
OR	Iloraz szans (ang. *odds ratio*)
ORR	Odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*)
OS	Przeżycie ogólne (ang. *overall survival*)
p	istotność statystyczna
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. population, intervention, comparison, outcomes, study)
PLB	placebo
PS	Nasilenie świądu (ang. *pruritus score*)
QoL	Jakość życia (ang. *Quality of Life*)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*)
RD	Różnica ryzyka (ang. *risk difference*)
RQLQ	Kwestionariusz oceny jakości życia chorych na alergiczny nieżyt nosa (ang. *rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire*)
RR	Współczynnik ryzyka (ang. *risk ratio*)
rT2OSS	Refleksyjny całkowity wynik 2 symptomów ocznych (ang. *reflective total 2-ocular symptom score*)
rT4NSS	Refleksyjny całkowity wynik 4 symptomów nosowych (ang. *reflective total 4-nasal symptom score*)
rT6SS	Refleksyjny całkowity wynik 6 symptomów (ang. *reflective total 6-symptom score*)
RUPA	rupatadyna
SD	Odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
SESI	skala stopnia zajęcia obszaru skóry (ang. *Scale for Extent of Skin Area Involvement*)
SIE	skala intensywności rumienia (ang. *Scale for Intensity of Erythema*)
SMC	Szkocka agencja HTA (ang. *Scottish Medicines Consortium*)
SR	Przegląd systematyczny (ang. *systematic review*)
TNSS	Całkowity wynik objawów nosowych (ang. *Total Nasal Symptom Score*)
TOSS	Całkowity wynik symptomów ocznych (ang. *total ocular symptom score*)
TSS	Całkowity wynik oceny nasilenia objawów (ang. *Total Symptom Score*)
UAS7	Skala aktywności pokrzywki (ang. *Urticaria Activity Score*)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. *visual analogue scale*)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa bilastyny (Bellix®) w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE oraz The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register – data odcięcia: 14.11.202 .

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy pomocy narzędzia Cochrane RoB 2. Siłę dowodów oceniono zgodnie ze skalą GRADE. Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2, a badań nierandomizowanych - skalę NOS.

Statystyki porównawcze przedstawiono w zakresie analizy skuteczności, jakości życia i bezpieczeństwa. O ile było to możliwe, dane poddano syntezie ilościowej.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku bilastyna 6 badań klinicznych w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego):

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

oraz 12 badań klinicznych w leczeniu pokrzywki:

- Chen 2024 (bilastyna vs lewocetyryzyna),
- Podder 2020 (bilastyna vs lewocetyryzyna),
- Rajendran 2024 (bilastyna vs lewocetyryzyna),
- Shah 2022 (bilastyna vs lewocetyryzyna),
- Sinha 2023 B (bilastyna vs cetyryzyna),
- Zuberbier 2010 (bilastyna vs lewocetyryzyna vs placebo),
- Anuradha 2010 (loratadyna vs lewocetyryzyna),
- Dakhale 2014 (cetyryzyna vs rupatadyna),
- Monroe 2003 (desloratadyna vs placebo),
- Nettis 2004 (desloratadyna vs placebo),
- NCT01916967 (desloratadyna vs placebo),
- NCT00264303 (lewocetyryzyna vs desloratadyna).

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

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

Do analizy włączono również 3 opracowania wtórne: Phinyo 2021, Singh 2022, Snidvongs 2017 oraz 3 badania efektywności praktycznej: Inui 2019, Kumaran 2024, Shah 2020.

W leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego), porównanie przeprowadzono pod względem takich punktów końcowych, jak zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS), zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS), sedacja/senność oraz zdarzenia niepożądane.

W leczeniu pokrzywki, porównanie przeprowadzono pod względem takich punktów końcowych, jak zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS), zmiana w zakresie skali liczby bąbli, zmiana w zakresie skali intensywności rumienia, zmiana w zakresie nasilenia świądu, sedacja/senność oraz zdarzenia niepożądane.

Poniżej zestawiono wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Kolorem zielonym oznaczono wyniki na korzyść leczenia bilastyną, pogrubieniem – wyniki istotne statystycznie. W streszczeniu ograniczono się do prezentacji wyników o krytycznej lub wysokiej wadze punktów końcowych ocenionych w skali GRADE.

Wyniki z zakresu skuteczności leczenia (alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek)

W przypadku większości wyników z zakresu skuteczności leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla porównywanych technologii. W zakresie **zmiany wyniku objawów nosowych (NSS) dla porównania vs cetyryzyna** uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść cetyryzyny (jakość dowodów umiarkowana). Podsumowanie wyników (GRADE SoF) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1 Podsumowanie wyników skuteczności leczenia (GRADE SoF) - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek.

Porównanie	Liczba uczestników (liczba badań)	Wynik	Ocena jakości (GRADE)
Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS)			
BIL vs DESLO	475 (1 RCT)	Procentowa zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 14. dnia MD/WMD (95% CI), p: 0,60 (-106,67; 107,87), 0,9913	⨁⨁◯◯ (niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego i braku precyzji)
BIL vs CET	453 (1 RCT)	Zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 14 dnia MD/WMD (95% CI), p: 0,56 (-0,18; 1,30), 0,1393	⨁⨁⨁◯ (umiarkowana z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego)
Zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS)			
BIL vs DESLO	475 (1 RCT)	Procentowa zmiana od wartości wyjściowej do 14. dnia MD/WMD (95% CI), p: 3,60 (-103,95; 111,15), 0,9477	⨁⨁◯◯ (niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego i braku precyzji)

Porównanie	Liczba uczestników (liczba badań)	Wynik	Ocena jakości (GRADE)
BIL vs LEVO	160 (2 RCT)	Zmiana w zakresie TNSS od wartości wyjściowej do 14 dnia MD/WMD (95% CI): -0,48 (-1,18; 0,22), 0,180	⨁◯◯◯ (niska z powodu wysokiego ryzyka błędu systematycznego)
BIL vs RUPA	60 (1 RCT)	Zmiana w zakresie TNSS od wartości wyjściowej do 14 dnia MD/WMD (95% CI): -0,17 (-6,12; 5,78), 0,9555	⨁◯◯◯ (bardzo niska z powodu wysokiego ryzyka błędu systematycznego)
BIL vs CET	453 (1 RCT)	Zmiana w zakresie NSS od wartości wyjściowej do 14. dnia MD/WMD (95% CI), **p: 0,45 (0,01; 0,89), 0,0454**	⨁⨁⨁◯ (umiarkowana z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego)

95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval), WMD – ważona średnia różnica (ang. weighted mean difference)

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa (alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek)

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa wskazują na profil bezpieczeństwa leczenia, porównywalny z innymi substancjami stosowanymi aktualnie w analizowanym wskazaniu.

W zakresie **senności w 2. tygodniu leczenia dla porównania vs cetyryzyna** oraz **jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w 2. tygodniu leczenia dla porównania vs lewocetyryzyna** uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść bilastyny (jakość dowodów umiarkowana). Dla pozostałych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic względem technologii opcjonalnych. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 2 Podsumowanie wyników z zakresu bezpieczeństwa (GRADE SoF) - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek.

Porównanie	Liczba uczestników (liczba badań)	Wynik	Ocena jakości (GRADE)
Sedacja/senność			
BIL vs DESLO	475 (1 RCT)	Senność OR: 1,04 (0,41; 2,67), 0,9347; RD: 0,14 (-3,29; 3,58), 0,9347	⨁⨁◯◯ (niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego i braku precyzji)
BIL vs CET	886 (2 RCT)	Senność w 2. tygodniu leczenia **OR: 0,22 (0,07; 0,67), 0,0077** **RD: 5,69 (-9,51; -1,88), 0,0034** **17,56 NNTH (10,52; 53,22) NNTH** Senność w 4. tygodniu leczenia OR: 0,52 (0,22; 1,26), 0,1487 RD: 3,17 (-7,40; 1,05),0,1409	⨁⨁⨁◯ (umiarkowana z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego)
Jakiekolwiek AE			
BIL vs DESLO	475 (1 RCT)	Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane OR: 0,82 (0,55; 1,21), 0,3072; RD: -4,32 (-12,59; 3,95), 0,3060	⨁⨁⨁◯ (umiarkowana z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego)
BIL vs LEVO	886 (2 RCT)	Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane w 2. tygodniu leczenia **OR: 0,58 (0,39; 0,87), 0,0091;** **RD:-11,30 (-19,68; -2,91),0,0083;** **8,85 NNTH (5,08; 34,32) NNTH** *	⨁⨁⨁◯ (umiarkowana z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego)

95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat for an additional harmful outcome);* W drugim badaniu AE zostały rozpisane szczegółowo dla poszczególnych zdarzeń (patrz rozdział 4.3.1),

Jakość życia (alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek)

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

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

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

Wyniki z zakresu skuteczności leczenia (pokrzywka)

W przypadku **zmiany w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia dla porównania vs cetyryzyna** oraz **zmiany w zakresie skali liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia dla porównania vs cetyryzyna** uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść bilastyny (jakość dowodów niska).

W przypadku **zmiany w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia dla porównania vs lewocetyryzyna** uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść lewocetyryzyny (jakość dowodów niska).

Dla pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic względem technologii opcjonalnych. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 3 Podsumowanie wyników skuteczności leczenia (GRADE SoF) - pokrzywka.

Porównanie	Liczba uczestników (liczba badań)	Wynik	Ocena jakości (GRADE)
Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS)			
BIL vs LEVO	614 (2 RCT)	Zmiana w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 4. Tygodnia RD lub ciągłe (95% CI): **0,44 (0,08; 0,79)**	⊕⊕◯◯ (niska z powodu wysokiego ryzyka błędu systematycznego)
BIL vs CET	63 (1 RCT)	Zmiana w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. Tygodnia MD/WMD (95% CI): **-0,53 (-1,00; -0,06), 0,0323**	⊕⊕◯◯ (niska z powodu wysokiego ryzyka błędu systematycznego)
BIL vs LORA	665 (3 RCT)	Zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia RD lub ciągłe (95% CI):-0,25 (-0,78; 0,28)	◯◯◯◯ (bardzo niska z powodu wysokiego ryzyka błędu systematycznego oraz braku porównania head to head)
BIL vs RUPA	127 (2 RCT)	Zmiana w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia RD lub ciągłe (95% CI): 0,67 (-0,33; 1,67)	◯◯◯◯ (bardzo niska z powodu wysokiego ryzyka błędu systematycznego oraz braku porównania head to head)
Zmiana w zakresie skali liczby bąbli			
BIL vs CET	63 (1 RCT)	Zmiana w zakresie skali liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. Tygodnia MD/WMD (95% CI), p: **-0,32 (-0,59; -0,05), 0,0244**	⊕⊕◯◯ (niska z powodu wysokiego ryzyka błędu systematycznego)

Porównanie	Liczba uczestników (liczba badań)	Wynik	Ocena jakości (GRADE)
BIL vs RUPA	127 (2 RCT)	Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia RD lub ciągłe (95% CI): 0,34 (-0,36; 1,04)	⨁◯◯◯ (bardzo niska z powodu wysokiego ryzyka błędu systematycznego oraz braku porównania head to head)
BIL vs DESLO	385 (2 RCT)	Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 4. tygodnia RD lub ciągłe (95% CI): 0,63 (-0,35; 1,61)	⨁⨁◯◯ (niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego oraz braku porównania head to head)
Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia			
BIL vs CET	63 (1 RCT)	Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia (SIE) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia MD/WMD (95% CI), p:-0,21 (-0,48; 0,06), 0,1385	⨁⨁◯◯ (niska z powodu wysokiego ryzyka błędu systematycznego)
BIL vs RUPA	127 (2 RCT)	Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia (SIE) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia RD lub ciągłe (95% CI): 0,39 (-0,26; 1,04)	⨁◯◯◯ (bardzo niska z powodu wysokiego ryzyka błędu systematycznego oraz braku porównania head to head)
Zmiana w zakresie nasilenia świądu			
BIL vs DESLO	738 (3 RCT)	Zmiana w zakresie nasilenia świądu od wartości wyjściowej do 4. tygodnia RD lub ciągłe (95% CI): 0,01 (-0,78; 0,80)	⨁◯◯◯ (bardzo niska z powodu wysokiego ryzyka błędu systematycznego oraz braku porównania head to head)

95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); WMD – ważona średnia różnica (ang. weighted mean difference); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference);

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa (pokrzywka)

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa wskazały na profil bezpieczeństwa leczenia porównywalny z innymi substancjami stosowanymi aktualnie w analizowanym wskazaniu.

W zakresie **sedacji dla porównania vs cetyryzyna, senności w 6. tygodniu leczenia dla porównania vs lewocetyryzyna oraz jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych dla porównania vs cetyryzyna** uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść bilastyny (jakość dowodów niska). Dla pozostałych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic względem technologii opcjonalnych. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 4 Podsumowanie wyników z zakresu bezpieczeństwa (GRADE SoF) - pokrzywka.

Porównanie	Liczba uczestników (liczba badań)	Wynik	Ocena jakości (GRADE)
Sedacja/senność			
BIL vs CET	63 (1 RCT)	Sedacja **OR: 0,19 (0,04; 0,99), 0,0486** **RD: 0,20 (-0,37; -0,02), 0,029** **5,11 NNTH (2,70; 49,56) NNTH**	⨁⨁◯◯ (niska z powodu wysokiego ryzyka błędu systematycznego)
BIL vs LEVO	821 (4 RCT)	Senność w 4. tygodniu leczenia RD lub ciągłe (95% CI):-0,01 (-0,04; 0,02)	⨁⨁◯◯ (niska z powodu wysokiego ryzyka błędu systematycznego)
		Senność w 24. tygodniu leczenia OR: 2,16 (0,70; 6,65), 0,1811 RD: 0,07 (-0,03; 0,16), 0,171	
		Senność w 6. tygodniu leczenia **OR: 0,09 (0,02; 0,32), 0,0003** **RD: 0,50 (-0,72; -0,28), 0,000** **2,00 NNTH (1,39; 3,53) NNTH**	
BIL vs LORA	666 (3 RCT)	Senność OR (95% CI): 1,30 (0,17; 9,90)	⨁◯◯◯

Porównanie	Liczba uczestników (liczba badań)	Wynik	Ocena jakości (GRADE)
			(bardzo niska z powodu wysokiego ryzyka błędu systematycznego oraz braku porównania head to head)
BIL vs DESLO	1841 (3 RCT)	Senność OR (95% CI): 1,87 (0,78; 4,49)	⨁◯◯◯ (bardzo niska z powodu wysokiego ryzyka błędu systematycznego oraz braku porównania head to head)
BIL vs RUPA	127 (2 RCT)	Senność OR (95% CI): 0,48 (0,06; 3,74)	⨁◯◯◯ (bardzo niska z powodu wysokiego ryzyka błędu systematycznego oraz braku porównania head to head)
Jakiekolwiek AE			
BIL vs CET	63 (1 RCT)	Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane **OR: 0,20 (0,06; 0,70), 0,0122** **RD: 0,29 (-0,50; -0,09), 0,006** **3,40 NNTH (1,99; 11,59) NNTH**	⨁⨁◯◯ (niska z powodu wysokiego ryzyka błędu systematycznego)
BIL vs LEVO	763 (3 RCT)	Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane w 4. tygodniu leczenia RD lub ciągłe (95% CI):-0,02 (-0,10; 0,05) Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane w 24. tygodniu leczenia OR: 1,18 (0,53; 2,64), 0,6828 RD: 0,03 (-0,10; 0,16), 0,682	⨁⨁◯◯ (niska z powodu wysokiego ryzyka błędu systematycznego)
BIL vs LORA	666 (3 RCT)	Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane OR (95% CI): 0,51 (0,11; 2,51)	⨁◯◯◯ (bardzo niska z powodu wysokiego ryzyka błędu systematycznego oraz braku porównania head to head)
BIL vs DESLO	512 (2 RCT)	Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane OR (95% CI): 0,78 (0,33; 1,82)	⨁⨁◯◯ (niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego oraz braku porównania head to head)
BIL vs RUPA	127 (2 RCT)	Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane OR (95% CI): 0,47 (0,09; 2,44)	⨁◯◯◯ (bardzo niska z powodu wysokiego ryzyka błędu systematycznego oraz braku porównania head to head)

95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference)

Jakość życia (pokrzywka)

W przypadku zmiany w zakresie poprawy jakości życia u pacjentów **z pokrzywką** ocenianej dla niżej wymienionych porównań **wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami leczenia na korzyść terapii bilastyną:**

- Bilastyna vs lewocetyryzyna: ocena wpływu leczenia na zaburzenia snu w 4. tygodniu leczenia w grupie pacjentów nie doświadczających zaburzeń (zmetaanalizowane wyniki z badań Chen 2024 i Zuberbier 2010);
- Bilastyna vs lewocetyryzyna: ocena wpływu leczenia na zaburzenia snu w 2. tygodniu leczenia w grupie pacjentów nie doświadczających zaburzeń (wyniki z badania Chen 2024).

W przypadku zmiany w zakresie poprawy jakości życia u pacjentów **z pokrzywką** ocenianej dla niżej wymienionych porównań **wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami leczenia na korzyść terapii opcjonalnej:**

- Bilastyna vs lewocetyryzyna: ocena wpływu leczenia na zaburzenia snu w 2. tygodniu leczenia w grupie doświadczającej zaburzeń w stopniu umiarkowanym (wyniki z badania Chen 2024).

W przypadku zmiany w zakresie poprawy jakości życia u pacjentów **z pokrzywką** ocenianej dla niżej wymienionych porównań **nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupami leczenia:**

- Bilastyna vs lewocetyryzyna: ocena zmianyw zakresie Dermatology Life Quality Index (DLQI) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia (zmetaanalizowane wyniki z badań Chen 2024 i Zuberbier 2010);
- Bilastyna vs lewocetyryzyna: ocena zmiany w zakresie dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS) od wartości wyjściowej do 2. Tygodnia (zmetaanalizowane wyniki z badań Podder 2020, Zuberbier 2010 oraz Shah 2022);
- Bilastyna vs lewocetyryzyna: ocena wpływu leczenia na zaburzenia snu w 4. tygodniu leczenia w grupach doświadczających zaburzeń w pewnym, umiarkowanym, dużym oraz bardzo dużym stopniu (zmetaanalizowane wyniki z badań Chen 2024 i Zuberbier 2010);
- Bilastyna vs lewocetyryzyna: ocena wpływu leczenia na zaburzenia snu w 2. tygodniu leczenia w grupach doświadczających zaburzeń w pewnym dużym oraz bardzo dużym stopniu (wyniki z badania Chen 2024).

Wyniki innych analiz

Korzyści z zastosowania bilastyny wynikają także z analizy zidentyfikowanych opracowań wtórnych, tj. zarówno z przeglądu Singh 2022 dotyczącego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, jak i z opracowań Phinyo 2021 i Snidvongs 2017 dotyczących pokrzywki.

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

W opracowaniach Phinyo 2021 i Snidvongs 2017 wykazano wyższość bilastyny względem placebo w przypadku TSS i świądu u pacjentów z pokrzywką. Akceptowalność wszystkich leków przeciwhistaminowych nie była gorsza od placebo, a także nie było między nimi istotnych różnic. Działanie uspokajające obserwowane u osób przyjmujących lewocetyryzynę jest porównywalne do działania innych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji, w tym bilastyny.

Wnioski

Analiza wyników badań włączonych do niniejszej analizy wykazała przewagę terapii bilastyną względem uwzględnionych technologii opcjonalnych w zakresie części najbardziej istotnych klinicznie punktów końcowych (tj. o krytycznej lub wysokiej wadze punktów końcowych ocenionych w skali GRADE) z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Dla większości punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic względem technologii opcjonalnych.

W kontekście powyższych wyników zastosowanie bilastyny stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek oraz pacjentów z pokrzywką.

Wyniki niniejszej analizy są również zgodne z wnioskami płynącymi z innych analiz, w tym zidentyfikowanych opracowań wtórnych wykazujących, że bilastyna charakteryzuje się korzystnym wpływem na łagodzenie objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek oraz pokrzywki.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania bilastyny (Bellix®) w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki.

Zamieszczony w Tab. 5 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Bellix].

Tab. 5. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej) z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowym i całorocznym)
Interwencja (I)	Bilastyna (Bellix®)
Komparatory (C)	Substancje czynne z grupy 207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne, tj. cetyryzyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i rupatadyna
Efekty zdrowotne (O)	W zakresie skuteczności: • zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS); • zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS); W zakresie bezpieczeństwa: • sedacja/senność; • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku — badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: • jakiekolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Tab. 6. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS - pokrzywka.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej) z pokrzywką
Interwencja (I)	Bilastyna (Bellix®)
Komparatory (C)	Substancje czynne z grupy 207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne, tj. cetyryzyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i rupatadyna
Efekty zdrowotne (O)	W zakresie skuteczności: • zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS); • zmiana w zakresie skali liczby bąbli; • zmiana w zakresie skali intensywności rumienia; • zmiana w zakresie nasilenia świądu;

	W zakresie bezpieczeństwa: • sedacja/senność; • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku — badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: • jakiekolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych: http://www.clinicaltrials.gov oraz https://www.clinicaltrialsregister.eu,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 10.10.2024.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([redacted]). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 7, Tab. 8, Tab. 9, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej we wskazaniu alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek oraz w Tab. 10, Tab. 11, Tab. 12 odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej we wskazaniu pokrzywka.

Tab. 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek.

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

Tab. 8. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 9. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych	
Interwencja		
Komparatory	Dowolne	Nie ograniczano przeszukiwania ze względu na komparator
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych	
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data, real world evidence*): • prospektywne • retrospektywne • obserwacyjne • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów)	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace poglądowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym - pokrzywka.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej) z pokrzywką.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach. Pacjenci bezobjawowi.
Interwencja	Bilastyna (Bellix®)	Leczenie inne niż bilastyna (Bellix®)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	Substancje czynne z grupy 207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne, tj. cetyryzyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i rupatadyna	Leczenie inne niż zdefiniowane komparatory.
Punkty końcowe	W zakresie skuteczności: • zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS); • zmiana w zakresie skali liczby bąbli; • zmiana w zakresie skali intensywności rumienia; • zmiana w zakresie nasilenia świądu; W zakresie bezpieczeństwa: • sedacja/senność; • zdarzenia niepożądane.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Analizy *post hoc* badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania poglądowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań. włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy *post hoc* badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

Tab. 11. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym - pokrzywka.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase.	Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 12. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym - pokrzywka.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych	
Interwencja		
Komparatory	Dowolne	Nie ograniczano przeszukiwania ze względu na komparator
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych	
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data, real world evidence*): • prospektywne • retrospektywne • obserwacyjne • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów)	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace poglądowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania ([redacted]) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania ([redacted]) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w Aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełnotekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełnotekstowej, w przypadku poszukiwania wyników dla

* http://www.clinicaltrials.gov oraz https://www.clinicaltrialsregister.eu

subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji) lub w przypadku przedstawienia nowszych wyników względem publikacji pełnotekstowej.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwiał przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,[†]
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień, w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych m.in. problem surogatów).

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategorycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości *p* (*Chi-Square Mantel-Haenszel*) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej

[†] Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane – wykorzystano aktualne narzędzie służące do oceny ryzyka błędu systematycznego – RoB 2 (ang. *risk of bias*) zaprezentowane w Cochrane Handbook v 6.3 [Cochrane Handbook v 6.3], badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

różnicy (WMD - ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości *p*.

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effect model*).

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.4.1 oraz arkusza Excel 365.

W przypadkach porównań, w których nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

Wyniki różnicy ryzyka (RD) przedstawiano zawsze jako punkty procentowe (p.p.). W związku faktem, iż program RevMan przedstawia różnicę ryzyka w postaci ułamków, w przypadku metaanaliz wyniki takie zamieniono na punkty procentowe, przy czym uzyskane w ten sposób wartości, ze względu na dokładność programu RevMan, przedstawione są z dokładnością do liczb całkowitych (tj. nie ma ułamkowych części procentów). Wyróżnia to wyniki metaanaliz spośród innych wartości, przedstawionych z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku.

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

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości *p* (*Chi-Square Mantel-Haenszel*) oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie.

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effect model*). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości *p*.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.4.1 oraz arkusza Excel 365.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio bezpieczeństwo interwencji z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio bezpieczeństwo leczenia przy użyciu metody Buchera. W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający

przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii leku bilastyna z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([redacted]). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie https://clinicaltrials.gov, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1, Rys. 2 i Rys. 3.

3.1.1.1 Przegląd dla bilastyny

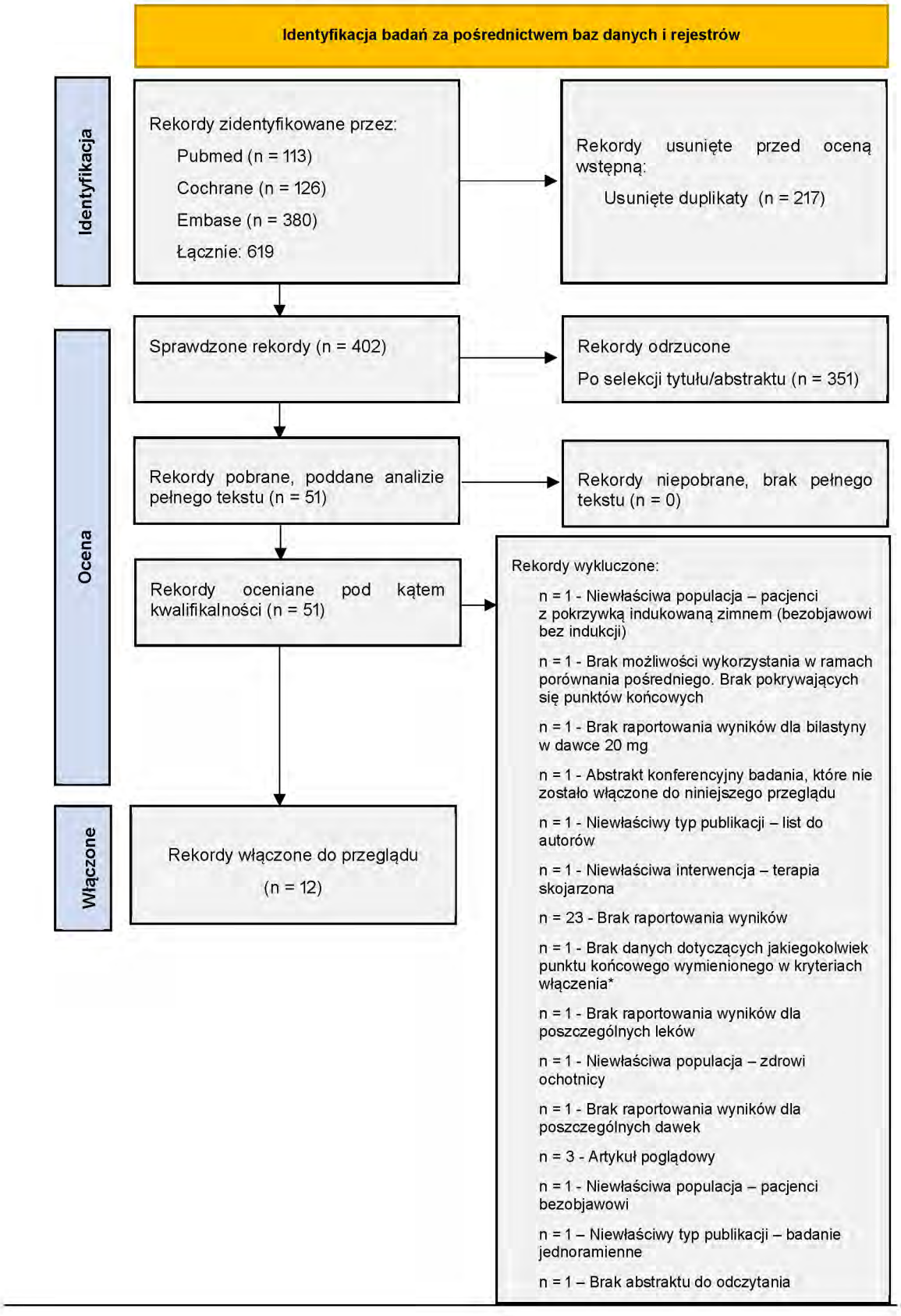
W toku przeszukiwań baz danych 619 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 51 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 12 prac.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa bilastyny włączono:

- we wskazaniu alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek:
    - Bachert 2009,
    - Grace 2021,
    - Kuna 2009,
    - Locks 2017,
    - Sastre 2012,
    - Vanitha 2021,
- we wskazaniu pokrzywka:
    - Chen 2024,
    - Podder 2020,

- Rajendran 2024,
- Shah 2022,
- Sinha 2023 B,
- Zuberbier 2010.

Rys. 1 Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA.



3.1.1.2 Przegląd dla rupatadyny i loratadyny

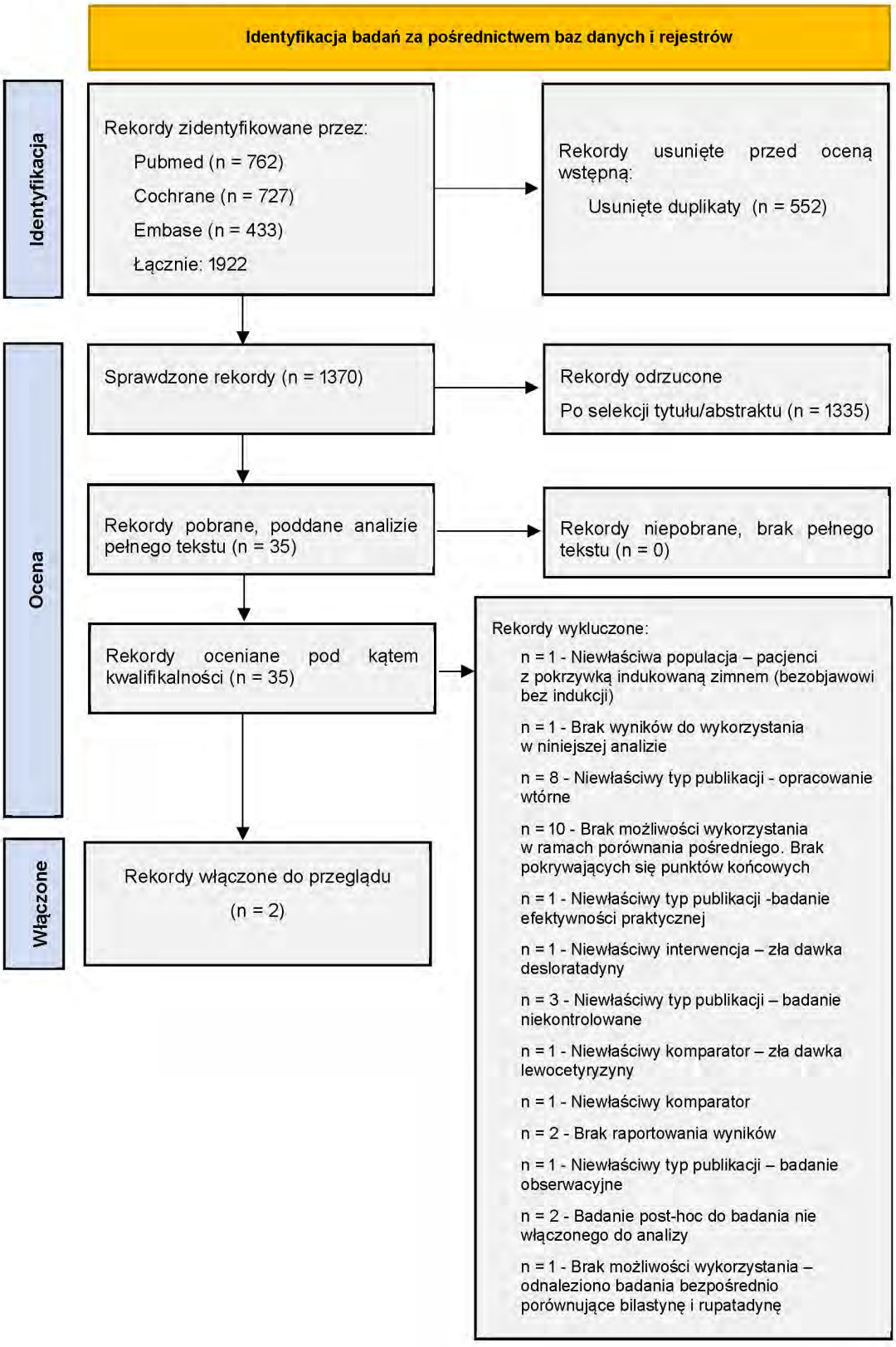
W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania porównującego bezpośrednio bilastynę z loratadyną oraz bilastynę z rupatadyną w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu pokrzywki i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego), które spełniłoby kryteria włączenia do niniejszej analizy. Odnaleziono jedynie 1 opracowanie pierwotne dotyczące porównania bezpośredniego bilastyny i loratadyny w zakresie jakości życia (Locks 2017). W związku z brakiem danych należało przeprowadzić oddzielny przegląd dla rupatadyny oraz loratadyny.

W toku przeszukiwań baz danych 1 922 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 35 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 2 prace.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa loratadyny i rupatadyny w leczeniu pokrzywki włączono:

- Anuradha 2010,
- Dakhale 2014.

Rys. 2 Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) — diagram PRISMA.



3.1.1.3 Przegląd dla desloratadyny

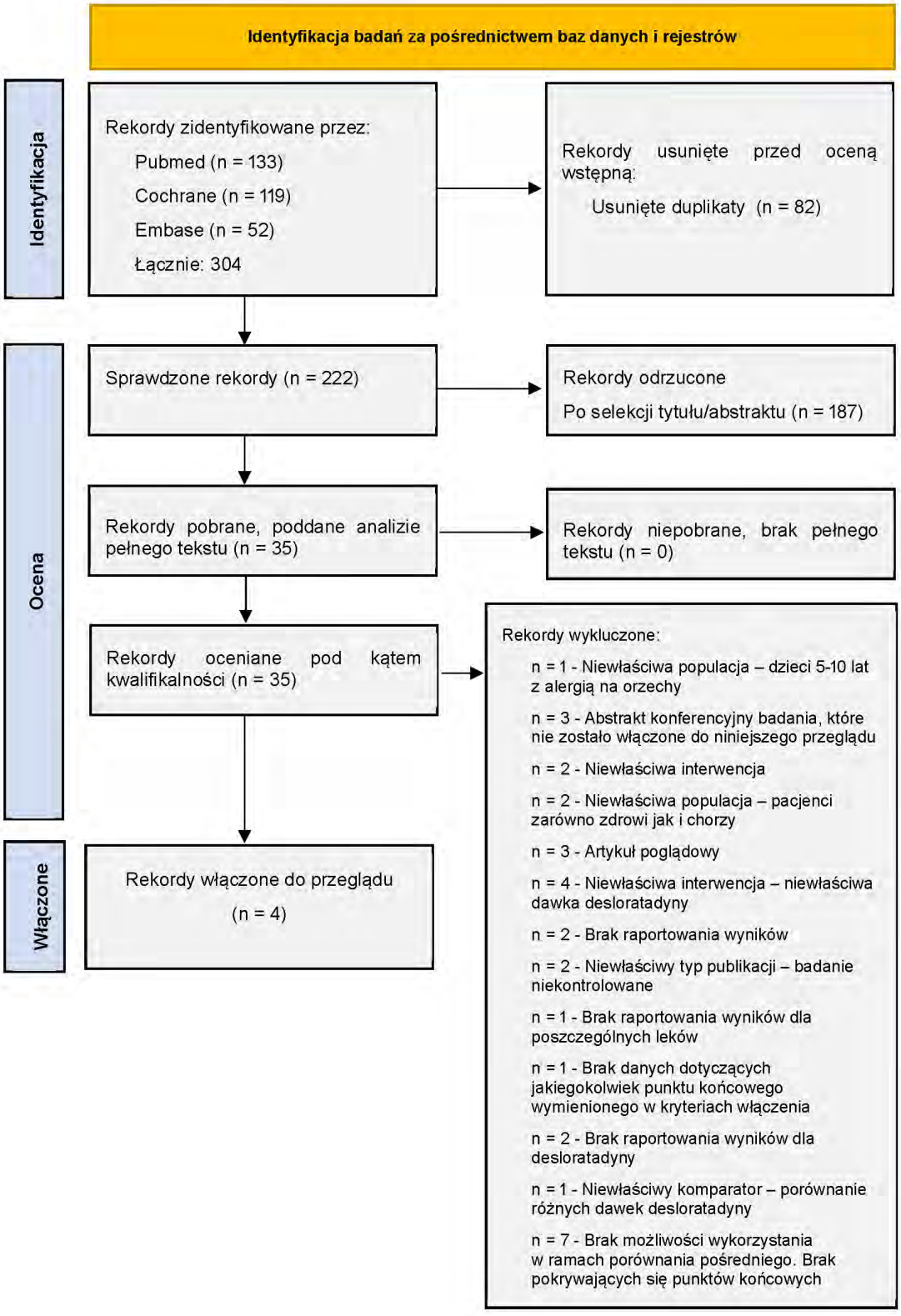
W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania porównującego bezpośrednio bilastynę z desloratadyną w leczeniu pokrzywki, które spełniłoby kryteria włączenia do niniejszej analizy, w związku z czym należało przeprowadzić oddzielny przegląd dla desloratadyny.

W toku przeszukiwań baz danych 304 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 36 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 2 prace oraz 2 badania NCT.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa desloratadyny w leczeniu pokrzywki włączono:

- Monroe 2003,
- Nettis 2004,
- NCT00264303,
- NCT01916967.

Rys. 3 Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) — diagram PRISMA.



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([redacted]). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 335 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 22 pełne teksty zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Zidentyfikowano 3 prace (w formie pełnych tekstów publikacji), spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.

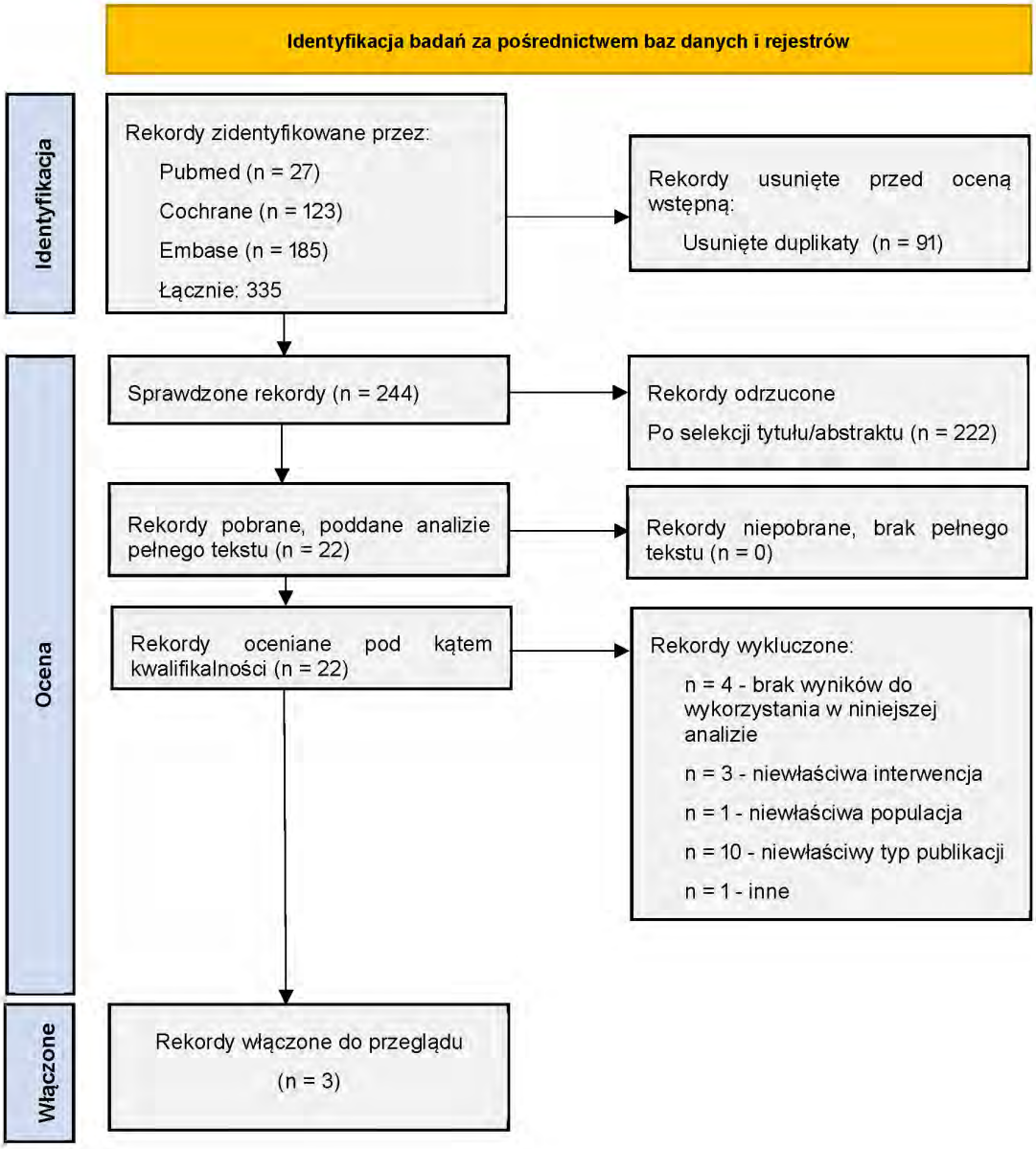
Podsumowując, do analizy efektywności praktycznej bilastyny włączono:

- Inui 2019,
- Kumaran 2024,
- Shah 2020.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 4.

Rys. 4 Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA.



3.1.3 Opracowania wtórne

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([redacted]). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 2 845 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 23 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 3 przeglądy, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.

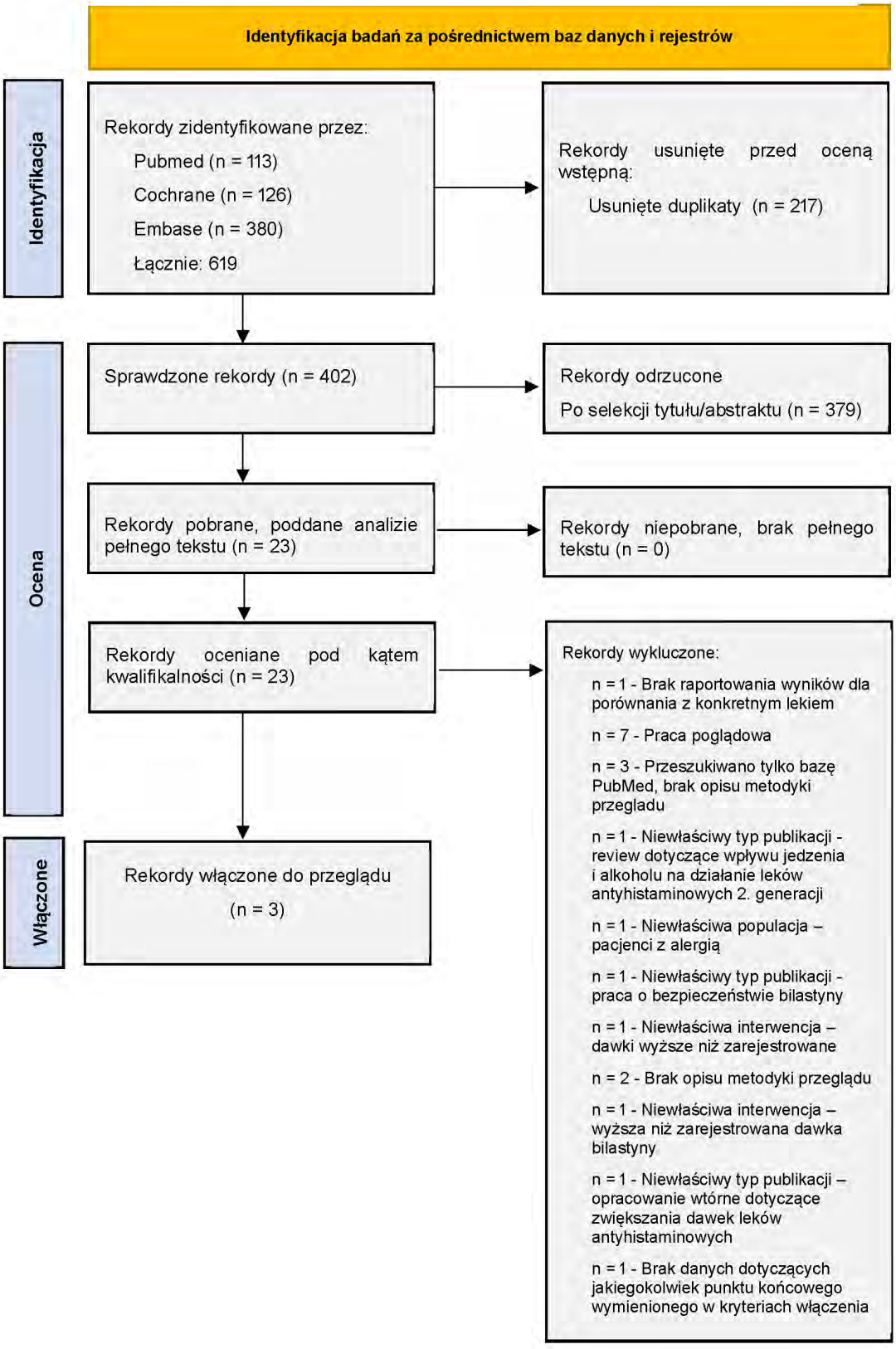
Podsumowując, do przeglądu opracowań wtórnych włączono:

- Phinyo 2021,
- Singh 2022,
- Snidvongs 2017.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 5.

Rys. 5 Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) — diagram PRISMA.



3.2 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

3.2.1 Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

Do analizy włączono 6 kontrolowanych badań klinicznych dotyczących alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 13 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 13. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy (alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania: Bachert 2009 **Źródło finansowania:** Badanie finansowane FAES FARMA S.A.	**Badanie:** Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo **Interwencja:** Bilastyna 20 mg **Komparator:** Desloratadyna 5 mg; Placebo **Czas obserwacji:** 2 tygodnie **Hipoteza:** Superiority	**Kryteria włączenia:** • Pacjenci płci męskiej i żeńskiej w wieku 12-70 lat. • Udokumentowana historia sezonowego alergicznego nieżytu nosa (SAR) przez co najmniej 2 lata. • Pozytywny test skórny (bąbel ≥ 3 mm większy niż kontrola rozcieńczenia) na przynajmniej jeden alergen sezonowy specyficzny dla ich lokalizacji geograficznej, w tym: ○ Różne pyłki traw (Bermuda, Żyto, Słodka trawa, Niebieska trawa, Żyto wieczne, Trawa Timothy) ○ Pyłki drzew (brzoza, cyprys, dąb, oliwka, platan, buk, olcha, orzech laskowy, jesion biały, wierzba). • Pacjenci z pozytywnym testem skórnym na alergeny całoroczne (w tym roztocza kurzu domowego, pleśnie, koty, psy, świnki morskie i króliki), ale bez objawów całorocznego alergicznego nieżytu nosa (PAR). • Minimalny wynik objawów nosowych (NSS) wynoszący co najmniej 36, uzyskany jako suma sześciu ocen w ciągu ostatnich 3 dni okresu przesiewowego. • Pacjenci zasadniczo wolni od leków w momencie włączenia do badania. **Kryteria wykluczenia:** • Pacjenci z nadwrażliwością na H1 antihistaminy lub benzimidazole. • Pacjenci przyjmujący: ○ H1 lub H2 antihistaminy w ciągu 3 dni do 6 tygodni. ○ Systemowe lub donosowe kortykosteroidy w ciągu 4 tygodni. ○ Donosowe i systemowe dekongestanty w ciągu 3 dni przed randomizacją. • Pacjenci, którzy otrzymywali immunoterapię (z wyjątkiem stabilnej dawki w ciągu ostatniego miesiąca i bez podawania w ciągu 24 godzin przed wizytą). • Pacjenci przyjmujący leki działające na ośrodkowy układ nerwowy (w tym antydepresanty, sedatywy, leki przeciwlękowe, nasenne, opioidy, neuroleptyki) w dowolnym czasie. • Pacjenci, którzy przeszli operację nosa w ciągu ostatnich 6 miesięcy.	**Pierwszorzędowy:** Całkowity wynik oceny nasilenia objawów (TSS) **Pozostałe:** Ocena nasilenia objawów nosowych (NSS); Ocena nasilenia objawów niezwiązanych z nosem (NNSS); Globalne wrażenie kliniczne badacza; Dyskomfort z powodu nieżytu nosa; Jakość życia (QOL)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		• Osoby z polipami nosa, istotną deformacją przegrody nosowej, ostrym lub przewlekłym zapaleniem zatok. • Pacjenci z jakąkolwiek istotną chorobą kliniczną (sercowo-naczyniową, neurologiczną, wątrobową, nerkową lub nowotworową). • Historia nadużywania alkoholu. • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią. **Liczba pacjentów:** N= 721 (ITT) Interwencja: n=233 Desloratadyna: n=242 Placebo: n=245	
Akronim badania: Grace 2021 **Źródło finansowania:** Brak finansowania badania.	**Badanie:** Prospektywne, randomizowane, otwarte **Interwencja:** Bilastyna 20 mg **Komparator:** Lewocetyryzyna 5 mg; Rupatadyna 10 mg **Czas obserwacji:** 2 tygodnie **Hipoteza:** B.d.	**Kryteria włączenia:** • Zakres wieku: 18-55 lat. • Pacjenci płci męskiej i żeńskiej. • U pacjenta zdiagnozowano AR. • Pacjenci z objawami klinicznymi trwającymi co najmniej 1 miesiąc lub dłużej. • Pacjenci gotowi wyrazić świadomą zgodę. **Kryteria wykluczenia:** • >50 lat i poniżej 18 lat. • Pacjenci z innymi chorobami układowymi (niewydolność serca, wątroby, nerek itp.). • Pacjenci z historią fizycznych objawów patologii nosa. • Pacjenci z historią znanej alergii na badany lek. • Pacjenci z ciężkim upośledzeniem odporności. • Pacjenci przyjmujący leki jednocześnie (makrolidy, leki przeciwgrzybicze i sterydy), kobiety w ciąży i karmiące piersią. • Pacjenci nieprzestrzegający zaleceń. **Liczba pacjentów:** N= 90 (ITT) Interwencja: n=30 Lewocetyryzyna: n=30 Rupatadyna: n=30	**Wszystkie:** Zmiana w zakresie AEC; Zmiana w zakresie TNSS
Akronim badania: Kuna 2009 **Źródło finansowania:** Badanie finansowane FAES FARMA S.A.	**Badanie:** Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo **Interwencja:** Bilastyna 20 mg **Komparator:** Cetyryzyna 10 mg; Placebo **Czas obserwacji:** 2 tygodnie **Hipoteza:** Superiority	**Kryteria włączenia:** • Mężczyźni i kobiety w wieku 12-70 lat. • Udokumentowana historia kliniczna SAR spowodowanego specyficznymi alergenami pyłkowymi (w tym trawa Bermuda, żyto, trawa słodka, trawa niebieska, żyto wieczne, trawa Timothy, brzoza, cyprys, dąb, oliwka, platan, buk, olcha, orzech laskowy, jesion biały i wierzba) przez co najmniej 2 lata. • Pozytywny wynik testu skórnego (SPT) lub pozytywny wynik testu na swoiste IgE (RAST) dla co najmniej jednego sezonowego alergenu w ciągu ostatniego roku. • Umiarkowany do umiarkowanie ciężkiego wynik NSS wynoszący co najmniej 36 na 72 w ciągu ostatnich 3 dni okresu przesiewowego. • Natychmiastowy NSS wynoszący co najmniej 6 na 12 w dniu randomizacji. • Pozytywny wynik testu skórnego na alergeny perenne (w tym roztocza kurzu domowego, pleśnie, koty, psy, świnki morskie i króliki) bez historii PAR. **Kryteria wykluczenia:** • Polipy nosa lub skrzywienie przegrody nosowej.	**Pierwszorzędowy:** Całkowity wynik oceny nasilenia objawów (TSS) **Pozostałe:** Ocena nasilenia objawów nosowych (NSS); Ocena nasilenia objawów niezwiązanych z nosem (NNSS); Globalne wrażenie kliniczne badacza; Dyskomfort z powodu nieżytu nosa; Jakość życia (QOL)

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

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

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

b.d. – brak danych

3.2.2 Pokrzywka

Do analizy włączono 16 kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących pokrzywki, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 14 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 14. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy (pokrzywka).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania: Chen 2024 **Źródło finansowania:** Badanie sponsorowane przez firmę Menarini China.	**Badanie:** Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, fazy III **Interwencja:** Bilastyna 20 mg **Komparator:** Lewocetyryzyna 5 mg **Czas obserwacji:** 4 tygodnie	**Kryteria włączenia:** • 18-65 lat. • Wywiad kliniczny dotyczący przewlekłej idiopatycznej pokrzywki trwający co najmniej 6 tygodni przed badaniem przesiewowym, charakteryzujący się rumieniowymi bąblami skórnymi z towarzyszącym świądem, występujący regularnie, co najmniej dwa razy w tygodniu.	**Pierwszorzędowy:** Całkowity wynik oceny nasilenia objawów (TSS) **Pozostałe:** Wynik poszczególnych domen TSS; UCS; Globalne wrażenie kliniczne (GCI) badacza; Jakość życia (QoL);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Hipoteza: Non-inferiority	• Co najmniej 3 dni (z rzędu lub nie) z co najmniej dwoma z trzech objawów (umiarkowany świąd, liczba bąbli >10 i maksymalny rozmiar bąbli >1,5 cm) oceniane przez uczestników i badaczy. • Osoby badane, które wyraziły chęć uczestnictwa w wymaganych wizytach zaplanowanych w protokole i wypełniania dostarczonych dzienników. **Kryteria wykluczenia:** • Inne choroby skóry lub choroby autoimmunologiczne, które mogą mieć wpływ na ocenę przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. • Niekontrolowane choroby narządów wewnętrznych. • Osoby, które stosowały wymienione leki bez wymaganego okresu wypłukiwania, jak podano poniżej. Okresy wypłukiwania przed szacowaną datą randomizacji (dzień 0) były następujące: ○ Miejscowe glikokortykosteroidy: 2 tygodnie; ogólnoustrojowe glikokortykosteroidy: 4 tygodnie; wolno uwalniające glikokortykosteroidy: 3 miesiące. ○ Leki przeciwhistaminowe: loratadyna i desloratadyna (3 dni), ketotifen (1 tydzień), inne ogólnoustrojowe leki przeciwhistaminowe (1 tydzień). ○ Leki przeciwleukotrienowe: 2 tygodnie. ○ Antybiotyki makrolidowe: 3 dni; ogólnoustrojowe leki przeciwgrzybicze imidazolowe: 5 dni. ○ Leki przeciwcholinergiczne: 3 dni. ○ Leki o działaniu przeciwhistaminowym lub uspokajającym lub leki niewymienione na liście: okres bez tych konkretnych leków może zostać omówiony przez badacza i doradcę medycznego w każdym indywidualnym przypadku. ○ Leki biologiczne (takie jak omalizumab): 6 miesięcy. ○ Leki immunosupresyjne (takie jak cyklosporyna, tripterygium, metotreksat itp.): 1 miesiąc. ○ Immunomodulator: 1 miesiąc. ○ Tradycyjna medycyna chińska stosowana w leczeniu pokrzywki (taka jak glicyryzyna): 1 miesiąc. • Nieprawidłowy elektrokardiogram o znaczeniu klinicznym. • Osoby z zespołem długiego QT (zdefiniowanym jako QTc >450 ms u mężczyzn lub QTc >470 ms u kobiet). • Choroby, które badacze uznali za upośledzające funkcje odpornościowe pacjenta lub nieodpowiednie do udziału w badaniu.	Jakość snu; Zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		• Przewlekłe choroby przewodu pokarmowego (np. przewlekłe choroby biegunkowe, wady wrodzone, operacje przewodu pokarmowego itp.), które mogą mieć wpływ na leczenie doustne. • Epilepsja w wywiadzie lub aktywna, ciężkie upośledzenie neurologiczne, atak choroby naczyń mózgowych lub choroby niedokrwienne. • Osoby, które muszą przyjmować zabronione leki towarzyszące zgodnie ze specyfikacją protokołu. • Osoby z nadwrażliwością na lewocetyryzynę, bilastynę lub benzimidazol lub jego składniki. • Z historią uzależnienia od narkotyków lub nadużywania alkoholu w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania. • Osoby, które będą obsługiwać ciężki sprzęt lub będą musiały prowadzić pojazdy mechaniczne jako istotną część swojego zawodu. • Osoby badane to personel ośrodka badawczego bezpośrednio związany z tym badaniem; i/lub ich najbliższe rodziny. • Picie lub spożywanie grejpfrutów, granatów, soku grejpfrutowego lub produktów zawierających grejpfruty w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia przyjmowania leku badanego oraz w trakcie badania przesiewowego, bez złożenia obietnicy niepicia w trakcie badania. • Osoby, które otrzymały lek badany w ciągu 30 dni lub 5-krotności okresu półtrwania (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed wizytą przesiewową. • Osoby z nieprawidłową czynnością wątroby lub nerek: aminotransferaza alaninowa lub aminotransferaza asparaginianowa >2 X GGN; mocznik lub kreatynina we krwi > GGN. • Osoby płci damskiej, które nie planowały stosowania medycznie akceptowalnych metod antykoncepcji. **Liczba pacjentów:** N= 179 (mITT/per protocol) Interwencja: n=139 Lewocetyryzyna: n=140	
Akronim badania: Podder 2020 **Źródło finansowania:** B.d.	**Badanie:** Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo **Interwencja:** Bilastyna 20 mg **Komparator:** Lewocetyryzyna 5 mg; **Czas obserwacji:** 6 tygodni **Hipoteza:** Superiority	**Kryteria włączenia:** • Pacjenci w wieku 18-65 lat. • Pacjenci z udokumentowaną historią przewlekłej pokrzywki spontanicznej, bez żadnego znanego czynnika indukowalnego lub określonej przyczyny. • Dodatkowym kryterium kwalifikowalności był wynik wskaźnika aktywności pokrzywki ≥ 16 (tj. pokrzywka umiarkowana do ciężkiej) podczas wizyty randomizacyjnej (dzień 0, wizyta 2). **Kryteria wykluczenia:**	**Pierwszorzędowe:** Zmiana w zakresie UAS od wartości wyjściowej **Pozostałe:** Zmiana dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS) od wartości wyjściowej; Jakość życia (QoL); Zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		• Historia chorób skóry, w tym dermografizmu, pokrzywki fizykalnej, dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, alergii pokarmowej i/lub na leki, pokrzywki kontaktowej, chorób naczyń kolagenowych i atopowego zapalenia skóry, układowych chorób autoimmunologicznych i choroby Hodgkina. • Pacjenci, którzy przyjmowali ogólnoustrojowe lub miejscowe kortykosteroidy w ciągu 4 tygodni lub jakikolwiek inny doustny lek przeciwhistaminowy w ciągu 72 godzin od wizyty randomizacyjnej lub mieli jakąkolwiek znaną przyczynę pokrzywki, taką jak infekcje układu oddechowego/żołądkowo-jelitowego lub infestacja pasożytnicza. • Kobiety w ciąży, karmiące piersią i pacjentów ze znaną historią nadwrażliwości na leki przeciwhistaminowe. **Liczba pacjentów:** N= 68 (mITT) Interwencja: n=31 Lewocetyryzyna: n=27	
Akronim badania: Rajendran 2024 **Źródło finansowania:** Brak finansowania badania.	**Badanie:** Randomizowane, pojedynczo zaślepione **Interwencja:** Bilastyna 20 mg **Komparator:** Lewocetyryzyna 5 mg **Czas obserwacji:** 24 tygodnie **Hipoteza:** B.d.	**Kryteria włączenia:** • Pacjenci z nowo zdiagnozowaną przewlekłą pokrzywką spontaniczną. • Pacjenci w wieku 12-60 lat. • Pacjenci zgłaszający się do Poradni Dermatologicznej (OPD) w okresie badania. • Pacjenci, którzy nie przeszli żadnego wcześniejszego leczenia przewlekłej pokrzywki w ciągu ostatnich czterech tygodni przed włączeniem do badania. • Osoby, które wyraziły zgodę na udział w badaniu i dalszą obserwację **Kryteria wykluczenia:** • Pacjenci z zaburzeniami tarczycy, kobiety w ciąży i karmiące piersią, pacjentów z innymi chorobami skóry, takimi jak łuszczyca, zaburzenia odporności, egzema lub dermatofitoza, a także pacjentów z dodatnim wynikiem badania kału na obecność jaj i torbieli. **Liczba pacjentów:** N= 148 (ITT) Interwencja: n=74 Lewocetyryzyna: n=74	**Wszystkie:** UAS; Czas potrzebny do uzyskania remisji (w tygodniach); Nawrót; Zdarzenia niepożądane
Akronim badania: Shah 2022 **Źródło finansowania:** B.d.	**Badanie:** Randomizowane, otwarte, trójramienne i jednoośrodkowe **Interwencja:** Bilastyna 20 mg **Komparator:** Feksofenadyna 180 mg; Lewocetyryzyna 5 mg **Czas obserwacji:** 4 tygodnie **Hipoteza:** B.d.	**Kryteria włączenia:** • Pacjenci w wieku 18-60 lat. • Pacjenci z historią kliniczną przewlekłej pokrzywki pokrzywkowej przez co najmniej 6 tygodni w ciągu ostatnich 3 miesięcy bez możliwej do zidentyfikowania przyczyny i wynikiem aktywności pokrzywki (UAS7) ≥7. **Kryteria wykluczenia:** • Pacjenci z pokrzywką fizykalną, pokrzywką polekową i pokrzywkowym zapaleniem naczyń. • Pacjenci z jakimkolwiek innym schorzeniem dermatologicznym związanym ze świądem. • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią.	**Pierwszorzędowy:** UAS; Liczba pacjentów, którzy stali się wolni od objawów; Jakość życia; Poprawa dyskomfortu związanego z pokrzywką i sennością na podstawie skali VAS **Pozostałe:** Zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		• Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na leki badane. • Pacjenci z chorobą immunosupresyjną lub przyjmującą leki immunosupresyjne. • Pacjenci z dowodami klinicznie istotnej choroby, takiej jak choroba serca, układu oddechowego, przewodu pokarmowego, nerek. **Liczba pacjentów:** N= 110 (ITT) Interwencja: n=39 Feksofenadyna n=35 Lewocetyryzyna n=36	
Akronim badania: Sinha 2023 B **Źródło finansowania:** Brak finansowania badania	**Badanie:** Randomizowane, otwarte jednoośrodkowe **Interwencja:** Bilastyna 20 mg **Komparator:** Cetyryzyna 10 mg; **Czas obserwacji:** 6 tygodni **Hipoteza:** B.d.	**Kryteria włączenia:** • Osoby w wieku 18-65 lat. • Pacjenci obu płci. • Pacjenci z historią występowania bąbla pokrzywkowego przez co najmniej 3 dni w tygodniu przez 6 kolejnych tygodni bez wyraźnej przyczyny przed włączeniem do badania i ze średnią całkowitą punktacją objawów (MTSS) (24-godzinna refleksja) ≥3 w momencie badania przesiewowego. Obejmuje to 1-5 bąbli (punktacja ≥1) co najmniej umiarkowane nasilenie świądu (punktacja = 2). **Kryteria wykluczenia:** • Osoby z ostrą pokrzywką, astmą w wywiadzie, chorobami układu krwiotwórczego, sercowo-naczyniowego, wątroby, nerek, chorobami neurologicznymi i autoimmunologicznymi wymagającymi przewlekłego stosowania kortykosteroidów lub alergiami na badany lek, osoby stosujące jednocześnie terapię lekami, takimi jak leki przeciwhistaminowe, leki hamujące czynność ośrodkowego układu nerwowego, a także kobiety w ciąży i karmiące piersią. **Liczba pacjentów:** N= 63 (Per protocol) Interwencja: n=32 Cetyryzyna: n=31	**Pierwszorzędowy:** Zmiana w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia **Pozostałe:** Zmiana w zakresie skali liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia; Zmiana w zakresie skali rozmiaru bąbla od wartości wyjściowej do 6. tygodnia; Zmiana w zakresie SIWS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia; Zmiana w zakresie sedacji w skali VAS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia; Zmiana w zakresie skali SIE od wartości wyjściowej do 6. tygodnia; Zmiana w zakresie skali SESI od wartości wyjściowej do 6. tygodnia; Zmiana w zakresie skali świądu od wartości wyjściowej do 6. tygodnia
Akronim badania: Zuberbier 2010 **Źródło finansowania:** Badanie sponsorowane przez firmę FAES FARMA S.A.	**Badanie:** Międzynarodowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane placebo i aktywnym leczeniem **Interwencja:** Bilastyna 20 mg **Komparator:** Lewocetyryzyna 5 mg; Placebo **Czas obserwacji:** 4 tygodnie **Hipoteza:** Superiority	**Kryteria włączenia:** • Osoby płci męskiej i żeńskiej. • Osoby w wieku 18-70 lat. • Osoby z udokumentowaną historią CU; charakteryzującą się rumieniowymi bąblami skórnymi z towarzyszącym świądem przypisywanym bez możliwej do zidentyfikowania przyczyny i występującą regularnie co najmniej trzy razy w tygodniu przez 6 tygodni przed włączeniem do badania.	**Pierwszorzędowy:** Zmiana w zakresie refleksyjnego TSS **Pozostałe:** Zmiana w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - w poszczególnych domenach; Zmiana w zakresie AUC TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia; Zmiana w zakresie natychmiastowego TSS ocenianego przez pacjenta oraz badacza;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		• Pacjenci musieli dodatkowo wykazać się wynikiem objawów ≥2 (tj. wyniki o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego) dla dowolnych dwóch z trzech cech świądu, liczby bąbli lub maksymalnego rozmiaru bąbli (ocenionych w zdefiniowanych skalach od 0 do 3) przez co najmniej 3 dni w okresie przesiewowym (dzień 7) i podczas wizyty randomizacyjnej (dzień 0). **Kryteria wykluczenia:** • Pacjenci z historią jakiegokolwiek schorzenia dermatologicznego (w tym izolowanego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, dermografizmu, pokrzywki fizykalnej, pokrzywki spowodowanej przez lek lub alergię pokarmową, pokrzywki zakaźnej, pokrzywki kontaktowej, pokrzywki spowodowanej zapaleniem naczyń i/lub kolagenozą, pokrzywki paraneoplastycznej, pokrzywki pasożytniczej, pokrzywki związanej z patologią tarczycy, wypryskiem lub atopowym zapaleniem skóry), które mogłyby wpływać na ocenę przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. • Pacjenci z historią chorób autoimmunologicznych, ziarnicy Hodgkina i jakiegokolwiek klinicznie istotnego schorzenia (choroby układu krążenia, neurologiczne, wątroby, nerek lub złośliwe). • Pacjenci, którzy przyjmowali ogólnoustrojowe lub miejscowe kortykosteroidy w ciągu 4 tygodni, astemizol w ciągu 6 tygodni, ketotifen w ciągu 2 tygodni, jakikolwiek inny ogólnoustrojowy lek przeciwhistaminowy (w tym loratadynę, desloratadynę, ebastynę, rupatadynę, mizolastynę, cetyryzynę lub lewocetyryzynę) w ciągu 3 dni, leki przeciwleukotrienowe w ciągu 3 dni, kromoglikan sodowy lub nedokromil w ciągu 2 tygodni oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne w ciągu 1 tygodnia przed randomizacją. • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz pacjentów z nadwrażliwością na leki przeciwhistaminowe H1, benzimidazole lub laktozę. **Liczba pacjentów:** N= 516 (ITT) Interwencja: n=172 Lewocetyryzyna: n=163; Placebo: n=181	Zmiana w zakresie dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS); Jakość życia (QoL); Jakość snu; Globalne wrażenie kliniczne (GCI) badacza; Zdarzenia niepożądane.
Akronim badania: Anuradha 2010 **Źródło finansowania:** B.d.	**Badanie:** Randomizowane, otwarte jednoośrodkowe **Interwencja:** Loratadyna 10 mg; **Komparator:** Lewocetyryzyna 5 mg; **Czas obserwacji:** 4 tygodnie **Hipoteza:** Superiority	**Kryteria włączenia:** • Pacjenci w wieku od 12 do 60 lat, cierpiący na CIU. • Pacjenci z pisemną świadomą zgodą. **Kryteria wykluczenia:**	**Wszystkie:** Zmiana w zakresie TSS; AEC; TLC; DC; Zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		• Pacjenci cierpiący na inne formy pokrzywki, ze znacznymi chorobami współistniejącymi (np. nowotwory złośliwe lub choroby wątroby, psychiatryczne, endokrynologiczne lub inne poważne choroby układowe), kobiety w ciąży, matki karmiące, kobiety przyjmujące doustne tabletki antykoncepcyjne, pacjenci przyjmujący leki przeciwhistaminowe przez 72 godziny lub sterydy przez miesiąc. **Liczba pacjentów:** N= 60 (ITT) Interwencja: n=30 Lewocetyryzyna: n=30	
Akronim badania: Dakhale 2014 **Źródło finansowania:** B.d.	**Badanie:** Randomizowane, podwójnie zaślepione, jednoośrodkowe **Interwencja:** Cetyryzyna 10 mg **Komparator:** Rupatadyna 10 mg **Czas obserwacji:** 6 tygodni **Hipoteza:** Superiority	**Kryteria włączenia:** • Pacjenci z CsU. • Uczęszczanie do poradni ambulatoryjnej w Oddziale Dermatologii. • Pacjenci w wieku 18-65 lat. • Pacjenci obu płci. • Pacjenci z historią pokrzywki i/lub obrzęku naczynioruchowego przez ≥3 dni w tygodniu przez sześć kolejnych tygodni, dla których nie ustalono oczywistej przyczyny. • Pacjenci z MTSS (24-godzinny odbicia) ≥3, MNW ≥1 i MPS ≥2 podczas badania przesiewowego i prawidłowym elektrokardiogramem (EKG). • Pacjenci stosujący jakiekolwiek leki przeciwhistaminowe inne niż rupatadyna i cetyryzyna zostali włączeni do badania dopiero po okresie wypłukiwania trwającym siedem dni, niezależnie od dawek ich poprzednich leków. **Kryteria wykluczenia:** • Osoby z ostrą pokrzywką spontaniczną i wszystkimi fizycznymi i innymi podtypami pokrzywki, takimi jak pokrzywka wodna, cholinergiczna, kontaktowa i wysiłkowa, astmą lub jakąkolwiek inną chorobą wymagającą przewlekłego stosowania wziewnych lub ogólnoustrojowych kortykosteroidów. • Pacjenci z brakiem reakcji na wcześniejsze leczenie lekami przeciwhistaminowymi, alergiami na badany lek lub tolerancją na leki przeciwhistaminowe, stosowaniem badanego leku lub miejscowych kortykosteroidów w ciągu ostatnich siedmiu dni, stosowaniem doustnych kortykosteroidów w ciągu ostatnich ośmiu tygodni, stosowaniem pozajelitowych kortykosteroidów w ciągu ostatnich trzech miesięcy i stosowaniem jakiejkolwiek innej terapii immunomodulacyjnej. • Osoby z istotnymi chorobami hematopoetycznymi, sercowo-naczyniowymi, wątrobowymi, nerkowymi, neurologicznymi, psychiatrycznymi lub autoimmunologicznymi. • Kobiety w ciąży i karmiące piersią. **Liczba pacjentów:** N= 70 (ITT) Interwencja: n=35 Rupatadyna: n=35	**Wszystkie:** Zmiana w zakresie MTSS; Zmiana w zakresie MPS; Zmiana w zakresie MNW; Zmiana w zakresie liczby bąbli; Zmiana w zakresie rozmiaru bąbli; Zmiana w zakresie SIWS; Zmiana w zakresie sedacji w skali VAS; Zmiana w zakresie SIĘ; Zmiana w zakresie SESI; Rutynowe badania; Bezpieczeństwo; Zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania: Nettis 2004 **Źródło finansowania:** B.d.	**Badanie:** Jednoośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo **Interwencja:** Desloratadyna 5 mg; **Komparator:** Desloratadyna 5 mg + montelukast 10 mg; Placebo **Czas obserwacji:** 6 tygodni **Hipoteza:** Superiority	**Kryteria włączenia:** • Pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą pokrzywką w wieku od 15 do 71 lat. • Wszyscy pacjenci ukończyli badanie przesiewowe przed leczeniem. • Wymagany był wystarczający czas wypłukiwania w przypadku poprzednich metod leczenia pokrzywki (zwłaszcza długo działających leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów) przed podaniem leków badawczych. • Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną świadomą zgodę **Kryteria wykluczenia:** • Pacjenci z pokrzywką fizykalną lub pokrzywką spowodowaną lekami, ukąszeniami owadów, jedzeniem lub innymi znanymi przyczynami, a także historia chorób atopowych. • Pokrzywkę polekową wykluczono tylko na podstawie historii pacjenta. • Pacjenci z istotnymi chorobami współistniejącymi (np. złośliwymi lub psychiatrycznymi, wątrobowymi, endokrynologicznymi lub innymi poważnymi chorobami układowymi. **Liczba pacjentów:** N= 76 (ITT) Interwencja: n=25 Desloratadyna + montelukast: n=26 Placebo: n=25	**Wszystkie:** Zmiana w zakresie nasilenia świądu; Zmiana w zakresie rozmiaru bąbla; Zmiana w zakresie liczby bąbli; Zmiana w zakresie liczby oddzielnych epizodów pokrzywki; Skala VAS; Jakość życia (QoL); Zdarzenia niepożądane
Akronim badania: Monroe 2003 **Źródło finansowania:** Badanie sponsorowane przez Schering-Plough Research Institute	**Badanie:** Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo **Interwencja:** Desloratadyna 5 mg **Komparator:** Placebo **Czas obserwacji:** 6 tygodni **Hipoteza:** Superiority	**Kryteria włączenia:** • Pacjenci w wieku 12 lat lub starsi. • Pacjenci bez względu na płeć i rasę. • Pacjenci z udokumentowanymi oznakami i objawami CIU przez 6 tygodni lub dłużej. • Pacjenci musieli również mieć zaostrzenie CIU przez 3 tygodnie lub dłużej przed badaniem przesiewowym, ze zmianami pokrzywkowymi widocznymi przez 3 dni lub dłużej w tygodniu. Całkowite nasilenie CIU musiało być co najmniej umiarkowane podczas badania przesiewowego i na początku badania, pacjenci musieli mieć co najmniej umiarkowany świąd, a pokrzywka musiała być widoczna podczas badania przesiewowego. • Pacjenci musieli również mieć całkowity wynik świądu refleksyjnego wynoszący 14 lub więcej w ciągu ostatnich 3 dni okresu badania przesiewowego i rano wizyty początkowej. • Rutynowe wyniki badań laboratoryjnych (pełna morfologia krwi, biochemia i analiza moczu) oraz parametry elektrokardiogramu (EKG) (odstępy PR, QRS, QT i QTc) uzyskane podczas badania przesiewowego musiały mieścić się w klinicznie dopuszczalnych granicach.	**Pierwszorzędowy:** Zmiana w zakresie nasilenia świądu; **Pozostałe:** Zmiana w zakresie liczby bąbli; Zmiana w zakresie wielkości największego bąbla; Zmiana w zakresie refleksyjnego wpływu na sen; Zmiana w zakresie refleksyjnego wpływu na codzienne aktywności; Ocena nasilenia CIU; Zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		• Kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego z surowicy podczas badania przesiewowego i stosować dopuszczalną metodę kontroli urodzeń (barierę, doustną pigułkę antykoncepcyjną lub implantowaną antykoncepcję) przez cały okres badania. • Wszyscy pacjenci (lub rodzice/opiekunowie w przypadku dzieci) wyrazili świadomą pisemną zgodę, a odpowiednie komisje etyczne zatwierdziły protokół badania. • Wystarczający czas wypłukiwania był dozwolony w celu wyeliminowania poprzednich terapii przeciwpokrzywkowych przed podaniem badanego leku. **Kryteria wykluczenia:** • Pacjenci ze współistniejącą chorobą lub wymagali leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidami, lekami przeciwhistaminowymi, antagonistami receptora H2, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, lekami przeciwleukotrienowymi), które mogłoby wpływać na stan ich CIU. • Pacjenci z poprzednim brakiem odpowiedzi na leki przeciwhistaminowe, 2 lub więcej alergii na leki, poprzednia nietolerancja desloratadyny lub innych leków przeciwhistaminowych, konieczność długotrwałego stosowania wziewnych lub doustnych kortykosteroidów u pacjentów z astmą, terapia badanym lekiem w ciągu 30 dni, przewlekła pokrzywka spowodowana czynnikami fizycznymi lub alergią pokarmową oraz ciąża lub karmienie piersią. • Pacjenci, którzy nie byli w stanie prowadzić dokładnego dziennika objawów choroby. **Liczba pacjentów:** N= 226 (ITT) Interwencja: n=116 Placebo: n=110	
Akronim badania: NCT00264303 **Źródło finansowania:** Badanie sponsorowane przez UCB.	**Badanie:** Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo **Interwencja:** Lewocetyryzyna 5 mg **Komparator:** Desloratadyna 5 mg **Czas obserwacji:** 4 tygodnie **Hipoteza:** Superiority	**Kryteria włączenia:** • Pacjenci w wieku 18 lat i starsi. • Pacjenci obu płci. • Historia kliniczna przewlekłej pokrzywki idiopatycznej przez okres co najmniej 6 tygodni w ciągu ostatnich 3 miesięcy bez możliwej do zidentyfikowania przyczyny. • Pacjent z odpowiednimi objawami CIU, zarówno pod względem objawów, jak i nasilenia. **Kryteria wykluczenia:** • Jakiekolwiek okoliczności mogące mieć wpływ na ocenę odpowiedzi terapeutycznej. **Liczba pacjentów:** N= 886 (ITT) Interwencja: n=438 Desloratadyna 10 mg: n=448	**Pierwszorzędowy:** Średni wynik nasilenia świądu w pierwszym tygodniu leczenia; **Pozostałe:** Średnia ocena łączna przewlekłej pokrzywki idiopatycznej (CIU) w pierwszym tygodniu leczenia; Średnia ocena łączna przewlekłej pokrzywki idiopatycznej (CIU) po czterech tygodniach leczenia; Średni wynik nasilenia świądu w ciągu czterech tygodni leczenia; Średni wynik czasu trwania świądu w pierwszym tygodniu leczenia;

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w ocenie świądu na skali wizualno-analogowej (VAS) zgłaszanej przez uczestników w dniu 3, tygodniu 1 i tygodniu 2; Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w ocenie wysypki zgłaszanej w dzienniczkach przez uczestników w dniu 3, tygodniu 1 i tygodniu 2; Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w całkowitym wyniku Dermatologicznego Wskaźnika Jakości Życia (DLQI) zgłaszanym przez uczestników w tygodniu 1 i tygodniu 2

b.d. – brak danych

3.3 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

3.3.1 Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne, w którym analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo leku bilastyna w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego), które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2.

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 15.

Tab. 15. Opracowania wtórne - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek.

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Singh 2022 (Brak)	**Metody** Bilastyna jest nie powodującym sedacji doustnym lekiem przeciwhistaminowym H1 drugiej generacji (OAH) stosowanym w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. Celem niniejszego przeglądu było określenie skuteczności i bezpieczeństwa bilastyny w leczeniu alergicznego nieżytu nosa.	**Kryteria włączenia badań** - uwzględniono badania z randomizacją (RCT), - uwzględniono wszystkie grupy wiekowe ze zdiagnozowanym alergicznym nieżytem nosa, niezależnie od płci lub pochodzenia etnicznego,	**Wyniki**

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	Wyniki obejmowały: Pierwszorzędowymi ocenianymi wynikami były całkowita ocena objawów (TSS), wynik objawów nosowych (NSS) i wynik objawów nienosowych (NNSS). Drugorzędowymi wynikami były dyskomfort spowodowany nieżytem nosa, jakość życia (QOL) i zdarzenia niepożądane. Uwzględniono randomizowane, kontrolowane badania porównujące bilastynę z placebo i standardową farmakoterapią. **Przeszukane bazy i zakres czasu objęty wyszukiwaniem** Przeszukano Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Science Direct i Google Scholar do marca 2021 roku. Sprawdzano listę referencyjną zidentyfikowanych RCT i przejrzano artykuły w celu znalezienia niepublikowanych badań lub badań niezidentyfikowanych w wyszukiwaniu elektronicznym. Szukano trwających badań za pośrednictwem Światowej Organizacji Zdrowia http://www.who.int/ictrp/en/ i Międzynarodowej Platformy Rejestru Badań Klinicznych www. clinicaltrials.gov. **Liczba badaczy** Wszystkie niezbędne etapy przeglądu (tj. selekcja i wybór badań, ekstrakcja danych, ocena ryzyka błędu systematycznego) zostały przeprowadzone niezależnie przez dwóch autorów przeglądu.	- włączone badania muszą mieć diagnozę alergicznego nieżytu nosa ustaloną przez lekarzy, a wyniki muszą mieć co najmniej 2 tygodnie okresu obserwacji. **Uwzględnione terapie** - placebo, - brak leczenia, - doustny lek przeciwhistaminowy, - donosowe aerozole kortykosteroidowe, - antagoniści receptora leukotrienowego. **Uwzględnione badania** Bachert 2009; Kuna 2009; Sastrem2012; Novak 2016; Okubo 2017.	Pięć badań z łączną sumą 3 329 uczestników spełniły kryteria włączenia. Wszystkie badania miały niskie ryzyko pod względem losowego generowania sekwencji, ukrywania alokacji, zaślepiania uczestników i personelu, niekompletnych danych o wynikach i selektywnego raportowania. Istniało niejasne ryzyko zaślepienia oceny wyników dla wszystkich pięciu badań. Nie wykryto żadnego innego błędu. **TSS** BIL vs PLB SMD −0,28, 95% CI −0,43 do −0,12, p < 0,001, I^2 = 67%; BIL vs CET MD 2,45, 95% CI -4,64 do 9,53, p = 0,50, I^2 = 0%; BIL vs DESLO MD −2,10, 95% CI −12,25 do 8,05; BIL vs FEX MD 0,06, 95% CI −0,40 do 0,42. **NSS** BIL vs PLB MD −12,00, 95% CI −17,78 do −6,22; p < 0,001; I^2 = 50%; BIL vs DESLO MD −1,20, 95% CI −6,83 do 4,43); BIL vs CET MD 4,60, 95% CI −0,81 do 10,01. **NNSS** BIL vs PLB MD -9,80, 95% CI −13,27 do −6,33; p < 0,001, I^2 = 0%; BIL vs DESLO MD −0,72, 95% CI −6,17 do 4,73; BIL vs CET MD 4,60, 95% CI −0,81 do 10,01. **Dyskomfort spowodowany nieżytem nosa** BIL vs PLB MD −15,39, 95% CI −22,74 do −8,04; p < 0,001, I^2 = 57%; BIL vs DESLO MD −0,50, 95% CI −7,17 do 6,17; BIL vs CET MD 0, 95% CI −6,31 do 6,31. **Jakość życia (QOL)** BIL vs PLB MD 0,30, 95% CI 0,02 do 0,58; BIL vs DESLO MD 0,00, 95% CI −0,22 do 0,22. **Zdarzenia niepożądane**

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<u>Ból głowy</u> BIL vs PLB RR 1,08, 95% CI 0,72 do 1,64, p = 0,70; I^2 = 64%; BIL vs CET RR 1,58, 95% CI 0,96 do 2,60; p = 0,07; I^2 = 20%; BIL vs DESLO RR 1,00, 95% CI 0,60 do 1,66; BIL vs FEX RR 0,50, 95% CI 0,05 do 5,46. <u>Senność</u> BIL vs PLB RR 1,15, 95% CI 0,63 do 2,07, p = 0.65, I^2 = 0%; BIL vs CET ; RR 0,38, 95% CI 0,17 do 0,86, p = 0,02, I^2 = 30%; BIL vs DESLO RR 1,04, 95% CI 0,42 do 2,57; BIL vs FEX RR 1,99, 95% CI 0,18 do 21,83; <u>Zmęczenie</u> BIL vs PLB RR 0,84, 95% CI 0,23 do 3,02, p = 0.79, I^2 = 56%; BIL vs CET RR 0,56, 95% CI 0,02 do 18,98; p = 0,75, I^2 = 87%; BIL vs DESLO RR 2,08, 95% CI 0,53 do 8,21. **Wnioski** Bilastyna wykazała ogólnie korzystny wpływ na łagodzenie objawów AR w porównaniu z placebo, mierzony całkowitym wynikiem objawów, wynikiem objawów nosowych i wynikiem objawów nienosowych, pomimo heterogeniczności między poszczególnymi badaniami. Nie było różnicy pod względem skuteczności między bilastyną a innymi OAH, takimi jak cetyryzyna, desloratadyna i feksofenadyna, w odniesieniu do wyników pierwotnych. Bilastyna poprawiła jakość życia pacjentów w porównaniu z placebo w ograniczonej liczbie uwzględnionych badań. Zarówno bilastyna, jak i desloratadyna były równie skuteczne w poprawie jakości życia pacjentów.

3.3.2 Pokrzywka

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 2 opracowania wtórne, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo leku bilastyna w leczeniu objawowym pokrzywki, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2.

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 15.

Tab. 16. Opracowania wtórne - pokrzywka.

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Phinyo 2021 (Fundusz Badawczy Wydziału Lekarskiego, grant nr 121-2563)	**Metody** Zbadanie skuteczności i akceptowalności wszystkich zarejestrowanych dawek leków przeciwhistaminowych drugiej generacji H1 w leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej. **Wyniki obejmowały:** Pierwszorzędowym wynikiem były zmiany całkowitego wyniku objawów (TSS) od wartości początkowej. Drugorzędnymi wynikami były zmiany wyniku świądu i wyniku bąbla pokrzywkowego od wartości początkowej. **Przeszukane bazy i zakres czasu objęty wyszukiwaniem** Przeszukaliśmy elektroniczne bazy danych, w tym PubMed, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials i Web of Science, w poszukiwaniu odpowiedniej literatury od daty ich powstania do końca marca 2020 r. Przeszukaliśmy szarą literaturę z ClinicalTrials.gov i Google Scholar od daty powstania do 31 marca 2020 r. Odpowiednie badania przeszukano również na podstawie list referencyjnych uwzględnionych badań oraz wcześniej zgłoszonych SR i/lub metaanaliz. **Liczba badaczy** Wszystkie niezbędne etapy przeglądu (tj. selekcja i wybór badań, ekstrakcja danych, ocena ryzyka błędu systematycznego) zostały przeprowadzone niezależnie przez dwóch autorów przeglądu.	**Kryteria włączenia badan** - uwzględniono badania z randomizacją (RCT), - pacjenci w wieku 12 lat i starszych z przewlekłą pokrzywką spontaniczną/przewlekłaą pokrzywką idiopatyczną, - zawierały interesujące wyniki. **Uwzględnione terapie** - akrywastyna, - azelastyna, - bepotastyna, - bilastyna, - cetyryzyna, - desloratadyna, - ebastyna, - emedastyna, - epinastyna, - feksofenadyna [uwzględniono dawkę dobową 120 i 180 mg], - lewocetyryzyna, - lewokabastyna, - loratadyna, - mizolastyna, - olopatadyna, - rupatadyna. **Uwzględnione badania** - Anuradha et al (2010), - Brostoff et al (1996), -Dakhale et al (2014), - Dakhale et al (2016), - Dubertret et al (2007), - Finn et al (1999), - Gimenez-Arnau et al (2007), - Godse et al (2007), - Hide et al (2017), - Hide et al (2019), - Kolasani et al (2013), - Kaplan et al (2005), - Kapp and Pichler (2006), - Mahawar et al (2014), - Maiti et al (2011), - Nelson et al (2000), - Ortonne et al (2007), - Pons-Guiraet al (2006), - Potter et al (2009), - Sil et al (2013), - Thi et al (2019), - Zuberbier et al (2010).	**Wyniki** Włączono 22 RCT z udziałem 3 943 pacjentów. Większość szacunków została oceniona jako niska lub bardzo niska jakość dowodów. Było to spowodowane porównaniem pośrednim i łączeniem szacunków z grupy badań o znacznej heterogeniczności i wysokim ryzyku błędu oraz uwzględnieniu pojedynczych badań z małą liczebnością próby dla każdej pary leczenia. **TSS** BILA vs PLB SMD - 0,71 [95% CI: - 1,28 do - 0,15]. **Świad** BILA vs PLB SMD - 0,57 [95% CI: - 0,96 do - 0,18]. **Wynik bąbla** BILA vs PLB - 0,30 [95% CI: - 0,77 do - 0,16]. **Akceptowalność** BILA vs PLB 0,35 [95% CI 0,20 do 0,63]. **Wnioski** Wykazano, że bilastyna jest lepsza od placebo w przypadku TSS i świądu. Akceptowalność wszystkich leków nie była gorsza od placebo, a także nie było między nimi istotnych różnic.
Snidvongs 2017 (Brak)	**Metody** Celem tego badania było zbadanie sedacji lewocetyryzyny. **Wyniki obejmowały:**	**Kryteria włączenia badan**	**Wyniki**

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	- Ryzyko sedacji. **Przeszukane bazy i zakres czasu objęty wyszukiwaniem** Przeprowadzono elektroniczne przeszukanie literatury przy użyciu Medline i EMBASE od 1 stycznia 2001 r. do 6 sierpnia 2015 r. **Liczba badaczy** Wszystkie niezbędne etapy przeglądu (tj. selekcja i wybór badań, ekstrakcja danych, ocena ryzyka błędu systematycznego) zostały przeprowadzone niezależnie przez dwóch autorów przeglądu.	-Włączono randomizowane kontrolowane badania (RCT), które porównywały działanie sedacyjne lewocetyryzyny z innymi lekami przeciwhistaminowymi lub placebo. W badaniu uwzględniono pacjentów ze wskazaniami wymagającymi leków przeciwhistaminowych oraz osoby zdrowe. **Uwzględnione terapie** - Feksofenadyna, - Lewocetyryzyna, - Desloratadyna, - Loratadyna, - Cetyryzyna, - Rupatadyna], -Bilastyna, - Azelastyna, - Olopatadyna, - Leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji. **Uwzględnione badania** Devalia, 2001 Wang, 2001 Hindmarch, 2001 Grant, 2002 Gandon, 2003 Verster, 2003 Purohit, 2003 Potter, 2003 Day, 2004 Stubner, 2004 Ciprandi, 2004 Bachert, 2004 Passalacqua, 2004 de Blic, 2005 Horak, 2005 Ciprandi, 2005 Potter, 2005 Nettis, 2006 Barnes, 2006 Pasquali, 2006 Kapp, 2006 Simons, 2007 Patel, 2008 Potter, 2009 Lee, 2009 Anuradha, 2010 Segall, 2010 Zuberbier, 2010 Mansfield, 2010 Hampel, 2010a Hampel, 2010b Maiti, 2010 Hong, 2010 Marcucci, 2011 Bautista, 2011	Włączono 44 RCT z udziałem 18 014 pacjentów. W jedenastu (22,9%) badaniach udział wzięły osoby zdrowe, w pozostałych badaniach udział wzięli pacjenci z alergicznym nieżytem nosa i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Większość badań została oceniona jako niepewna jakość dowodów. **Sedacja** LEVO vs BIL RR: 1,17; 95% CI 0,48 do 2,84. **Wnioski** Działanie uspokajające obserwowane u osób przyjmujących lewocetyryzynę jest porównywalne do działania innych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji.

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		Tzanetos, 2011 Guilemany, 2012 Jantarat, 2013 Schoepke, 2013 Yonekura, 2013 Mahajan, 2013 Munoz-Cano, 2013 Takeo, 2013 Sil, 2013 Ozdemir, 2014 Johnson, 2015 Hiraoka, 2015 Snidvongs, 2015.	

3.4Ocena jakości informacji

3.4.1 Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.3), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 — proces randomizacji;
- domena 2 — odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 — brakujące dane wynikowe;
- domena 4 — pomiar efektu;
- domena 5 — selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych"), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome.

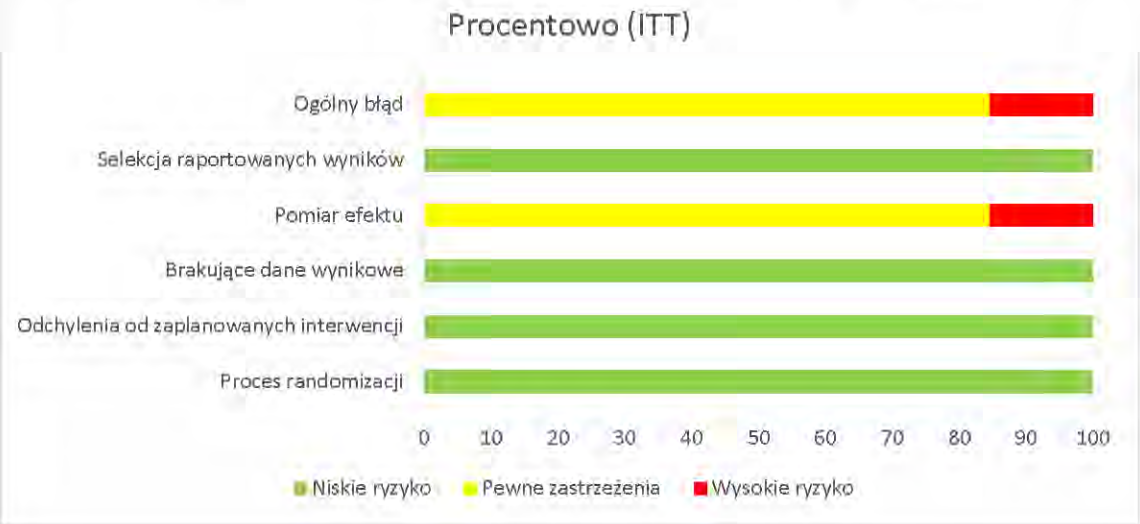
W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi, oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe:

- Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS);
- Zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS);
- Sedacja/senność;
- Jakiekolwiek AE.

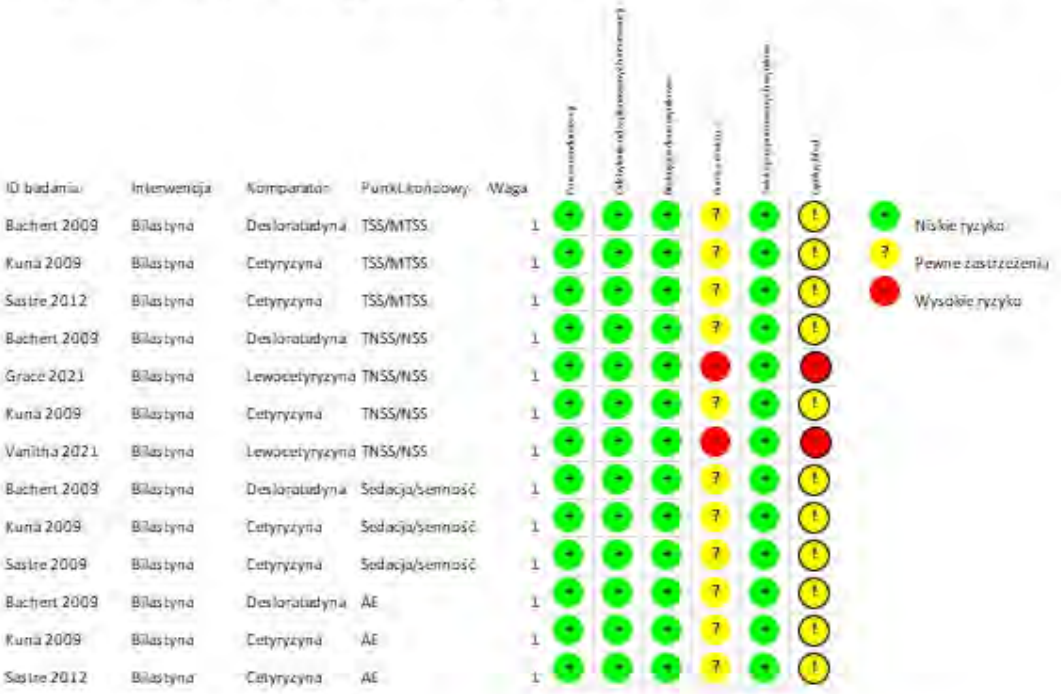
Powyżej wymienione punkty końcowe oceniano w całej populacji uwzględnionej w badaniach.

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

Rys. 6. Procentowe podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych domenach - alergiczne zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek.



Rys. 7. Podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych RCT dla poszczególnych ocenianych punktów końcowych - alergiczne zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek.



3.4.2 Pokrzywka

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.3), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych"), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań

RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome.

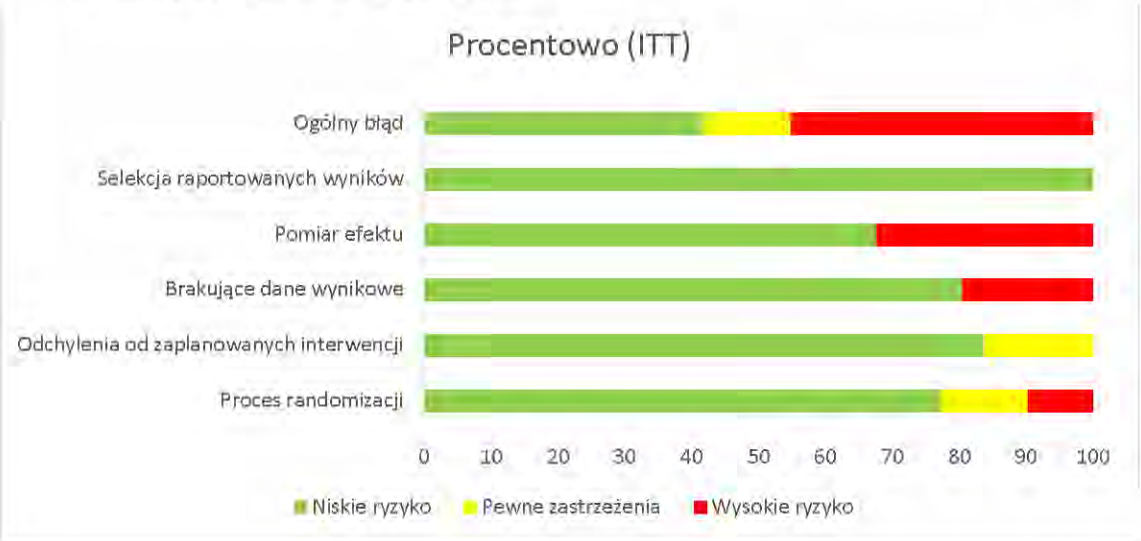
W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi, oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe:

- Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS);
- Zmiana w zakresie skali liczby bąbli;
- Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia;
- Zmiana w zakresie nasilenia świądu;
- Sedacja/senność;
- Jakiekolwiek AE.

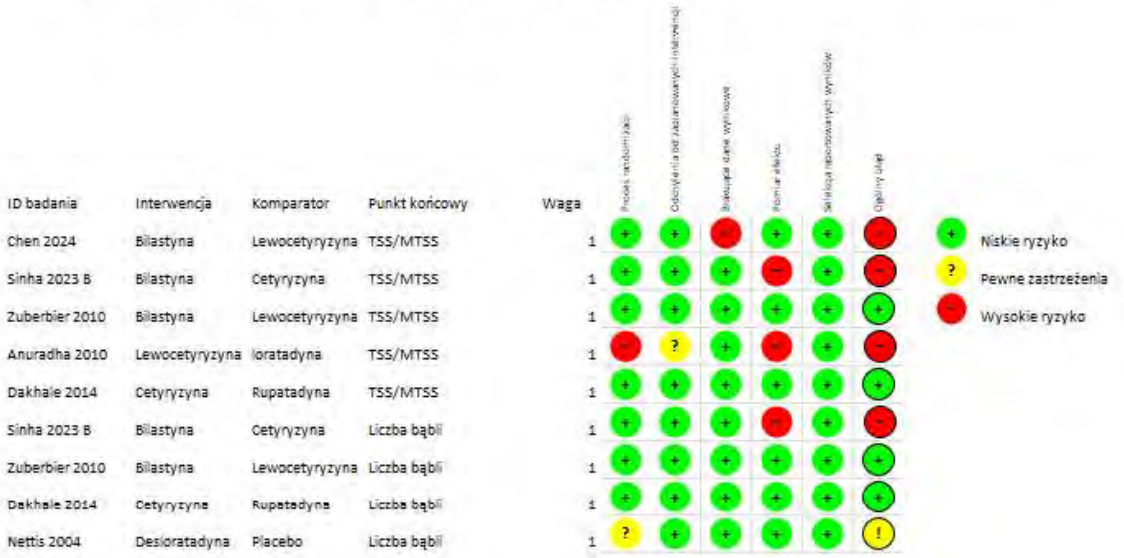
Powyżej wymienione punkty końcowe oceniano w całej populacji uwzględnionej w badaniach.

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

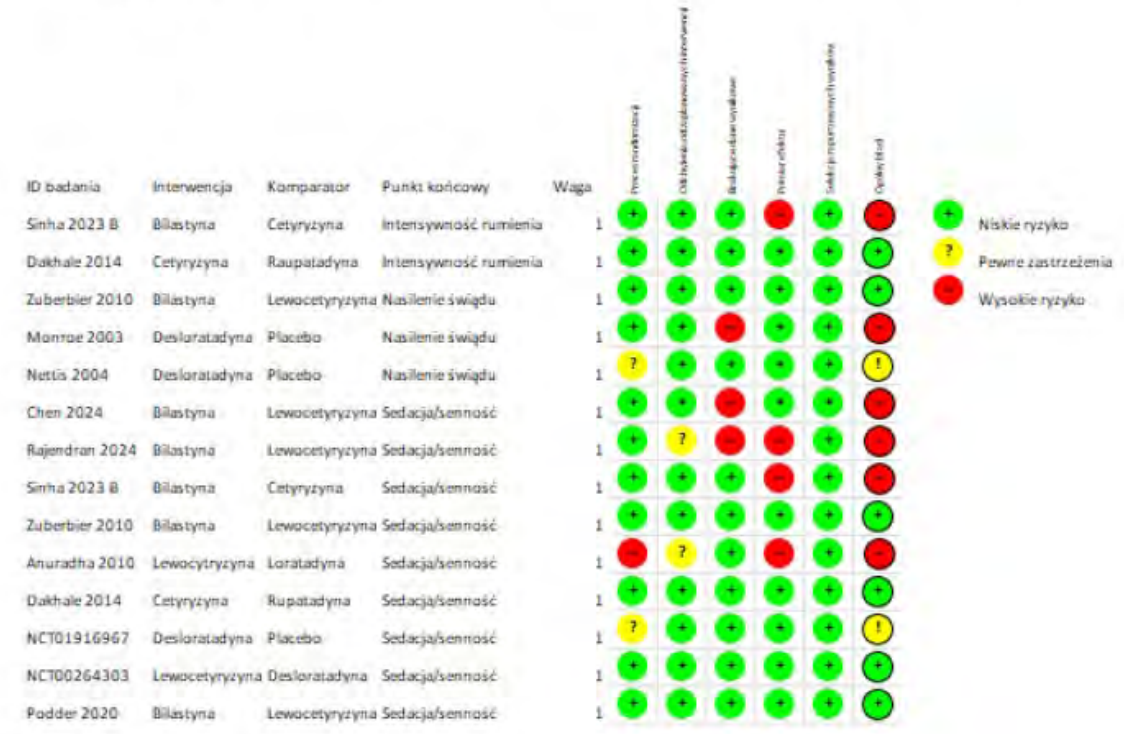
Rys. 8. Procentowe podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych domenach - pokrzywka.



Rys. 9. Podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych RCT dla TSS/MTSS oraz liczby bąbli - pokrzywka.



Rys. 10. Podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych RCT dla intensywność rumienia, nasilenie świądu oraz sedacja/senność - pokrzywka.



Rys. 11. Podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych RCT dla AE - pokrzywka.

3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Przedstawiony zakres danych poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną w kryteriach, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy punkty końcowe mają istotne znaczenie kliniczne w kontekście leczenia objawowego alergicznego nieżytu nosa i pokrzywki. Oceniane punkty końcowe są spójne z założeniami przyjętymi w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Bellix®]. Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

4.1 Skuteczność leczenia

4.1.1 Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

4.1.1.1 Porównania bezpośrednie

4.1.1.1.1 BIL vs DESLO

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności leczenia dla porównania bezpośredniego bilastyna vs desloratadyna w oparciu o analizę danych z badania Bachert 2009. Szczegółowe dane ekstrahowane w celu przeprowadzenia porównania bezpośredniego podsumowano w aneksie 140.

4.1.1.1.1.1 TSS

W zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących oceny nasilenia objawów (TSS) w badaniu Bachert 2009 porównanie terapii bilastyna vs desloratadyna nie wykazało statystycznie istotnej różnicy między obiema grupami leczenia.

Skalę służącą do oceny TSS opisano w Aneksie 16.

Tab. 17. Całkowity wynik oceny nasilenia objawów (TSS) - BIL vs DESLO.

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

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

4.1.1.1.1.2 NSS

W zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących oceny nasilenia objawów nosowych (NSS) w badaniu Bachert 2009 porównanie terapii bilastyna vs desloratadyna nie wykazało statystycznie istotnej różnicy między obiema grupami leczenia.

Skalę służącą do oceny NSS opisano w Aneksie 16.

Tab. 18. Ocena nasilenia objawów nosowych (NSS) - BIL vs DESLO.

Punkt końcowy	BIL			DESLO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
NSS								

Punkt końcowy	BIL			DESLO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
AUC NSS (14 dni)	233	62,6	500,6	242	63,8	462	-1,20 (-87,93; 85,53)	0,9784
Procentowa zmiana w zakresie NSS od wartości wyjściowej do 7. dnia	233	-41,1	589,2	242	-45	552,2	3,90 (-98,89; 106,69)	0,9407
Procentowa zmiana w zakresie NSS od wartości wyjściowej do 14. dnia	233	-48,3	589,2	242	-51,9	606,6	3,60 (-103,95; 111,15)	0,9477

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

4.1.1.1.1.3 NNSS

W zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących oceny nasilenia objawów niezwiązanych z nosem (NNSS) w badaniu Bachert 2009 porównanie terapii bilastyną vs desloratadyną nie wykazało statystycznie istotnej różnicy między obiema grupami leczenia.

Skalę służącą do oceny NNSS opisano w Aneksie 16.

Tab. 19. Ocena nasilenia objawów niezwiązanych z nosem (NNSS) - BIL vs DESLO.

Punkt końcowy	BIL			DESLO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
NNSS								
AUC NNSS (14 dni)	233	36,5	454,8	242	37,2	479,1	-0,70 (-84,70; 83,30)	0,9870
Procentowa zmiana w zakresie NNSS od wartości wyjściowej do 7. dnia	233	-39,6	731,1	242	-36,8	847,8	-2,80 (-145,01; 139,41)	0,9692
Procentowa zmiana w zakresie NNSS od wartości wyjściowej do 14. dnia	233	-47,1	865,4	242	-43,7	762,2	-3,40 (-150,28; 143,48)	0,9638

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

4.1.1.1.1.4 Globalne wrażenie kliniczne badacza (GCI)

W zakresie oceny globalnego wrażenia klinicznego badacza, w badaniu Bachert 2009 porównanie terapii bilastyna vs desloratadyna nie wykazało statystycznie istotnej różnicy między obiema grupami leczenia.

Skalę służącą do oceny globalnego wrażenia klinicznego badacza (CGI) opisano w Aneksie 16.

Tab. 20. Globalne wrażenie kliniczne badacza (GCI) - BIL vs DESLO.

Punkt końcowy	BIL			DESLO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Globalne wrażenie kliniczne badacza								
GCI badacza w dniu 14.	233	5,8	4,3	242	5,5	3,8	0,30 (-0,43; 1,03)	0,4215

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

Punkt końcowy	BIL			DESLO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

desloratadyna; AUC - obszar pod krzywą (ang. *area under curve*); TSS - całkowity wynik oceny (ang. *total symptom score*); NSS - objawy nosowe (ang. *nasal symptom score*); NNSS - objawy niezwiązane z nosem (ang. *non-nasal symptom score*); GCI - globalne wrażenie kliniczne (ang. *global clinical impression*).

4.1.1.1.2 BIL vs LEVO

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności leczenia dla porównania bezpośredniego bilastyna vs lewocetyryzyna w oparciu o analizę danych z badań Grace 2021 oraz Vanitha 2021. Szczegółowe dane ekstrahowane w celu przeprowadzenia porównania bezpośredniego podsumowano w aneksie 14.

4.1.1.1.2.1 Zmiana w zakresie TNSS od wartości wyjściowej do 14. dnia

W przypadku zmiany w zakresie całkowitego wyniku objawów nosowych (TNSS) od wartości wyjściowej do 14. dnia, w analizie uwzględniono następujące badania:

- Grace 2021,
- Vanitha 2021.

Skalę służąca do oceny TNSS opisano w Aneksie 16.

Porównanie terapii bilastyna vs lewocetyryzyna nie wykazało statystycznie istotnej różnicy między obiema grupami leczenia.

Tab. 21. Zmiana w zakresie TNSS od wartości wyjściowej do 14. dnia - BIL vs LEVO.

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

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

4.1.1.1.2.2 Zmiana w zakresie AEC od wartości wyjściowej do 14. dnia

W przypadku zmiany w zakresie bezwzględnego poziomu eozynofilii (AEC) od wartości wyjściowej do 14. dnia, w analizie uwzględniono następujące badania:

- Grace 2021,
- Vanitha 2021.

Porównanie terapii bilastyna vs lewocetyryzyna nie wykazało statystycznie istotnej różnicy między obiema grupami leczenia.

Tab. 22. Zmiana w zakresie bezwzględnego poziomu eozynofilii (AEC) od wartości wyjściowej do 14. dnia - BIL vs LEVO.

Badanie	BIL			LEVO			Różnica efektu	
	N	Średnia [/µl^]	SD	N	Średnia [/µl^]	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Porównanie bezpośrednie BIL vs LEVO								
Grace 2021	30	-37,00	55,38	30	-38,10	57,03	1,10 (-27,35; 29,55)	0,939
Vanitha 2021	51	-28	22,649	49	-27,2	22,649	-0,75 (-9,64; 8,13)	0,868
Metaanaliza							-0,59 (-9,07; 7,89)	0,891

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

^domyślna jednostka - w publikacjach brak określenia

4.1.1.1.2.3 Zmiana w zakresie poziomu IgE w surowicy od wartości wyjściowej do 14. dnia

W przypadku zmiany w zakresie poziomu immunoglubulin E (IgE) w surowicy od wartości wyjściowej do 14. dnia w badaniu Vanitha 2021 porównanie terapii bilastyna vs lewocetyryzyna nie wykazało statystycznie istotnej różnicy między obiema grupami leczenia.

Tab. 23 Zmiana w zakresie poziomu IgE w surowicy od wartości wyjściowej do 14. dnia - BIL vs LEVO.

Punkt końcowy	BIL			LEVO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie poziomu IgE w surowicy od wartości wyjściowej do 14. dnia [IU/ml^]	51	-33,12	129,6	49	-49,65	129,6	16,54 (-34,27; 67,34)	0,5250

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; LEVO - lewocetyryzyna; IgE - immunoglobulina E

^domyślna jednostka - w publikacji brak określenia

4.1.1.1.3 BIL vs RUPA

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności leczenia dla porównania bezpośredniego bilastyna vs rupatadyna w oparciu o analizę danych z badania Grace 2021. Szczegółowe dane ekstrahowane w celu przeprowadzenia porównania bezpośredniego podsumowano w aneksie 14.

4.1.1.1.3.1 Zmiana w zakresie TNSS od wartości wyjściowej do 14 dnia

W przypadku zmiany w zakresie całkowitego wyniku objawów nosowych (TNSS) od wartości wyjściowej do 14. dnia w badaniu Grace 2021 porównanie terapii bilastyna vs rupatadyna nie wykazało statystycznie istotnej różnicy między obiema grupami leczenia.

Skalę służąca do oceny TNSS opisano w Aneksie 16.

Tab. 24. Zmiana w zakresie TNSS od wartości wyjściowej do 14. dnia - BIL vs RUPA.

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

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

4.1.1.1.3.2 Zmiana w zakresie AEC od wartości wyjściowej do 14 dnia

W przypadku zmiany w zakresie bezwzględnego poziomu eozynofilii (AEC) od wartości wyjściowej do 14 dnia w badaniu Grace 2021 porównanie terapii bilastyna vs rupatadyna nie wykazało statystycznie istotnej różnicy między obiema grupami leczenia.

Tab. 25. Zmiana w zakresie bezwzględnego poziomu eozynofilii (AEC) od wartości wyjściowej do 14. dnia - BIL vs RUPA.

Punkt końcowy	BIL			RUPA			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie bezwzględnego poziomu eozynofilii (AEC) od wartości wyjściowej do 14. dnia [/µl^]	30	-37,00	55,38	30	-35,20	52,69	-1,80 (-29,15; 25,55)	0,8978

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

^domyślna jednostka - w publikacjach brak określenia

4.1.1.1.4 BIL vs CET

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności leczenia dla porównania bezpośredniego bilastyna vs cetyryzyna w oparciu o analizę danych z badań Kuna 2009 oraz Sastre 2012. Szczegółowe dane ekstrahowane w celu przeprowadzenia porównania bezpośredniego podsumowano w aneksie 14.

4.1.1.1.4.1 TSS

W zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących oceny nasilenia objawów (TSS) w badaniu Kuna 2009 porównanie terapii bilastyną vs cetyryzyną nie wykazało statystycznie istotnej różnicy między obiema grupami leczenia.

Skalę służąca co oceny TSS opisano w Aneksie 16.

Tab. 26. Całkowity wynik oceny nasilenia objawów (TSS) - BIL vs CET.

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
TSS								
AUC TSS (14 dni)	226	76,5	47,9	227	72,3	46,6	4,20 (-4,50; 12,90)	0,3447
Zmiana w zakresie AUC TSS od wartości wyjściowej do 14. dnia	226	-65,2	49	227	-71,5	52,3	6,30 (-3,03; 15,63)	0,1865

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 14. dnia	226	-4,76	3,83	227	-5,32	4,21	0,56 (-0,18; 1,30)	0,1393
Różnica w natychmiastowym TSS ocenianym przez pacjentów rano i wieczorem	226	-1,46	17,2	227	1,12	15,8	-2,58 (-5,62; 0,46)	0,0969

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

4.1.1.1.4.2 NSS

Analiza danych z badania Kuna 2009 wykazała istotną statystycznie różnicę między terapią bilastyną i cetyryzyną na korzyść cetyryzyny w zakresie zmiany oceny nasilenia objawów nosowych (NSS) od wartości wyjściowej do 14. dnia.

Inne analizowane w badaniu Kuna 2009 punkty końcowe dotyczące oceny NSS nie wykazały istotnych statystycznie różnic między ocenianymi terapiami.

Skalę służącą do oceny NSS opisano w Aneksie 16.

Tab. 27. Ocena nasilenia objawów nosowych (NSS) - BIL vs CET.

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

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; CET - cetyryzyna; AUC - obszar pod krzywą (ang. *area under curve*); NSS - objawy nosowe (ang. *nasal symptom score*).

4.1.1.1.4.3 NNSS

W zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących oceny nasilenia objawów niezwiązanych z nosem (NNSS) w badaniu Kuna 2009 porównanie terapii bilastyną vs cetyryzyną nie wykazało statystycznie istotnej różnicy między obiema grupami leczenia.

Skalę służącą do oceny NNSS opisano w Aneksie 16.

Tab. 28. Ocena nasilenia objawów niezwiązanych z nosem (NNSS) - BIL vs CET.

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
NNSS								
AUC NNSS - refleksyjna ocena pacjenta w dniu 14.	226	21,79	21,8	227	22,19	22,5	-0,40 (-4,48; 3,68)	0,8477
AUC NNSS - natychmiastowa ocena pacjenta w dniu 14.	226	23,46	21,7	227	23,73	22,8	-0,27 (-4,37; 3,83)	0,8973
Zmiana w zakresie NNSS od wartości wyjściowej do 14. dnia	226	-1,65	1,89	227	-1,76	2,03	0,11 (-0,25; 0,47)	0,5509

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; CET - cetyryzyna; AUC - obszar pod krzywą (ang. *area under curve*); NNSS - objawy niezwiązane z nosem (ang. *non-nasal symptom score*).

4.1.1.1.4.4 Globalne wrażenie kliniczne badacza (CGI)

W zakresie oceny globalnego wrażenia klinicznego badacza, w badaniu Kuna 2009 porównanie terapii bilastyną vs cetyryzyną nie wykazało statystycznie istotnej różnicy między obiema grupami leczenia.

Skalę służącą do oceny globalnego wrażenia klinicznego badacza (CGI) opisano w Aneksie 16.

Tab.29. Globalne wrażenie kliniczne badacza (CGI) - BIL vs CET.

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Globalne wrażenie kliniczne badacza (CGI) w dniu 14.	226	5	3,9	227	4,7	3,6	0,30 (-0,39; 0,99)	0,3954

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; CET - cetyryzyna; CGI - globalne wrażenie kliniczne (ang. *clinical global impression*).

4.1.1.1.4.5 Zmiana procentowa w zakresie wyników poszczególnych objawów od wartości wyjściowej do 7. i 14. dnia

Analiza danych z badania Kuna 2009 wykazała brak istotnych statystycznie różnic między grupami leczonych bilastyną i cetyryzyną w zakresie zmian procentowych w wynikach poszczególnych objawów od wartości wyjściowej do 7. i 14. dnia.

Ocena każdego objawu odbywała się w 4-stopniowej skali, gdzie: 0 = brak objawów; 1 = łagodne objawy, które występują sporadycznie, ale nie są uciążliwe; 2 = umiarkowane objawy, które często występują i są dokuczliwe; oraz 3 = ciężkie objawy, które są ciągłe i przeszkadzają w codziennych aktywnościach lub śnie.

Tab. 30. Zmiana procentowa w wynikach poszczególnych objawów od wartości wyjściowej do 7. i 14. dnia - BIL vs CET.

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana procentowa w wynikach poszczególnych objawów od wartości wyjściowej do 7. dnia								
Kichanie	226	-52,4	50,3	227	-55	49	2,60 (-6,55; 11,75)	0,5777
Katar	226	-44,5	42	227	-46,9	47,8	2,40 (-5,89; 10,69)	0,5705
Swędzenie nosa	226	-51	46,3	227	-54,8	47	3,80 (-4,79; 12,39)	0,3865
Niedrożność nosa	226	-43,8	42,1	227	-40,2	48,5	-3,60 (-11,96; 4,76)	0,3993
Swędzenie oczu	226	-49,6	51,2	227	-48,5	57,5	-1,10 (-11,13; 8,93)	0,8298
Łzawienie	226	-57,2	53,6	227	-60,3	53,4	3,10 (-6,75; 12,95)	0,5378
Zaczerwienienie oczu	226	-60	51,4	227	-53,4	53,4	-6,60 (-16,25; 3,05)	0,1809
Zmiana procentowa w wynikach poszczególnych objawów od wartości wyjściowej do 14. dnia								
Kichanie	226	-64,3	44,4	227	-63,7	43,8	-0,60 (-8,72; 7,52)	0,8849
Katar	226	-57,4	41,6	227	-58,4	43,7	1,00 (-6,86; 8,86)	0,8031
Swędzenie nosa	226	-59,5	41,7	227	-61,9	43,7	2,40 (-5,47; 10,27)	0,5501

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Niedrożność nosa	226	-48,5	39	227	-50,6	43,9	2,10 (-5,55; 9,75)	0,5906
Swędzenie oczu	226	-64,4	46,6	227	-59,1	54,1	-5,30 (-14,60; 4,00)	0,2645
Łzawienie	226	-70,9	46,6	227	-67	50,6	-3,90 (-12,86; 5,06)	0,3939
Zaczerwienienie oczu	226	-65,2	50,8	227	-65,3	50,9	0,10 (-9,27; 9,47)	0,9833

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

4.1.1.1.4.6 Wyniki objawów refleksyjnych i natychmiastowych u pacjentów leczonych przez 28 dni

Analiza oparta na badaniu Sastre 2012 nie wykazała istotnych statystycznie różnic między terapią bilastyną vs cetyryzyną w średnich AUC refleksyjnego i natychmiastowego T6SS u pacjentów leczonych przez 28 dni. Wyniki dotyczące refleksyjnego i natychmiastowego T4NSS i T2OSS oraz czasu do uzyskania maksymalnej odpowiedzi w skali rT6SS również nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami.

Skale służące do oceny objawów refleksyjnych i natychmiastowych T6SS, T4NSS i T2OSS opisano w Aneksie 16.

Tab. 31Wyniki objawów refleksyjnych i natychmiastowych u pacjentów leczonych przez 28 dni - BIL vs CET.

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
AUC rT6SS (28 dni)	212	184,6	93,1	214	182,7	89,1	1,90 (-15,41; 19,21)	0,8297
AUC iT6SS (28 dni)	212	185	95,5	214	182,3	89,4	2,70 (-14,87; 20,27)	0,7634
AUC rT4NSS (28 dni)	212	145,6	64,8	214	146,6	63,6	-1,00 (-13,19; 11,19)	0,8724
AUC iT4NSS (28 dni)	212	143,6	67,2	214	144,6	63,7	-1,00 (-13,44; 11,44)	0,8748
AUC rT2OSS (28 dni)	212	39	36,6	214	36,1	35,4	2,90 (-3,94; 9,74)	0,4064
AUC iT2OSS (28 dni)	212	41,4	37,6	214	37,9	36	3,50 (-3,49; 10,49)	0,3271
Czas do maksymalnej odpowiedzi dla rT6SS^	212	14,29	8,2	214	14,93	8,3	-0,64 (-2,21; 0,93)	0,4236

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; CET - cetyryzyna; AUC - obszar pod krzywą (ang. *area under curve*); TSS - całkowity wynik oceny (ang. *total symptom score*); rT6SS - refleksyjny całkowity wynik 6 symptomów (ang. *reflective total 6-symptom score*); iT6SS - natychmiastowy całkowity wynik 6 symptomów (ang. *instantaneous total 6-symptom score*); rT4NSS - refleksyjny całkowity wynik 4 symptomów (ang. *reflective total 4-symptom score*); iT4SS - natychmiastowy całkowity wynik 4 symptomów (ang. instantaneous total 4-symptom score); rT2OSS - refleksyjny całkowity wynik 2 objawów ocznych (ang. *reflective total 2-ocular symptom score*); iT2OSS - natychmiastowy całkowity wynik 2 objawów ocznych (ang. *instantaneous total 2-ocular symptom score*).

^ - brak zdefiniowania jednostki w badaniu

4.1.2 Pokrzywka

4.1.2.1Porównanie bezpośrednie

4.1.2.1.1 BIL vs LEVO

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności leczenia dla porównania bezpośredniego bilastyna vs lewocetyryzyna w oparciu o analizę danych z badań Chen 2024

oraz Zuberbier 2010. Szczegółowe dane ekstrahowane w celu przeprowadzenia porównania bezpośredniego podsumowano w aneksie 14.

4.1.2.1.1.1 TSS

W przypadku zmiany w zakresie całkowitego wyniku oceny nasilenia objawów (TSS) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia, w analizie uwzględniono następujące badania:

- Chen 2024,
- Zuberbier 2010.

TSS obliczono jako sumę wyników dotyczących świądu, liczby bąbli i maksymalnego rozmiaru bąbli odnotowanych w dzienniczkach pacjentów każdego dnia (skale ocen opisano w Aneksie 16).

W odniesieniu do zmiany w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia, odnotowano istotą statystycznie różnicę pomiędzy ocenianymi terapiami na korzyść lewocetyryzyny.

W odniesieniu do zmiany TSS ocenianego przez badacza oraz pacjenta (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi terapiami.

Tab. 32. Zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - BIL vs LEVO.

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

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

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

W zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących poszczególnych domen oceny nasilenia objawów (TSS) w badaniu Chen 2024 porównanie terapii bilastyną vs lewocetyryzyną po 4. tygodniach leczenia nie wykazało statystycznie istotnej różnicy między obiema grupami leczenia.

Tab. 33 Zmiana w zakresie poszczególnych domen TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - BIL vs LEVO [Chen 2024].

Punkt końcowy	BIL			LEVO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
TSS - poszczególne domeny								

Punkt końcowy	BIL			LEVO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Intensywność swędzenia w ciągu dnia	139	-0,81	0,48	140	-0,88	0,51	0,07 (-0,05; 0,18)	0,2408
Intensywność swędzenia w ciągu nocy	139	-1	0,48	140	-1,07	0,48	0,07 (-0,05; 0,18)	0,2263
Liczba bąbli w ciągu dnia	139	-0,67	0,54	140	-0,75	0,54	0,08 (-0,05; 0,21)	0,2190
Liczba bąbli w ciągu nocy	139	-0,83	0,54	140	-0,87	0,51	0,05 (-0,08; 0,17)	0,4292
Maksymalny rozmiar bąbli w ciągu dnia	139	-0,84	0,60	140	-0,88	0,60	0,04 (-0,11; 0,18)	0,5798
Maksymalny rozmiar bąbli w ciągu nocy	139	-1,03	0,66	140	-1,02	0,66	-0,01 (-0,16; 0,14)	0,8998

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; LEVO - lewocetyryzyna; TSS - całkowity wynik objawów (ang. *Total Symptom Score*).

W zakresie punktów końcowych dotyczących oceny nasilenia objawów (TSS) analizowanych w badaniu Zuberbier 2010 porównanie terapii bilastyną vs lewocetyryzyną wykazało statystycznie istotną różnicę w zmianie w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - domena maksymalnego rozmiaru bąbla oraz zmianie w zakresie AUC TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - domena maksymalnego rozmiaru bąbla na korzyść lewocetyryzyny.

Pozostałe analizowane w badaniu Zuberbier 2010 punkty końcowe nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami.

Tab. 34 Całkowity wynik oceny nasilenia objawów (TSS) - BIL vs LEVO [Zuberbier 2010].

Punkt końcowy	BIL			LEVO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Refleksyjny TSS								
Zmiana w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 2. tygodnia	172	-3,99	2,07	163	-4,35	1,95	0,36 (-0,07; 0,79)	0,1021
Refleksyjny TSS - poszczególne domeny								
Zmiana w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - domena świądu	172	-1,48	0,73	163	-1,56	0,67	0,08 (-0,07; 0,23)	0,2964
Zmiana w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - domena liczby bąbli	172	-1,37	0,73	163	-1,47	0,7	0,10 (-0,05; 0,25)	0,2015
Zmiana w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - domena maksymalnego rozmiaru bąbla	172	-1,37	0,83	163	-1,6	0,75	0,23 (0,06; 0,40)	0,0081
AUC TSS								
Zmiana w zakresie AUC TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	172	-115,21	58,05	163	-126,5	52,55	11,29 (-0,56; 23,14)	0,0627
AUC TSS - poszczególne domeny								
Zmiana w zakresie AUC TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - domena świądu	172	-40,47	20,04	163	-42,75	18,41	2,28 (-1,84; 6,40)	0,2786

Punkt końcowy	BIL			LEVO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie AUC TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - domena liczby bąbli	172	-37,32	20,15	163	-40,08	19,26	2,76 (-1,46; 6,98)	0,2008
Zmiana w zakresie AUC TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - domena maksymalnego rozmiaru bąbla	172	-37,42	22,63	163	-43,67	20,6	6,25 (1,62; 10,88)	0,0085
TSS natychmiastowy oceniany przez badacza								
Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 2. tygodnia	172	-4,79	2,39	163	-4,84	2,27	0,05 (-0,45; 0,55)	0,8444
TSS natychmiastowy oceniany przez badacza - poszczególne domeny								
Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 2. tygodnia - domena świądu	172	-1,67	0,94	163	-1,69	0,84	0,02 (-0,17; 0,21)	0,8373
Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - domena świądu	172	-1,69	0,94	163	-1,74	0,85	0,05 (-0,14; 0,24)	0,6096
Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 2. tygodnia - domena liczby bąbli	172	-1,52	0,88	163	-1,52	0,83	0,00 (-0,18; 0,18)	1,0000
Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - domena liczby bąbli	172	-1,56	0,93	163	-1,58	0,94	0,02 (-0,18; 0,22)	0,8450
Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 2. tygodnia - domena maksymalnego rozmiaru bąbla	172	-1,6	0,95	163	-1,63	1,02	0,03 (-0,18; 0,24)	0,7810
Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - domena maksymalnego rozmiaru bąbla	172	-1,55	1,14	163	-1,73	0,97	0,18 (-0,05; 0,41)	0,1199

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; LEVO - lewocetyryzyna; VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*); TSS - całkowity wynik objawów (ang. *Total Symptom Score*); AUC - obszar pod krzywą (ang. *area under curve*).

4.1.2.1.1.2 Zmiana w zakresie UCS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia

W badaniu Chen 2024 wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii lewocetyryzyną w przypadku zmiany w zakresie refleksyjnego złożonego wyniku pokrzywki (UCS) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia.

W przypadku zmiany w zakresie złożonego wyniku pokrzywki (UCS) ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia różnica między analizowanymi terapiami nie była istotna statystycznie.

Tab. 35 Zmiana w zakresie UCS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - BIL vs LEVO.

Punkt końcowy	BIL			LEVO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
UCS								
Zmiana w zakresie refleksyjnego UCS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	139	-1,62	1,63	140	-2,05	1,59	0,43 (0,05; 0,81)	0,0265
Zmiana w zakresie UCS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	139	-1,3	1,8	140	-1,5	1,8	0,20 (-0,22; 0,62)	0,3542

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; LEVO - lewocetyryzyna; UCS - złożony wynik pokrzywki (ang. *Urticaria Composite Score*).

4.1.2.1.1.3 Globalne wrażenie kliniczne (GCI)

W zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących globalnego wrażenia klinicznego (GCI) badacza w badaniu Chen 2024 porównanie terapii bilastyną vs lewocetyryzyną po 4. tygodniach leczenia nie wykazało statystycznie istotnej różnicy między obiema grupami leczenia.

Skalę służącą do oceny globalnego wrażenia klinicznego badacza (CGI) opisano w Aneksie 16.

Tab. 36 Globalne wrażenie kliniczne badacza (CGI) - BIL vs LEVO.

Zdarzenie niepożądane	BIL n/N (%)	LEVO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Globalne wrażenie kliniczne (GCI) badacza (po 4 tygodniach leczenia)							
Wyraźna poprawa	71/139 (51,1%)	71/140 (50,7%)	1,01 (0,63; 1,62)	0,9514	0,00 (-0,11; 0,12)	0,951	-
Umiarkowana wyraźna poprawa	41/139 (29,5%)	48/140 (34,3%)	0,80 (0,48; 1,33)	0,3911	-0,05 (-0,16; 0,06)	0,390	-
Minimalna lekka poprawa	20/139 (14,4%)	13/140 (9,3%)	1,64 (0,78; 3,45)	0,1901	0,05 (-0,02; 0,13)	0,186	-
Brak zmian lub pogorszenie	1/139 (0,7%)	4/140 (2,9%)	0,25 (0,03; 2,23)	0,2129	-0,02 (-0,05; 0,01)	0,176	-
Brak oceny	6/139 (4,3%)	4/140 (2,9%)	1,53 (0,42; 5,56)	0,5149	0,01 (-0,03; 0,06)	0,512	-

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

4.1.2.1.1.4 Zmiana w zakresie UAS (skala VAS) od wartości wyjściowej do 2., 4. i 6. tygodnia

W przypadku zmiany w zakresie aktywności pokrzywki (UAS) ocenianej w skali VAS od wartości wyjściowej do 2., 4. i 6. tygodnia w badaniu Podder 2009 porównanie terapii bilastyną vs lewocetyryzyną wykazało statystycznie istotną różnicę między terapiami na korzyść bilastyny.

Skalę VAS służącą do oceny dyskomfortu związanego z pokrzywką opisano w Aneksie 16.

Tab. 37. Zmiana w zakresie UAS (skala VAS) od wartości wyjściowej do 2., 4. i 6. tygodnia - BIL vs LEVO.

Punkt końcowy	BIL			LEVO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie UAS								
Od wartości wyjściowej do 2. tygodnia [mm]	31	-9,7	5,25	27	-4,9	5,25	-4,80 (-7,51; -2,09)	0,0010
Od wartości wyjściowej do 4. tygodnia [mm]	31	-24	4,48	27	-19,9	4,48	-4,10 (-6,41; -1,79)	0,0010
Od wartości wyjściowej do 6. tygodnia [mm]	31	-31,6	1,5	27	-27,4	1,7	-4,20 (-5,03; -3,37)	0,0000

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; LEVO - lewocetyryzyna; UAS - skala aktywności pokrzywki (ang. *Urticaria Activity Score*)

4.1.2.1.2 BIL vs CET

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności leczenia dla porównania bezpośredniego bilastyna vs cetyryzyna w oparciu o analizę danych z badania Sinha 2023 B. Szczegółowe dane ekstrahowane w celu przeprowadzenia porównania bezpośredniego podsumowano w aneksie 14.

4.1.2.1.2.1 Zmiana w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.

W badaniu Sinha 2023 B wykazano, że średnia różnica w zakresie średniego całkowitego wyniku oceny nasilenia objawów (MTSS) w grupach cetyryzyny i bilastyny od wartości wyjściowej do 6. tygodnia wykazała istotną statystycznie redukcję w grupie bilastyny w porównaniu z grupą cetyryzyny.

Skalę służącą do oceny zmiany w zakresie MTSS opisano w Aneksie 16.

Tab. 38. Zmiana w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - BIL vs CET.

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

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

4.1.2.1.2.2 Zmiana w zakresie skali liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.

W badaniu Sinha 2023 B wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii bilastyną w przypadku zmiany w zakresie skali liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.

Liczbę bąbli oceniano w 5-stopniowej skali (0 = brak, 1 = 1-5, 2 = 6-15, 3 = 16-25, 4 = >25).

Tab. 39. Zmiana w zakresie skali liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - BIL vs CET.

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

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

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

4.1.2.1.2.3 Zmiana w zakresie skali rozmiaru bąbla od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.

W badaniu Sinha 2023 B wykazano, że zmiana w zakresie skali rozmiaru bąbla od wartości wyjściowej do 6. tygodnia nie wykazała istotnych różnic między leczeniem bilastyną i cetyryzyną.

Rozmiar bąbli oceniano w 5-stopniowej skali (0 = brak, 1 = <0,5 cm, 2 = 0,6-2,0 cm, 3 = 2,1-4,0 cm, 4 = >4,0 cm).

Tab. 40. Zmiana w zakresie skali rozmiaru bąbla od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - BIL vs CET.

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie skali rozmiaru bąbla od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	32	-1,62	0,7	31	-1,71	0,69	0,09 (-0,25; 0,43)	0,6092

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

4.1.2.1.2.4 Zmiana w zakresie SIWS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.

W badaniu Sinha 2023 B wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii bilastyną w porównaniu z leczeniem cetyryzyną w przypadku zmiany w zakresie interferencji bąbli ze snem (SIWS) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.

Skalę służącą do oceny SIWS opisano w Aneksie 16.

Tab. 41. Zmiana w zakresie interferencji bąbli ze snem (SIWS) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - BIL vs CET.

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie interferencji bąbli ze snem (SIWS) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	32	-1,86	0,61	31	-1,13	0,65	-0,73 (-1,04; -0,42)	0,0000

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; CET - cetyryzyna; SIWS - skala wpływu bąbli na sen (ang. *Scale for Interference of Wheals with Sleep*).

4.1.2.1.2.5 Zmiana w zakresie SIE od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.

W badaniu Sinha 2023 B nie wykazano istotnych statystycznie różnic między leczeniem bilastyną i cetyryzyną w zakresie skali intensywności rumienia (SIE) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.

Skalę służącą do oceny SIE opisano w Aneksie 16.

Tab. 42. Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia (SIE) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - BIL vs CET.

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

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; CET - cetyryzyna; SIE - skala intensywności rumienia (ang. *Scale for Intensity of Erythema*).

4.1.2.1.2.6 Zmiana w zakresie SESI od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.

W badaniu Sinha 2023 B nie wykazano istotnych statystycznie różnic między leczeniem bilastyną i cetyryzyną w zakresie w zakresie skali stopnia zajęcia obszaru skóry (SESI) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.

Skalę służącą do oceny SESI opisano w Aneksie 16.

Tab. 43. Zmiana w zakresie skali stopnia zajęcia obszaru skóry (SESI) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - BIL vs CET.

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie skali stopnia zajęcia obszaru skóry (SESI) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	32	-1,59	0,61	31	-1,41	0,56	-0,18 (-0,47; 0,11)	0,2269

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; CET - cetyryzyna; SESI - skala stopnia zajęcia obszaru skóry (ang. *Scale for Extent of Skin Area Involvement*).

4.1.2.2 Porównania pośrednie

4.1.2.2.1 BIL vs LORA

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania pośredniego skuteczności leczenia bilastyny oraz loratadyny w oparciu o analizę danych z badań Chen 2024, Zuberbier 2010 oraz Anuradha 2010. Szczegółowe dane ekstrahowane w celu przeprowadzenia porównań pośrednich podsumowano w aneksach 14 i 15.

4.1.2.2.1.1 Zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia

W przypadku zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego całkowitego wyniku oceny nasilenia objawów (TSS) w 4. tygodniu, w analizie uwzględniono następujące badania:

- Chen 2024, Zuberbier 2010 - dla bilastyny,
- Anuradha 2010 - dla loratadyny.

TSS obliczono jako sumę wyników dotyczących świądu, liczby bąbli i maksymalnego rozmiaru bąbli odnotowanych w dzienniczkach pacjentów każdego dnia (wyjątek stanowi badanie Anuradha 2010, gdzie do wyniku TSS sumowano dodatkowo liczbę oddzielnych epizodów pokrzywki - ze względu na brak dostępnych danych i fakt że brane pod uwagę są zmiany od wartości wyjściowej w zakresie TSS uznano, iż różnica ta nie wypływa w znaczącym stopniu na wyniki analizy).

W zakresie zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego całkowitego wyniku oceny nasilenia objawów w 4. tygodniu, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi technologiami.

Wyniki podsumowano w Tab. 44.

Tab. 44 Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego całkowitego wyniku oceny nasilenia objawów (TSS) w 4. tygodniu - BIL vs LORA.

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

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

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

4.1.2.2.2 BIL vs DESLO

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania pośredniego skuteczności leczenia bilastyny oraz desloratadyny w oparciu o analizę danych z badań Zuberbier 2010, Nettis 2004 oraz Monroe 2003. Szczegółowe dane ekstrahowane w celu przeprowadzenia porównań pośrednich podsumowano w aneksach 14 i 15.

4.1.2.2.2.1 Zmiana w zakresie nasilenia świądu od wartości wyjściowej do 4. tygodnia

W przypadku zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego nasilenia świądu w 4. tygodniu, w analizie uwzględniono następujące badania:

- Zuberbier 2010 - dla bilastyny,
- Nettis 2004, Monroe 2003 - dla desloratadyny.

Skalę służącą do oceny nasilenia świądu opisano w Aneksie 16.

W zakresie zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego nasilenia świądu w 4. tygodniu, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi technologiami.

Wyniki podsumowano w Tab. 45.

Tab. 45 Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego nasilenia świądu w 4. tygodniu - BIL vs DESLO.

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Zmiana w zakresie nasilenia świądu od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	BIL vs PLB	Zuberbier 2010	-0,47 (-0,63; -0,31)	0,01 (-0,78; 0,80)
	DESLO vs PLB	Nettis 2004, Monroe 2003	-0,48 (-1,25; 0,30)	

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

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie

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

4.1.2.2.2.2 Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 4. tygodnia

W przypadku zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego liczby bąbli w 4. tygodniu, w analizie uwzględniono następujące badania:

- Zuberbier 2010 - dla bilastyny,
- Nettis 2004 - dla desloratadyny.

Skalę służącą do oceny liczby bąbli opisano w Aneksie 16 (w badaniu Zuberbier 2010 autorzy opisali skalę w sposób bardziej opisowy, ale wartości są spójne z tymi w badaniu Nettis 2004).

W zakresie zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego liczby bąbli w 4. tygodniu, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi technologiami.

Wyniki podsumowano w Tab. 46.

Tab. 46 Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego liczby bąbli w 4. tygodniu - BIL vs DESLO.

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

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

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

4.1.2.2.3 BIL vs RUPA

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania pośredniego skuteczności leczenia bilastyny oraz rupatadyny w oparciu o analizę danych z badań Sinha 2023 B oraz Dakhale 2014. Szczegółowe dane ekstrahowane w celu przeprowadzenia porównań pośrednich podsumowano w aneksach 14 i 15.

4.1.2.2.3.1 Zmiana w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia

W przypadku zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego średniego całkowitego wyniku oceny nasilenia objawów w 6. tygodniu, w analizie uwzględniono następujące badania:

- Sinha 2023 B - dla bilastyny,
- Dakhale 2014 - dla rupatadyny.

Skalę służącą do oceny MTSS opisano w Aneksie 16.

W zakresie zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego średniego całkowitego wyniku oceny nasilenia objawów w 6. tygodniu w porównaniu pośrednim poprzez

cetyryzynę, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi technologiami.

Wyniki podsumowano w Tab. 47.

Tab. 47 Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego średniego całkowitego wyniku oceny nasilenia objawów w 6. tygodniu - BIL vs RUPA.

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

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

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

4.1.2.2.3.2 Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia

W przypadku zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego liczby bąbli w 6. tygodniu, w analizie uwzględniono następujące badania:

- Sinha 2023 B - dla bilastyny,
- Dakhale 2014 - dla raupatadyny.

Liczbę bąbli oceniano w 5-stopniowej skali (0 = brak, 1 = 1-5, 2 = 6-15, 3 = 16-25, 4 = >25).

W zakresie zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego liczby bąbli w 6. tygodniu, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi technologiami.

Wyniki podsumowano w Tab. 48.

Tab. 48 Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego liczby bąbli w 6. tygodniu - BIL vs RUPA.

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

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

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

4.1.2.2.3.3 Zmiana w zakresie rozmiaru bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia

W przypadku zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego rozmiaru bąbli w 6. tygodniu, w analizie uwzględniono następujące badania:

- Sinha 2023 B - dla bilastyny,
- Dakhale 2014 - dla raupatadyny.

Rozmiar bąbli oceniano w 5-stopniowej skali (0 = brak, 1 = <0,5 cm, 2 = 0,6-2,0 cm, 3 = 2,1-4,0 cm, 4 = >4,0 cm).

W zakresie zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego rozmiaru bąbli w 6. tygodniu, odnotowano różnicę istotną statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami na korzyść grupy pacjentów stosujących rupatadynę.

Wyniki podsumowano w Tab. 49.

Tab. 49 Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego rozmiaru bąbli w 6. tygodniu - BIL vs RUPA.

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Zmiana w zakresie rozmiaru bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	BIL vs CET	Sinha 2023 B	0,09 (-0,25; 0,43)	0,68 (0,01; 1,35)
	RUPA vs CET	Dakhale 2014	-0,59 (-1,17; -0,01)	

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

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

4.1.2.2.3.4 Zmiana w zakresie SIWS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia

W przypadku zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego interferencji bąbli ze snem (SIWS) w 6. tygodniu, w analizie uwzględniono następujące badania:

- Sinha 2023 B - dla bilastyny,
- Dakhale 2014 - dla raupatadyny.

Skalę służącą do oceny zmiany z zakresie SIWS opisano w Aneksie 16.

W zakresie zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego interferencji bąbli ze snem (SIWS) w 6. tygodniu, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi technologiami.

Wyniki podsumowano w Tab. 49.

Tab. 50 Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego interferencji bąbli ze snem (SIWS) w 6. tygodniu - BIL vs RUPA.

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Zmiana w zakresie interferencji bąbli ze snem (SIWS) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	BIL vs CET	Sinha 2023 B	-0,73 (-1,04; -0,42)	-0,48 (-0,99; 0,03)
	RUPA vs CET	Dakhale 2014	-0,25 (-0,66; 0,16)	

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

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

4.1.2.2.3.5 Zmiana w zakresie SIE od wartości wyjściowej do 6. tygodnia

W przypadku zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego skali intensywności rumienia (SIE) w 6. tygodniu, w analizie uwzględniono następujące badania:

- Sinha 2023 B - dla bilastyny,
- Dakhale 2014 - dla raupatadyny.

Skalę służącą do oceny zmiany w zakresie SIE opisano w Aneksie 16.

W zakresie zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego skali intensywności rumienia (SIE) w 6. tygodniu, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi technologiami.

Wyniki podsumowano w Tab. 49.

Tab. 51 Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego skali intensywności rumienia (SIE) w 6. tygodniu - BIL vs RUPA.

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

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

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

4.1.2.2.3.6 Zmiana w zakresie SESI od wartości wyjściowej do 6. tygodnia

W przypadku zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego skali stopnia zajęcia obszaru skóry (SESI) w 6. tygodniu, w analizie uwzględniono następujące badania:

- Sinha 2023 B - dla bilastyny,
- Dakhale 2014 - dla raupatadyny.

Skalę służącą do oceny zmiany w zakresie SESI opisano w Aneksie 16.

W zakresie zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego skali stopnia zajęcia obszaru skóry (SESI) w 6. tygodniu, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi technologiami.

Wyniki podsumowano w Tab. 49.

Tab. 52 Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego skali stopnia zajęcia obszaru skóry (SESI) w 6. tygodniu - BIL vs RUPA.

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Zmiana w zakresie skali stopnia zajęcia obszaru skóry (SESI) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	BIL vs CET	Sinha 2023 B	-0,18 (-0,47; 0,11)	0,02 (-0,58; 0,62)
	RUPA vs CET	Dakhale 2014	-0,20 (-0,73; 0,33)	

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie

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

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

4.2 Jakość życia

4.2.1 Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

4.2.1.1 Porównanie bezpośrednie

4.2.1.1.1 BIL vs DESLO

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia dla porównania bezpośredniego bilastyna vs desloratadyna w oparciu o analizę danych z badania Bachert 2009. Szczegółowe dane ekstrahowane w celu przeprowadzenia porównania bezpośredniego podsumowano w aneksie 14.

4.2.1.1.1.1 Zmiana w zakresie jakości życia RQLQ od wartości wyjściowej do 14. dnia

W przypadku zmiany w zakresie poprawy jakości życia ocenianej w skali oceny jakości życia chorych na alergiczny nieżyt nosa (RQLQ) od wartości wyjściowej do 14. dnia w badaniu Bachert 2009 porównanie terapii bilastyną vs desloratadyną nie wykazało statystycznie istotnej różnicy między obiema grupami leczenia.

Kwestionariusz oceny jakości życia chorych na alergiczny nieżyt nosa RQLQ opisano w Aneksie 16.

Tab. 53Zmiana w zakresie jakości życia dla poszczególnych domen w kwestionariuszu RQLQ od wartości wyjściowej do 14. dnia - BIL vs DESLO.

Domena RQLQ	BIL			DESLO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Aktywność	233	-2	1,6	242	-1,9	1,6	-0,10 (-0,39; 0,19)	0,4962
Sen	233	-1,1	1,5	242	-1,3	1,6	0,20 (-0,08; 0,48)	0,1604
Objawy inne niż katar sienny	233	-1,3	1,3	242	-1,3	1,3	0,00 (-0,23; 0,23)	1,0000
Problemy praktyczne	233	-2,2	1,8	242	-2,1	1,8	-0,10 (-0,42; 0,22)	0,5453
Objawy nosowe	233	-1,9	1,6	242	-1,9	1,6	0,00 (-0,29; 0,29)	1,0000
Objawy oczne	233	-1,6	1,6	242	-1,6	1,4	0,00 (-0,27; 0,27)	1,0000
Emocje	233	-1,4	1,5	242	-1,2	1,3	-0,20 (-0,45; 0,05)	0,1217
Zmiana RQLQ ogółem	233	-1,6	1,2	242	-1,6	1,2	0,00 (-0,22; 0,22)	1,0000

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; DESLO - desloratadyna; RQLQ - kwestionariusz jakości życia dotyczący nieżytu nosa i spojówek (ang. *rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire*).

4.2.1.1.2 BIL vs CET

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia dla porównania bezpośredniego bilastyna vs cetyryzyna w oparciu o analizę danych z badania Kuna 2009. Szczegółowe dane

ekstrahowane w celu przeprowadzenia porównania bezpośredniego podsumowano w aneksie 14.

4.2.1.1.2.1 Zmiana procentowa w zakresie ogólnego dyskomfortu związanego z nieżytem nosa (skala VAS) od wartości wyjściowej do 14. dnia

W przypadku procentowej zmiany w zakresie ogólnego dyskomfortu związanego z nieżytem nosa (skala VAS) od wartości wyjściowej do 14. dnia w badaniu Kuna 2009 porównanie terapii bilastyną vs cetyryzyną nie wykazało statystycznie istotnej różnicy między obiema grupami leczenia.

Skalę VAS służącą do oceny dyskomfortu związanego z nieżytem nosa opisano w Aneksie 16.

Tab. 54. Zmiana procentowa ogólnego dyskomfortu związanego z nieżytem nosa (skala VAS) od wartości wyjściowej do 14. dnia - BIL vs CET.

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana procentowa ogólnego dyskomfortu związanego z nieżytem nosa [mm]	226	-54,6	33,8	227	-54,6	34,7	0,00 (-6,31; 6,31)	1,0000

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

4.2.1.1.3 BIL vs LORA

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia dla porównania bezpośredniego bilastyna vs loratadyna w oparciu o analizę danych w badaniu Locks 2017. Szczegółowe dane ekstrahowane w celu przeprowadzenia porównania bezpośredniego podsumowano w aneksie 14.

4.2.1.1.3.1 Zmiana w zakresie jakości życia RQLQ od wartości wyjściowej do 10. dnia

W przypadku zmiany w zakresie poprawy jakości życia ocenianej w skali oceny jakości życia chorych na alergiczny nieżyt nosa (RQLQ) od wartości wyjściowej do 10. dnia w badaniu Locks 2017 porównanie terapii bilastyną vs loratadyną nie wykazało statystycznie istotnej różnicy między obiema grupami leczenia.

Wyniki RQLQ były istotnie niższe od wartości wyjściowych, co wskazuje na poprawę jakości życia pacjentów po zastosowaniu obu leków przeciwhistaminowych (p<0,001) - oba rodzaje leczenia były równie skuteczne w poprawie jakości życia.

Kwestionariusz oceny jakości życia chorych na alergiczny nieżyt nosa RQLQ opisano w Aneksie 16.

Tab. 55 Zmiana w zakresie jakości życia dla poszczególnych domen w kwestionariuszu RQLQ od wartości wyjściowej do 10. dnia - BIL vs LORA.

Domena RQLQ	BIL			LORA			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Ciężkość choroby	35	-26,6	30,4	32	-26	24,7	-0,60 (-13,82; 12,62)	0,9294
Objawy nosowe	35	-3,51	2,9	32	-3,94	3,31	0,43 (-1,07; 1,93)	0,5752

Domena RQLQ	BIL			LORA			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Objawy ogólne	35	-17	13,1	32	-17,7	17,2	0,70 (-6,67; 8,07)	0,8529
Problemy praktyczne	35	-7,83	6,99	32	-8,53	7,01	0,70 (-2,66; 4,06)	0,6840
Emocje	35	-9,77	11,7	32	-14,4	10,3	4,63 (-0,64; 9,90)	0,0898
Całkowita zmiana wyniku RQLQ	35	-34,9	27,8	32	-40,7	31,5	5,80 (-8,48; 20,08)	0,4289

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; LORA - loratadyna; RQLQ - kwestionariusz jakości życia dotyczący nieżytu nosa i spojówek (ang. *rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire*).

4.2.2 Pokrzywka

4.2.2.1 Porównanie bezpośrednie

4.2.2.1.1 BIL vs LEVO

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia dla porównania bezpośredniego bilastyna vs lewocetyryzyna w oparciu o analizę danych z badań Chen 2024, Zuberbier 2010 oraz Podder 2020. Szczegółowe dane ekstrahowane w celu przeprowadzenia porównania bezpośredniego podsumowano w aneksie 14.

4.2.2.1.1.1 Zmiana w zakresie jakości życia DLQI od wartości wyjściowej do 4. tygodnia

W przypadku zmiany w zakresie *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia, w analizie uwzględniono następujące badania:

- Chen 2024,
- Zuberbier 2010.

Dermatologiczny Indeks Jakości Życia (DLQI) opisano w Aneksie 16.

W przypadku zmiany w zakresie *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią bilastyną vs lewocetyryzyną.

Tab. 56Zmiana zakresie *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - BIL vs LEVO.

Punkt końcowy	Badanie	RD lub ciągle (95% CI)	
		BIL vs LEVO	Metaanaliza
Zmiana w zakresie *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	Chen 2024	1,10 (-0,18; 2,38)	0,33 (-1,24; 1,91)
	Zuberbier 2010	-0,51 (-1,96; 0,94)	

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

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

4.2.2.1.1.2 Wpływ leczenia na zaburzenia snu w 2. i 4. tygodniu leczenia

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia dla porównania bezpośredniego bilastyna vs lewocetyryzyna w oparciu o analizę danych z badań Chen 2024 i Zuberbier 2010.

W przypadku wpływu leczenia na zaburzenia snu w 4. tygodniu leczenia, w analizie uwzględniono następujące badania:

- Chen 2024,
- Zuberbier 2010.

W odniesieniu do wpływu leczenia na zaburzenia snu w 4. tygodniu leczenia, odnotowano istotną statystycznie różnicę w przypadku grupy, w której pacjenci nie doświadczyli zaburzeń snu związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną na korzyść terapii lewocetyryzyną. W przypadku reszty grup nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi terapiami.

Tab. 57. Wpływ leczenia na zaburzenia snu w 4. tygodniu leczenia - BIL vs LEVO.

Punkt końcowy		Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
			BIL vs LEVO	Metaanaliza
Wpływ leczenia na zaburzenia snu w 4. tygodniu leczenia	Brak	Chen 2024	-0,06 (-0,17; 0,05)	-0,08 (-0,16; -0,00)
		Zuberbier 2010	-0,10 (-0,20; 0,00)	
	W pewnym stopniu	Chen 2024	0,05 (-0,06; 0,15)	0,04 (-0,02; 0,11)
		Zuberbier 2010	0,04 (-0,04; 0,13)	
	Umiarkowany	Chen 2024	-0,01 (-0,06; 0,05)	0,03 (-0,05; 0,11)
		Zuberbier 2010	0,08 (0,02; 0,13)	
	Duży	Chen 2024	0,01 (-0,02; 0,03)	0,00 (-0,02; 0,02)
		Zuberbier 2010	-0,01 (-0,04; 0,03)	
	Bardzo duży	Chen 2024	0,01 (-0,01; 0,03)	-0,00 (-0,02; 0,02)
		Zuberbier 2010	-0,01 (-0,05; 0,02)	

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

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

W odniesieniu do wpływu leczenia na zaburzenia snu w 2. tygodniu leczenia, w badaniu Chen 2024 odnotowano istotną statystycznie różnicę w przypadku grupy, w której pacjenci nie doświadczyli zaburzeń snu związanych z leczeniem oraz w przypadku grupy, w której pacjenci doświadczyli wpływu na zaburzenia snu w stopniu umiarkowanym na korzyść terapii lewocetyryzyną.

Tab. 58. Wpływ leczenia na zaburzenia snu w 2. tygodniu leczenia - BIL vs LEVO [Chen 2024].

Punkt końcowy		BIL n/N (%)	LEVO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Wpływ leczenia na zaburzenia snu - w 2. tygodniu leczenia	Brak	89/163 (54,6%)	103/154 (66,9%)	0,60 (0,38; 0,94)	0,0258	-0,12 (-0,23; -0,02)	0,024	8,14 NNTB (4,36; 61,73) NNTB
	W pewnym stopniu	51/163 (31,3%)	38/154 (24,7%)	1,39 (0,85; 2,28)	0,1911	0,07 (-0,03; 0,16)	0,188	-
	Umiarkowany	15/163 (9,2%)	5/154 (3,2%)	3,02 (1,07; 8,52)	0,0368	0,06 (0,01; 0,11)	0,026	16,79 NNTH (8,93; 141,06) NNTH
	Duży	7/163 (4,3%)	7/154 (4,5%)	0,94 (0,32; 2,75)	0,9135	0,00 (-0,05; 0,04)	0,914	-
	Bardzo duży	1/163 (0,6%)	1/154 (0,6%)	0,94 (0,06; 15,23)	0,9679	0,00 (-0,02; 0,02)	0,968	-

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

4.2.2.1.1.3 Zmiana w zakresie dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS) od wartości wyjściowej do 2. i 4. tygodnia

W przypadku zmiany w zakresie dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS) od wartości wyjściowej do 2. i 4. tygodnia, w analizie uwzględniono następujące badania:

- Podder 2020,
- Zuberbier 2010,
- Shah 2022.

Skalę VAS służącą do oceny dyskomfortu związanego z pokrzywką opisano w Aneksie 16.

W przypadku zmiany w zakresie dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS) od wartości wyjściowej do 2. tygodnia, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią bilastyną vs lewocetyryzyną.

W przypadku zmiany w zakresie dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia, odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy ocenianymi terapiami na korzyść lewocetyryzyny.

Tab. 59 Zmiana w zakresie dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS) od wartości wyjściowej do 2. i 4. tygodnia - BIL vs LEVO.

Punkt końcowy	Badanie	RD lub ciągle (95% CI)	
		BIL vs LEVO	Metaanaliza
Zmiana w zakresie dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS) od wartości wyjściowej do 2. tygodnia [mm]	Podder 2020	-2,40 (-3,74; -1,06)	-3,30 (-10,46; 3,87)
	Zuberbier 2010	4,50 (-1,34; 10,34)	
	Shah 2022	-12,60 (-19,02; -6,18)	
Zmiana w zakresie dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia [mm]	Podder 2020	7,80 (3,40; 12,20)	6,54 (2,91; 10,17)
	Zuberbier 2010	3,88 (-2,53; 10,29)	

Punkt końcowy	Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
		BIL vs LEVO	Metaanaliza

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

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

4.2.2.1.1.4 Zmiana w zakresie jakości życia według kwestionariusza CU-Q2oL od wartości wyjściowej do 2. tygodnia

W przypadku zmiany w zakresie jakości życia według kwestionariusza jakości życia u chorych z pokrzywką przewlekłą (CU-Q2oL, ang. *Chronic Urticaria Quality of Life questionnaire*) od wartości wyjściowej do 2. tygodnia w badaniu Shah 2022 porównanie terapii bilastyną vs lewocetyryzyną wykazano statystycznie istotną różnicę między obiema grupami leczenia na korzyść bilastyny u obu analizowanych punktach końcowych.

Kwestionariusz jakości życia u chorych z pokrzywką przewlekłą (CU-Q2oL) opisano w Aneksie 16.

Tab. 60. Zmiana w zakresie jakości życia według kwestionariusza CU-Q2oL od wartości wyjściowej do 2. tygodnia - BIL vs LEVO.

Punkt końcowy	BIL n/N (%)	LEVO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Zmiana w zakresie polepszenia jakości życia w skali CU-Q2oL od wartości wyjściowej do 2. tygodnia	18/39 (46,2%)	8/36 (22,2%)	3,00 (1,10; 8,21)	0,0325	0,24 (0,03; 0,45)	0,024	4,18 NNTB (2,24; 31,12) NNTB
Zmiana w zakresie polepszenia jakości życia w skali CU-Q2oL o >25% od wartości wyjściowej do 2. tygodnia	17/39 (43,6%)	7/36 (19,4%)	3,20 (1,13; 9,06)	0,0283	0,24 (0,04; 0,44)	0,019	4,14 NNTB (2,25; 25,56) NNTB

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); NNTB - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); BIL - bilastyna; LEVO - lewocetyryzyna; CU-Q2oL - kwestionariusz jakości życia u chorych z pokrzywką przewlekłą (ang. *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*)

4.3 Profil bezpieczeństwa

4.3.1 Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

4.3.1.1 Porównania bezpośrednie

4.3.1.1.1 BIL vs DESLO

Analizę bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego bilastyna vs vs desloratadyna przeprowadzono w oparciu o wyniki raportowane w badaniu Bachert 2009 w 2. tygodniu leczenia. Raportowano zdarzenia niepożądane pochodzące od wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Porównanie bilastyny z desloratadyną wykazało, że oba leki były dobrze tolerowane i wykazywały profil bezpieczeństwa podobny do placebo. Nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych i nie było istotnych różnic między grupami leczenia w zakresie parametrów życiowych, EKG lub wyników laboratoryjnych.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi technologiami

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia bilastyną i desloratadyną w badaniu Bachert 2009.

Tab. 61. Zdarzenia niepożądane w 2. tygodniu leczenia - Bachert 2009, BIL vs DESLO.

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

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

4.3.1.1.2 BIL vs CET

4.3.1.1.2.1 Analiza bezpieczeństwa w 2. tygodniu leczenia - badanie Kuna 2009

Analizę bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego bilastyna vs cetyryzyna przeprowadzono w oparciu o wyniki raportowane w badaniu Kuna 2009 w 2. tygodniu leczenia. Szczegółowe dane ekstrahowane w celu przeprowadzenia porównania bezpośredniego podsumowano w aneksie 14.

W ciągu 2-tygodniowego leczenia bilastyną i cetyryzyną, u 24-36% pacjentów w dowolnej grupie leczonej wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była istotnie statystycznie niższa w grupie leczonej bilastyną niż w grupie leczonej cetyryzyną. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (częstość występowania ≥2%) były ból głowy, senność, zmęczenie i duszność, jednak odsetek pacjentów doświadczających senności był statystycznie istotnie niższy w grupie bilastyny niż w grupie cetyryzyny. Również w przypadku pacjentów doświadczających zmęczenia oraz pacjentów mających zdarzenia niepożądane związane z lekiem, odsetek był statystycznie istotnie niższy w grupie bilastyny niż w grupie cetyryzyny. W trakcie badania nie zgłoszono poważnych zdarzeń niepożądanych ani zgonów.

Tab. 62 Zdarzenia niepożądane w 2. tygodniu leczenia - Kuna 2009, BIL vs CET.

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

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

4.3.1.1.2.2 **Analiza bezpieczeństwa w** 4. tygodniu leczenia - badanie Sastre 2009.

Analizę bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego bilastyna vs cetyryzyna przeprowadzono w oparciu o wyniki raportowane w badaniu Sastre 2009 w 4. tygodniu leczenia. Szczegółowe dane ekstrahowane w celu przeprowadzenia porównania bezpośredniego podsumowano w aneksie 14.

W ciągu 4-tygodniowego leczenia bilastyną w dawce 20 mg, cetyryzyną w dawce 10 mg lub placebo, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 44,3% u pacjentów otrzymujących placebo, 33,2% w grupie otrzymującej cetyryzynę i 42,1% w grupie otrzymującej bilastynę. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były ból głowy (13,7%, 5,1% i 10,7%) i senność (3,2%, 6,9% i 3,7%) u pacjentów otrzymujących odpowiednio placebo, cetyryzynę i bilastynę, przy czym odsetek pacjentów z bólem głowy był statystycznie istotnie mniejszy w grupie cetyryzyny niż w grupie bilastyny (p = 0,0324).

Tab. 63 Zdarzenia niepożądane w 4. tygodniu leczenia - Sastre 2012, BIL vs CET.

Zdarzenie niepożądane	BIL n/N (%)	CET n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Ból brzucha	1/214 (0,5%)	2/217 (0,9%)	0,50 (0,05; 5,61)	0,5778	-0,45 (-2,02; 1,11)	0,5695	-
Ból w górnej części brzucha	3/214 (1,4%)	2/217 (0,9%)	1,53 (0,25; 9,24)	0,6440	0,48 (-1,54; 2,50)	0,6420	-
Suchość w ustach	0/214 (0,0%)	1/217 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,31)	0,5055	-0,46 (-1,73; 0,81)	0,4778	-
Dyspepsja	3/214 (1,4%)	0/217 (0,0%)	7,20 (0,37; 140,21)	0,1926	1,40 (-0,40; 3,21)	0,1283	-
Nudności	1/214 (0,5%)	4/217 (1,8%)	0,25 (0,03; 2,26)	0,2167	-1,38 (-3,39; 0,63)	0,1796	-
Zmęczenie	6/214 (2,8%)	2/217 (0,9%)	3,10 (0,62; 15,54)	0,1687	1,88 (-0,67; 4,43)	0,1482	-
Zapalenie nosa i gardła	2/214 (0,9%)	3/217 (1,4%)	0,67 (0,11; 4,07)	0,6661	-0,45 (-2,47; 1,57)	0,6637	-
Zwiększony apetyt	3/214 (1,4%)	0/217 (0,0%)	7,20 (0,37; 140,21)	0,1926	1,40 (-0,40; 3,21)	0,1283	-
Zawroty głowy	2/214 (0,9%)	1/217 (0,5%)	2,04 (0,18; 22,64)	0,5623	0,47 (-1,10; 2,05)	0,5550	-
Ból głowy	23/214 (10,7%)	11/217 (5,1%)	2,26 (1,07; 4,75)	0,0324	5,68 (0,61; 10,75)	0,0282	17,61 NNTH (9,30; 165,24) NNTH
Senność	8/214 (3,7%)	15/217 (6,9%)	0,52 (0,22; 1,26)	0,1487	-3,17 (-7,40; 1,05)	0,1409	-
Ból gardła i krtani	1/214 (0,5%)	3/217 (1,4%)	0,33 (0,03; 3,25)	0,3451	-0,92 (-2,72; 0,89)	0,3196	-

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

4.3.2 Pokrzywka

4.3.2.1 Porównanie bezpośrednie

4.3.2.1.1 BIL vs LEVO

4.3.2.1.1.1 Analiza bezpieczeństwa w 2. tygodniu leczenia - badanie Shah 2022

W zakresie senności związanej z pokrzywką (skala VAS) po 2. tygodniach leczenia w badaniu Shah 2022 porównanie terapii bilastyną vs lewocetyryzyną wykazało statystycznie istotną różnicę między obiema grupami leczenia na korzyść bilastyny.

Skalę VAS służącą do oceny senności związanej z pokrzywką opisano w Aneksie 16.

Tab. 64. Średnia wartość w zakresie senności związanej z pokrzywką (skala VAS) w 2. tygodniu leczenia - BIL vs LEVO.

Punkt końcowy	BIL			LEVO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Średnia wartość w zakresie senności związanej z pokrzywką (skala VAS) w 2. tygodniu [cm]	39	0,74	0,94	36	2,19	1,33	-1,45 (-1,98; -0,92)	0,0000

Punkt końcowy	BIL			LEVO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; LEVO - lewocetyryzyna; VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*)

4.3.2.1.1.2 Analiza bezpieczeństwa w 4. tygodniu leczenia - badania Chen 2024 i Zuberbier 2010

Analizę bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego bilastyna vs lewocetyryzyna przeprowadzono w oparciu o wyniki raportowane w badaniach Chen 2024 i Zuberbier 2010 w 4. tygodniu leczenia. Raportowano zdarzenia niepożądane pochodzące od wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku. Przeprowadzono metaanalizę oraz podsumowano ostateczne wyniki. Szczegółowe dane ekstrahowane w celu przeprowadzenia porównania bezpośredniego podsumowano w aneksie 14.

W analizie bezpieczeństwa, w której metaanalizowano wyniki poszczególnych badań, oceniano następujące punkty końcowe:

- jakiekolwiek zdarzenia niepożądane,
- senność,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

W zakresie bezpieczeństwa leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi terapiami.

Tab. 65. Zdarzenia niepożądane w 4. tygodniu leczenia - **Chen 2024 i Zuberbier 2010, BIL vs LEVO.**

Punkt końcowy	Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
		BIL vs LEVO	Metaanaliza
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	Chen 2024	-0,04 (-0,15; 0,07)	-0,02 (-0,10; 0,05)
	Zuberbier 2010	-0,01 (-0,11; 0,09)	
Senność	Chen 2024	-0,01 (-0,06; 0,03)	-0,01 (-0,04; 0,02)
	Zuberbier 2010	-0,01 (-0,06; 0,04)	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Chen 2024	-0,09 (-0,18; 0,00)	-0,03 (-0,15; 0,09)
	Zuberbier 2010	0,03 (-0,06; 0,13)	

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

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

Dodatkowo analizując wyniki bezpieczeństwa z badania Chen 2024 wykazano, iż ani terapia bilastyną, ani lewocetyryzyną nie powodują poważnych zdarzeń niepożądanych oraz nie ma między nimi istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów przerywających leczenie ze względu na AE związane z terapią. Odnotowano, że w grupie pacjentów leczonych lewocetyryzyną istotnie statystycznie częściej pacjenci charakteryzowali się podwyższonym poziomem trójglicerydów we krwi. W kontekście innych AE różnice nie cechowały się istotnością statystyczną.

Tab. 66 Zdarzenia niepożądane w 4. tygodniu leczenia - Chen 2024, BIL vs LEVO.

Zdarzenie niepożądane	BIL n/N (%)	LEVO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Poważne AE	0/139 (0,0%)	0/141 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,01; 0,01)	1,000	-
Przerwanie leczenia ze względu na AE związane z leczeniem	1/139 (0,7%)	2/141 (1,4%)	0,50 (0,05; 5,62)	0,5773	-0,01 (-0,03; 0,02)	0,569	-
Najczęstsze AE związane z leczeniem (≥3% w każdej grupie)							
Arytmia zatokowa	5/139 (3,6%)	4/141 (2,8%)	1,28 (0,34; 4,86)	0,7190	0,01 (-0,03; 0,05)	0,719	-
Podwyższony poziom trójglicerydów we krwi	1/139 (0,7%)	7/141 (5,0%)	0,14 (0,02; 1,14)	0,0664	-0,04 (-0,08; 0,00)	0,031	23,56 NNTH (12,35; 253,60) NNTH
Hiperurykemia	1/139 (0,7%)	6/141 (4,3%)	0,16 (0,02; 1,37)	0,0952	-0,04 (-0,07; 0,00)	0,055	-

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

Dodatkowo analizując wyniki bezpieczeństwa z badania Zuberbier 2010 wykazano, iż ani terapia bilastyną, ani lewocetyryzyną nie powodują poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zgonów. Odnotowano, że w grupie pacjentów leczonych bilastyną istotnie statystycznie częściej pacjenci zgłaszali zmęczenie związane z leczeniem. W kontekście innych AE różnice nie cechowały się istotnością statystyczną. W badaniu wykazano, że bilastyna jest bezpiecznym i dobrze tolerowanym leczeniem.

Tab. 67. Zdarzenia niepożądane w 4. tygodniu leczenia - Zuberbier 2010, BIL vs LEVO.

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

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

4.3.2.1.1.3 Analiza bezpieczeństwa w 6. tygodniu leczenia - badanie Podder 2009

Analizę bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego bilastyna vs lewocetyryzyna przeprowadzono w oparciu o wyniki raportowane w badaniu Podder 2009 w 6. tygodniu leczenia. Szczegółowe dane ekstrahowane w celu przeprowadzenia porównania bezpośredniego podsumowano w aneksie 14.

W badaniu wykazano, że bilastyna i lewocetyryzyną są bezpiecznym i dobrze tolerowanym leczeniem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w każdej grupie były senność, ból głowy i zmęczenie. W przypadku pacjentów doświadczających senności, odsetek był istotnie statystycznie niższy w grupie bilastyny niż w grupie lewocetyryzyny. U żadnego pacjenta nie wystąpiły poważne działania niepożądane związane z leczeniem.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia bilastyną i lewocetyryzyną w badaniu Podder 2009.

Tab. 68. Zdarzenia niepożądane w 6. tygodniu leczenia - Podder 2009, BIL vs LEVO.

Zdarzenie niepożądane	BIL n/N (%)	LEVO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Senność	4/31 (12,9%)	17/27 (63,0%)	0,09 (0,02; 0,32)	0,0003	-0,50 (-0,72; -0,28)	0,000	2,00 NNTH (1,39; 3,53) NNTH

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

4.3.2.1.1.4 Analiza bezpieczeństwa w 24. tygodniu leczenia - badanie Rajendran 2024

Analizę bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego bilastyna vs lewocetyryzyna przeprowadzono w oparciu o wyniki raportowane w badaniu Rajendran 2024 w 24. tygodniu leczenia. Szczegółowe dane ekstrahowane w celu przeprowadzenia porównania bezpośredniego podsumowano w aneksie 14.

W badaniu wykazano, że bilastyna i lewocetyryzyna były dobrze tolerowane. Senność była powszechnie zgłaszana w przypadku lewocetyryzyny, a ból głowy w przypadku bilastyny. Oba leki nie powodowały poważnych działań niepożądanych.

W zakresie bezpieczeństwa leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi terapiami.

Tab. 69. Zdarzenia niepożądane w 24. tygodniu leczenia - Rajendran 2024, BIL vs LEVO.

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

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

4.3.2.1.2 BIL vs CET

Analizę profilu bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego bilastyna vs lewocetyryzyna przeprowadzono w oparciu o wyniki raportowane w badaniu Sinha 2023 B w 6. tygodniu leczenia. Raportowano zdarzenia niepożądane pochodzące od wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku. Szczegółowe dane ekstrahowane w celu przeprowadzenia porównania bezpośredniego podsumowano w aneksie 14.

Odsetek pacjentów z jakimikolwiek zdarzeniami niepożądanymi był istotnie statystycznie niższy w grupie przyjmującej bilastynę. Również w przypadku grupy pacjentów doświadczających sedacji, odsetek był statystycznie istotnie niższy w grupie bilastyny niż w grupie cetyryzyny. Innymi zdarzeniami niepożądanymi były ból głowy, podrażnienie żołądka i suchość w ustach, które były częstsze w grupie cetyryzyny.

W zakresie zmiany w zakresie sedacji w skali VAS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia w badaniu Sinha 2023 B porównanie terapii bilastyną vs cetyryzyną wykazało statystycznie istotną różnicę na korzyść terapii bilastyną.

Tab. 70. Zdarzenia niepożądane w 6. tygodniu leczenia - Sinha 2023 B, BIL vs CET.

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

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

Tab. 71. Zmiana w zakresie sedacji w skali VAS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - Sinha 2023 B, BIL vs CET.

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie sedacji w skali VAS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia [mm^]	32	-0,56	1,94	31	3,85	6,28	-4,41 (-6,72; -2,10)	0,0004

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; CET - cetyryzyna; VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analog Scale*).

^ jednostka domyślna - brak zdefiniowania w badaniu

4.3.2.2 Porównania pośrednie

4.3.2.2.1BIL vs LORA

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o wyniki raportowane w badaniach Zuberbier 2010 i Chen 2024 dla bilastyny oraz Anuradha 2010 dla loratadyny w 4. tygodniu leczenia. Raportowano zdarzenia niepożądane pochodzące od wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku. Przeprowadzono metaanalizę oraz podsumowano ostateczne wyniki uzyskane w zakresie porównań bezpośrednich oraz wynik uzyskany z porównania pośredniego - patrz Tab. 72.

W analizie bezpieczeństwa dla porównania pośredniego oceniano następujące punkty końcowe:

- jakiekolwiek zdarzenia niepożądane,
- ból głowy,
- senność.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa leczenia bilastyną i loratadyną.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi technologiami.

Tab. 72 Profil bezpieczeństwa BIL vs LORA w 4. tygodniu leczenia - wynik porównania pośredniego, statystyka OR.

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	OR (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	BIL vs LEVO	Zuberbier 2010, Chen 2024	0,90 (0,65; 1,26)	0,51 (0,11; 2,51)
	LORA vs LEVO	Anuradha 2010	1,75 (0,37; 8,24)	
Ból głowy	BIL vs LEVO	Zuberbier 2010	0,86 (0,47; 1,57)	0,29 (0,01; 7,69)
	LORA vs LEVO	Anuradha 2010	3,00 (0,12; 77,17)	
Senność	BIL vs LEVO	Zuberbier 2010, Chen 2024	0,79 (0,38; 1,64)	1,30 (0,17; 9,90)
	LORA vs LEVO	Anuradha 2010	0,61 (0,09; 4,01)	

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*)

4.3.2.2.2BIL vs DESLO

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o wyniki raportowane w badaniach Zuberbier 2010 i Chen 2024 dla bilastyny oraz NCT01916967 i NCT00264303 dla desloratadyny w 4. tygodniu leczenia. Raportowano zdarzenia niepożądane pochodzące od wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku. Przeprowadzono metaanalizę oraz podsumowano ostateczne wyniki uzyskane w zakresie porównań bezpośrednich oraz wynik uzyskany z porównania pośredniego - patrz Tab. 73 i Tab. 74.

W analizie bezpieczeństwa dla porównania pośredniego oceniano następujące punkty końcowe:

- jakiekolwiek zdarzenia niepożądane,
- ból głowy,
- senność.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa leczenia bilastyną i desloratadyną.

W przypadku punktu końcowego dotyczącego senności, w celu uzyskania ogólnego wyniku dla porównania bilastyny i desloratadyny wyniki poszczególnych porównań pośrednich (przez placebo i lewocetyryzynę) poddano metaanalizie przeprowadzonej z wykorzystaniem metody wariancji odwrotnej (ang. *generic-inverse variance*).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi technologiami.

Tab. 73 Profil bezpieczeństwa BIL vs DESLO w 4. tygodniu leczenia - wynik porównania pośredniego, statystyka OR.

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	OR (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	BIL vs PLB	Zuberbier 2010	1,31 (0,84; 2,04)	0,78 (0,33; 1,82)
	DESLO vs PLB	NCT01916967	1,69 (0,81; 3,49)	
Ból głowy	BIL vs LEVO	Zuberbier 2010	0,86 (0,47; 1,57)	0,62 (0,29; 1,33)
	DESLO vs LEVO	NCT00264303	1,38 (0,87; 2,18)	

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	OR (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Senność	BIL vs PLB	Zuberbier 2010	1,82 (0,65; 5,12)	1,84 (0,27; 12,75)
	DESLO vs PLB	NCT01916967	0,99 (0,19; 5,04)	
	BIL vs LEVO	Chen 2024, Zuberbier 2010	0,79 (0,38; 1,64)	1,88 (0,71; 5,01)
	DESLO vs LEVO	NCT00264303	0,42 (0,22; 0,81)	

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Tab. 74 Profil bezpieczeństwa BIL vs DESLO w 4. tygodniu leczenia - wynik porównania pośredniego metodą wariancji odwrotnej (ang. *generic-inverse variance*), statystyka OR.

Punkt końcowy	Porównanie	Porównanie pośrednie OR (95% CI)	
		Porównanie przez poszczególne komparatory	Porównanie przez ogólny komparator
Senność	BIL vs DESLO (PLB)	1,84 (0,27; 12,75)	1,87 (0,78; 4,49)
	BIL vs DESLO (LEVO)	1,88 (0,71; 5,01)	

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*)

4.3.2.2.3 BIL vs RUPA

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o wyniki raportowane w badaniach Sinha 2023 B dla bilastyny oraz Dakhale 2014 dla rupatadyny w 6. tygodniu leczenia. Raportowano zdarzenia niepożądane pochodzące od wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku. Przeprowadzono metaanalizę oraz podsumowano ostateczne wyniki uzyskane w zakresie porównań bezpośrednich oraz wynik uzyskany z porównania pośredniego - patrz Tab.

W analizie bezpieczeństwa dla porównania pośredniego oceniano następujące punkty końcowe:

- jakiekolwiek zdarzenia niepożądane,
- senność,
- zmiana w zakresie sedacji w skali VAS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa leczenia bilastyną i rupatadyną.

Skalę służącą do oceny zmiana w zakresie sedacji opisano w Aneksie 16.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi technologiami.

Tab. 75 Profil bezpieczeństwa BIL vs RUPA w 6. tygodniu leczenia - wynik porównania pośredniego, statystyka OR.

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	OR (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	BIL vs CET	Sinha 2023 B	0,20 (0,06; 0,70)	0,47 (0,09; 2,44)
	RUPA vs CET	Dakhale 2014	0,43 (0,14; 1,29)	
Senność	BIL vs CET	Sinha 2023 B	0,19 (0,04; 0,99)	0,48 (0,06; 3,74)

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	OR (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
	RUPA vs CET	Dakhale 2014	0,40 (0,11; 1,48)	

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Tab. 76 Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego sedacji w skali VAS w 6. tygodniu - BIL vs CET.

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągle (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Zmiana w zakresie sedacji w skali VAS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	BIL vs CET	Sinha 2023 B	-4,41 (-6,72; -2,10)	-2,35 (-5,15; 0,45)
	RUPA vs CET	Dakhale 2014	-2,06 (-3,64; -0,48)	

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

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

5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa

5.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 77) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Bellix® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tab. 77. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków - Bellix (dane na dzień 14.11.2024) [*adrreports.eu*].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	25
Choroby serca	248
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	9
Choroby ucha i błędnika	118
Choroby endokrynologiczne	10
Choroby oka	97
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	402
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	495
Choroby wątroby i dróg żółciowych	48
Choroby układu odpornościowego	72
Infekcje i choroby pasożytnicze	77
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	328
Odchylenia w parametrach badań	183
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	60
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	96
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7
Choroby układu nerwowego	520
Stany związane z ciążą, połogiem i okresem okołoporodowym	13
Kwestie związane z produktem	17
Choroby psychiczne	218
Choroby nerek i układu moczowego	44
Choroby układu rozrodczego i piersi	15

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	220
Choroby skóry i tkanki podskórnej	410
Zaburzenia społeczne	14
Procedury chirurgiczne i medyczne	10
Choroby naczyniowe	77
ŁĄCZNIE	3 833

5.2 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Bellix®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategoria zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 78).

Tab. 78. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków - preparat Bellix (dane na dzień 14.11.2024) [*vigiaccess.org*].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	24
Choroby serca	226
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	9
Choroby ucha i błędnika	133
Choroby endokrynologiczne	8
Choroby oka	96
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	481
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	498
Choroby wątroby i dróg żółciowych	37
Choroby układu odpornościowego	64
Infekcje i choroby pasożytnicze	67
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	256
Odchylenia w parametrach badań	167
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	70
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	102
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	9
Choroby układu nerwowego	636
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	11

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Kwestie związane z produktem	17
Choroby psychiczne	227
Choroby nerek i układu moczowego	43
Choroby układu rozrodczego i piersi	23
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	199
Choroby skóry i tkanki podskórnej	457
Zaburzenia społeczne	9
Procedury chirurgiczne i medyczne	5
Choroby naczyniowe	64
ŁĄCZNIE	3 938

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

6.1 Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

Nie zidentyfikowano żadnego opracowania z zakresu efektywności praktycznej dla bilastyny we wskazaniu alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

6.2 Pokrzywka

W poniższej tabeli zobrazowano dane dla 3 zidentyfikowanych opracowań z zakresu efektywności praktycznej, tj. zastosowania leczenia bilastyny w analizowanym wskazaniu w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej - poza ściśle kontrolowanymi warunkami badania klinicznego. Badania opublikowane w postaci pełnej publikacji to:

- Inui 2019,
- Kumaran 2024,
- Shah 2020.

Opisano metodykę badania, charakterystykę i liczebność populacji z uwzględnieniem zgodności populacji z populacją wnioskowaną. Wyniki przedstawiono w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych.

Szczegółowe dane na temat zidentyfikowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 79. Charakterystyka i wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej.

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki					Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny	Nr	Efekt bilastyny (2 tyg.)	Efekt bilastyny (4 tyg.)	Okres leczenia i efekt bilastyny	Uwagi	
Inui 2019	Badanie prospektywne	18 pacjentów (7 mężczyzn i 11 kobiet) z przewlekłą pokrzywką spontaniczną oporną na zwykłą dawkę innych leków przeciwhistaminowych przez ponad dwa tygodnie.	Skuteczność oceniana jest na podstawie częstych zmian bąbli zauważalnych przez pacjentów, według następujących kryteriów: brak widocznych zmian - brak efektu; zmniejszenie - dobra skuteczność; brak pojawiania się - doskonała skuteczność. Efekt oceniano po 2 i 4 tygodniach od rozpoczęcia stosowania bilastyny oraz w punkcie końcowym leczenia.	1	Dobry	Doskonały	9 miesięcy, Doskonały	Co drugi dzień	W rezultacie bilastyna wykazała doskonały efekt u 13 pacjentów (72,2%), dobry efekt u dwóch pacjentów (11,1%) i brak efektu u trzech pacjentów (16,7%). Średni czas trwania terapii bilastyną wynosił 2,9 miesiąca, a w trakcie okresu leczenia efekty utrzymywały się u wszystkich pacjentów, u których wystąpiła reakcja.
				2	Dobry	Doskonały	3 miesiące, Doskonały	Łojotokowe zapalenie skóry	
				3	Doskonały	Doskonały	4 miesiące, Doskonały	Obrzęk Quinckego	
				4	Doskonały	Doskonały	3 miesiące, Doskonały	Brak uwag	
				5	Brak efektu	Doskonały	1 miesiąc, Doskonały	Kombinacja bilastyny i famotydyny (20 mg/d) data doskonały efekt	
				6	Doskonały	Doskonały	1 miesiąc, Doskonały	Brak uwag	
				7	Doskonały	Doskonały	1 miesiąc, Doskonały	Brak uwag	
				8	Doskonały	Doskonały	2 miesiące, Doskonały	Brak uwag	
				9	Brak efektu	Brak efektu	1 miesiąc, Brak efektu	Kombinacja bilastyny i lewocetyryzyny data doskonały efekt	
				10	Doskonały	Doskonały	2 miesiące, Doskonały	Atopowe zapalenie skóry	
				11	Doskonały	Doskonały	3 miesiące, Doskonały	Brak uwag	
				12	Dobry	Dobry	4 miesiące, Dobry	Brak uwag	

<table>
<tr><th>Nazwa/kod badania</th><th colspan="3">Metodyka</th><th>Wyniki</th><th>Wnioski</th></tr>
<tr><th></th><th>Typ badania</th><th>Pacjenci</th><th>Sposób oceny</th><th></th><th></th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>13</td><td>Doskonały</td><td>Doskonały</td><td>1 miesiąc, Doskonały</td><td>Brak uwag</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Doskonały</td><td>Doskonały</td><td>2 miesiące, Doskonały</td><td>Brak uwag</td></tr>
<tr><td>15</td><td>Brak efektu</td><td>Doskonały</td><td>3 miesiące, Doskonały</td><td>Lewocetyryzyna dała doskonały efekt</td></tr>
<tr><td>16</td><td>Doskonały</td><td>Doskonały</td><td>7 miesięcy, Doskonały</td><td>2-3 tabletki /tydz.</td></tr>
<tr><td>17</td><td>Dobry</td><td>Dobry</td><td>6 tygodni, Dobry</td><td>Brak uwag</td></tr>
<tr><td>18</td><td>Doskonały</td><td>Doskonały</td><td>2 miesiące, Doskonały</td><td>Brak uwag</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>Kumaran 2024</td><td>Badanie retrospektywne</td><td>124 pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną.</td><td>Bezpieczeństwo i tolerancja oceniane są na podstawie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych.</td><td>
<table>
<tr><th>Dawka bilastyny</th><th>Działanie niepożądane</th><th>Liczba pacjentów (%)</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Bilastyna 20 mg (n = 7/72)</td><td>Senność</td><td>4 pacjentów (5,5%)</td></tr>
<tr><td>Ból głowy</td><td>1 pacjent (1,4%)</td></tr>
<tr><td>Zawroty głowy</td><td>1 pacjent (1,4%)</td></tr>
<tr><td>Zaparcia</td><td>1 pacjent (1,4%)</td></tr>
<tr><td rowspan="7">Bilastyna >20 mg (n = 18/52)*</td><td>Senność</td><td>10 pacjentów (19,2%)</td></tr>
<tr><td>Ból głowy</td><td>2 pacjentów (3,8%)</td></tr>
<tr><td>Zawroty głowy</td><td>1 pacjent (1,9%)</td></tr>
<tr><td>Ból brzucha</td><td>2 pacjentów (3,8%)</td></tr>
<tr><td>Dyspepsja</td><td>2 pacjentów (3,8%)</td></tr>
<tr><td>Wysypka trądzikowa</td><td>1 pacjent (1,9%)</td></tr>
</table>
*18 działań niepożądanych zaobserwowano u 16 pacjentów, dwa przypadki działań niepożądanych przy dawce niskiej, które później przesunięto do grupy z dawką wysoką, zostały uwzględnione wyłącznie w grupie z dawką niską, gdyż początkowo wystąpiły one przy dawce niskiej.
</td><td>Podsumowując, bilastyna jest bezpieczna i dobrze tolerowana. Niemniej jednak należy zachować ostrożność i czujność przy zwiększaniu dawki bilastyny oraz udzielić pacjentowi odpowiednich porad dotyczących rozpoznawania i zgłaszania działań niepożądanych.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Nazwa/kod badania</th><th colspan="3">Metodyka</th><th>Wyniki</th><th>Wnioski</th></tr>
<tr><th></th><th>Typ badania</th><th>Pacjenci</th><th>Sposób oceny</th><th></th><th></th></tr>
<tr>
<td>Shah 2020</td>
<td>Badanie retrospektywne</td>
<td>230 pacjentów z przewlekłą pokrzywką oporną na lewocetryzynę w standardowej dawce.</td>
<td>Oceny przeprowadzono na początku badania i po 4 tygodniach, przy użyciu systemu punktacji UCT (Urticaria Control Test) i skali VAS (Visual Analogue Scale).</td>
<td>
<table>
<tr><th colspan="5">Skuteczność bilastyny</th></tr>
<tr><th></th><th>Parametr</th><th>Wartość początkowa</th><th>Dzień 28</th><th>Wartość P</th></tr>
<tr><td rowspan="5">UCT</td><td>Poprawa objawów</td><td>2,2</td><td>3,2</td><td><0,05</td></tr>
<tr><td>Poprawa jakości życia</td><td>2,1</td><td>3,2</td><td><0,05</td></tr>
<tr><td>Satysfakcja z leczenia</td><td>2,2</td><td>3,15</td><td><0,05</td></tr>
<tr><td>Kontrola pokrzywki</td><td>2,5</td><td>3,5</td><td><0,05</td></tr>
<tr><td>Łączny wynik UCT</td><td>9</td><td>13,05</td><td><0,05</td></tr>
<tr><td rowspan="2">VAS</td><td>Stopień senności</td><td>2,8</td><td>2,32</td><td><0,191</td></tr>
<tr><td>Satysfakcja z leku</td><td>7,61</td><td>8,75</td><td><0,05</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th>Działanie niepożądane</th><th>Liczba przypadków (n)</th></tr>
<tr><td>Sedacja</td><td>10</td></tr>
<tr><td>Zmęczenie</td><td>4</td></tr>
<tr><td>Zawroty głowy</td><td>3</td></tr>
<tr><td>Ból głowy</td><td>2</td></tr>
</table>
</td>
<td>Bilastyna w standardowej licencjonowanej dawce jest skutecznym lekiem przeciwhistaminowym H1 w łagodzeniu objawów pacjentów z przewlekłą pokrzywką opornych na lewocetryzynę we wczesnym stadium. Zaobserwowano poprawę we wszystkich parametrach UCT i VAS. Łącznie 19 pacjentów skarżyło się na działania niepożądane. Wszystkie działania niepożądane miały charakter łagodny i żaden z pacjentów nie przerwał leczenia. Ogólnie rzecz biorąc bilastyna była dobrze tolerowana.</td>
</tr>
</table>

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania bilastyny (Bellix®) w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali RoB2 wg Cochrane, natomiast do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Badania nierandomizowane oceniono przy pomocy skali NOS.

Do dnia 10.10.2024.roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa bilastyny 6 badań klinicznych w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego):

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

oraz 12 badań klinicznych w leczeniu pokrzywki:

- Chen 2024 (bilastyna vs lewocetyryzyna);
- Podder 2020 (bilastyna vs lewocetyryzyna);
- Rajendran 2024 (bilastyna vs lewocetyryzyna);
- Shah 2022 (bilastyna vs lewocetyryzyna);
- Sinha 2023 B (bilastyna vs cetyryzyna);
- Zuberbier 2010 (bilastyna vs lewocetyryzyna vs placebo);
- Anuradha 2010 (loratadyna vs lewocetyryzyna);
- Dakhale 2014 (cetyryzyna vs rupatadyna);
- Monroe 2003 (desloratadyna vs placebo);
- Nettis 2004 (desloratadyna vs placebo);
- NCT01916967 (desloratadyna vs placebo);
- NCT00264303 (lewocetyryzyna vs desloratadyna).

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

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

W leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego), porównanie przeprowadzono pod względem takich punktów końcowych, jak zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS), zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS), sedacja/senność oraz zdarzenia niepożądane.

W leczeniu pokrzywki, porównanie przeprowadzono pod względem takich punktów końcowych, jak zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS), zmiana w zakresie skali liczby bąbli, zmiana w zakresie skali intensywności rumienia, zmiana w zakresie nasilenia świądu, sedacja/senność oraz zdarzenia niepożądane.

Dodatkowo, w ramach przeszukiwania badań wtórnych w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego), zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne o charakterze przeglądu systematycznego (Singh 2022).

Dodatkowo, w ramach przeszukiwania badań wtórnych w leczeniu pokrzywki, zidentyfikowano 2 opracowania wtórne o charakterze przeglądu systematycznego (Phinyo 2021, Snidvongs 2017). Zidentyfikowano również 3 badania efektywności praktycznej (Inui 2019, Kumaran 2024, Shah 2020).

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

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

Poniżej zebrano wyniki uzyskane w zakresie przeprowadzonych porównań bezpośrednich oraz pośrednich.

Skuteczność leczenia

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności leku bilastyna w porównaniu do zastosowania leku lewocetyryzyna, cetyryzyna, loratadyna, rupatadyna i desloratadyna. Pogrubioną czcionką oraz kolorem zielonym zaznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść bilastyny.

W przypadku wyników z zakresu TSS/MTSS uzyskano brak różnic statystycznych pomiędzy bilastyną a desloratadyną oraz pomiędzy bilastyną a cetyryzyną. Ze względu na brak wyników, nie możliwe było wykonanie porównania vs lewocetyryzyna, loratadyna i rupatadyna. Dane podsumowano Tab. 80 i Tab. 81.

Tab. 80. Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) - bilastyna vs desloratadyna.

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

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

Tab. 81. Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) - bilastyna vs cetyryzyna.

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

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

W przypadku większości wyników z zakresu TNSS/NSS uzyskano brak różnic statystycznych pomiędzy terapiami. W porównaniu bilastyna vs cetyryzyna uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść terapii opcjonalnej. Ze względu na brak dostępnych danych, nie

wykonano porównania vs loratadyna. Dane podsumowano **Tab. 82**, **Tab. 83**,**Tab. 84** i **Tab. 85**.

Tab. 82. Zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS) - bilastyna vs desloratadyna.

Punkt końcowy	BIL			DESLO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Ocena nasilenia objawów nosowych (NSS)								
AUC NSS (14 dni)	233	62,6	500,6	242	63,8	462	-1,20 (-87,93; 85,53)	0,9784
Procentowa zmiana od wartości wyjściowej do 7. dnia	233	-41,1	589,2	242	-45	552,2	3,90 (-98,89; 106,69)	0,9407
Procentowa zmiana od wartości wyjściowej do 14. dnia	233	-48,3	589,2	242	-51,9	606,6	3,60 (-103,95; 111,15)	0,9477

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

Tab. 83. Zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS) - bilastyna vs lewocetyryzyna.

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

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

Tab. 84. Zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS) - bilastyna vs rupatadyna.

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

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

Tab. 85. Zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS) - bilastyna vs cetyryzyna.

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

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie NSS od wartości wyjściowej do 14. dnia	226	-3,11	2,29	227	-3,56	2,48	0,45 (0,01; 0,89)	0,0454

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

Pokrzywka

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności leku bilastyna w porównaniu do zastosowania leku lewocetyryzyna, cetyryzyna, loratadyna, rupatadyna i desloratadyna. Pogrubioną czcionką oraz kolorem zielonym zaznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść bilastyny.

W przypadku większości wyników z zakresu TSS/MTSS uzyskano brak różnic statystycznych pomiędzy terapiami. Dla porównania vs cetyryzyna uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji. Natomiast, w zakresie refleksyjnego TSS dla porównania z lewocetyryzyną uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść terapii opcjonalnej. Ze względu na brak wyników, nie wykonano porównania vs desloratadyna. Dane podsumowano w **Tab. 86**, **Tab. 87**, **Tab. 88** i **Tab. 89**.

Tab. 86. Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) - bilastyna vs lewocetyryzyna.

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

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

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

Tab. 87. Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) - bilastyna vs cetyryzyna.

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

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

Tab. 88. Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) - bilastyna vs loratadyna.

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

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

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

Tab. 89. Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) - bilastyna vs rupatadyna.

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

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

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

W przypadku większości wyników zmiany w zakresie skali liczby bąbli uzyskano brak różnic statystycznych pomiędzy terapiami. Dla porównania vs cetyryzyna uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji. Ze względu na brak wyników, nie wykonano porównania vs lewocetyryzyna oraz loratadyna. Dane podsumowano w Tab. 90, Tab. 91 i Tab. 92.

Tab. 90. Zmiana w zakresie skali liczby bąbli - bilastyna vs cetyryzyna.

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

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

Tab. 91. Zmiana w zakresie skali liczby bąbli - bilastyna vs desloratadyna.

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
	BIL vs PLB	Zuberbier 2010	-0,37 (-0,52; -0,22)	0,63 (-0,35; 1,61)

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	DESLO vs PLB	Nettis 2004	-1,00 (-1,97; -0,03)	

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

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

Tab. 92. Zmiana w zakresie skali liczby bąbli - bilastyna vs rupatadyna.

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

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

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

W przypadku wyników zmiany w zakresie skali intensywności rumienia uzyskano brak różnic statystycznych pomiędzy terapiami. Ze względu na brak wyników, nie wykonano porównania vs lewocetyryzyna, desloratadyna oraz loratadyna. Dane podsumowano w Tab. 93 i Tab. 94.

Tab. 93. Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia - bilastyna vs cetyryzyna.

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

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

Tab. 94. Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia - bilastyna vs rupatadyna.

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

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

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie

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

W przypadku wyników zmiany w zakresie nasilenia świądu uzyskano brak różnic statystycznych pomiędzy terapiami. Ze względu na brak wyników, nie wykonano porównania vs lewocetyryzyna, cetyryzyna, desloratadyna oraz loratadyna. Dane podsumowano w **Tab. 95.**

Tab. 95. Zmiana w zakresie nasilenia świądu - bilastyna vs desloratadyna.

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Zmiana w zakresie nasilenia świądu od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	BIL vs PLB	Zuberbier 2010	-0,47 (-0,63; -0,31)	0,01 (-0,78; 0,80)
	DESLO vs PLB	Nettis 2004, Monroe 2003	-0,48 (-1,25; 0,30)	

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

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

Bezpieczeństwo leczenia

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa leku bilastyna w porównaniu do zastosowania leku lewocetyryzyna, cetyryzyna, loratadyna, rupatadyna i desloratadyna. Pogrubioną czcionką oraz kolorem zielonym zaznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść bilastyny.

W przypadku wyników z zakresu sedacji/senności oraz jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego uzyskano brak różnic statystycznych pomiędzy bilastyną, a desloratadyną. Dla porównania vs cetyryzyna uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji. Ze względu na brak wyników, nie wykonano porównania vs lewocetyryzyna, loratadyna i rupatadyna. Dane podsumowano w Tab. 96 i Tab. 97.

Tab. 96. Zdarzenia niepożądane - bilastyna vs desloratadyna.

Zdarzenie niepożądane	BIL n/N (%)	DESLO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	66/233 (28,3%)	79/242 (32,6%)	0,82 (0,55; 1,21)	0,3072	-4,32 (-12,59; 3,95)	0,3060	-
Senność	9/233 (3,9%)	9/242 (3,7%)	1,04 (0,41; 2,67)	0,9347	0,14 (-3,29; 3,58)	0,9347	-

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

Tab. 97. Zdarzenia niepożądane - bilastyna vs cetyryzyna.

Zdarzenie niepożądane	BIL n/N (%)	CET n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	56/227 (24,7%)	82/228 (36,0%)	0,58 (0,39; 0,87)	**0,0091**	-11,30 (-19,68; -2,91)	**0,0083**	8,85 NNTH (5,08; 34,32) NNTH
Senność	4/227 (1,8%)	17/228 (7,5%)	0,22 (0,07; 0,67)	**0,0077**	-5,69 (-9,51; -1,88)	**0,0034**	17,56 NNTH (10,52; 53,22) NNTH

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

Pokrzywka

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa leku bilastyna w porównaniu do zastosowania leku lewocetyryzyna, cetyryzyna, loratadyna, rupatadyna i desloratadyna. Pogrubioną czcionką oraz kolorem zielonym zaznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść bilastyny.

W przypadku większości wyników z zakresu sedacji/senności oraz jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego uzyskano brak różnic statystycznych. Dla porównania vs cetyryzyna uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji. Dane podsumowano w **Tab. 98**, **Tab. 99**, **Tab. 100**, **Tab. 101**, **Tab. 102** i **Tab. 103**.

Tab. 98. Zdarzenia niepożądane - bilastyna vs lewocetyryzyna.

Punkt końcowy	Badanie	RD lub ciągle (95% CI)	
		BIL vs LEVO	Metaanaliza
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	Chen 2024	-0,04 (-0,15; 0,07)	-0,02 (-0,10; 0,05)
	Zuberbier 2010	-0,01 (-0,11; 0,09)	
Senność	Chen 2024	-0,01 (-0,06; 0,03)	-0,01 (-0,04; 0,02)
	Zuberbier 2010	-0,01 (-0,06; 0,04)	

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

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

Tab. 99. Zdarzenia niepożądane - bilastyna vs lewocetyryzyna.

Zdarzenie niepożądane	BIL n/N (%)	LEVO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Zdarzenia niepożądane							
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	14/74 (18,9%)	16/74 (21,6%)	1,18 (0,53; 2,64)	0,6828	0,03 (-0,10; 0,16)	0,682	-
Senność	5/74 (6,8%)	10/74 (13,5%)	2,16 (0,70; 6,65)	0,1811	0,07 (-0,03; 0,16)	0,171	-

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

Tab. 100. Zdarzenia niepożądane - bilastyna vs cetyryzyna.

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

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

Tab. 101. Zdarzenia niepożądane - bilastyna vs loratadyna.

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	OR (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	BIL vs LEVO	Zuberbier 2010, Chen 2024	0,90 (0,65; 1,26)	0,51 (0,11; 2,51)
	LORA vs LEVO	Anuradha 2010	1,75 (0,37; 8,24)	
Senność	BIL vs LEVO	Zuberbier 2010, Chen 2024	0,79 (0,38; 1,64)	1,30 (0,17; 9,90)
	LORA vs LEVO	Anuradha 2010	0,61 (0,09; 4,01)	

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Tab. 102. Zdarzenia niepożądane - bilastyna vs desloratadyna.

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	OR (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	BIL vs PLB	Zuberbier 2010	1,31 (0,84; 2,04)	0,78 (0,33; 1,82)
	DESLO vs PLB	NCT01916967	1,69 (0,81; 3,49)	
Senność	BIL vs PLB	Zuberbier 2010	1,82 (0,65; 5,12)	1,84 (0,27; 12,75)
	DESLO vs PLB	NCT01916967	0,99 (0,19; 5,04)	
	BIL vs LEVO	Chen 2024, Zuberbier 2010	0,79 (0,38; 1,64)	1,88 (0,71; 5,01)
	DESLO vs LEVO	NCT00264303	0,42 (0,22; 0,81)	

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Tab. 103. Zdarzenia niepożądane - bilastyna vs rupatadyna.

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	OR (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	BIL vs CET	Sinha 2023 B	0,20 (0,06; 0,70)	0,47 (0,09; 2,44)
	RUPA vs CET	Dakhale 2014	0,43 (0,14; 1,29)	
Senność	BIL vs CET	Sinha 2023 B	0,19 (0,04; 0,99)	0,48 (0,06; 3,74)
	RUPA vs CET	Dakhale 2014	0,40 (0,11; 1,48)	

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Dyskusja

Bilastyna jest najnowszym anta-gonistą receptora H1, pozbawionym działania sedatywnego, zarejestrowanym w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i spojówek oraz pokrzywki. Ma skuteczność na podobnie wysokim poziomie co inne leki antyhistaminowe II generacji. Bilastyna nie jest metabolizowana w organizmie ani nie wymaga modyfikacji dawki w chorobach wątroby i/lub nerek. Wszystkie te cechy sprawiają, że bilastyna stanowi dobrą alternatywę dla dotychczas stosowanych leków przeciwhistaminowych [Rapejko 2024].

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

7.2.1 Ograniczenia analizy

Spośród ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić następujące.

- W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z niektórymi zdefiniowanymi w APD komparatorami, w związku z czym analizę częściowo oparto na wynikach porównania pośredniego. Porównanie pośrednie cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.
    - W leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek dla porównania bilastyna vs loratadyna zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące jakości życia. Nie zidentyfikowano badania dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa dla wyżej wymienionego porównania.
    - W leczeniu pokrzywki przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera dla bilastyny vs loratadyna, bilastyny vs rupatadyna oraz bilastyny vs desloratadyna.
- Analizowano drugorzędowe punkty końcowe, ale były one związane z oceną nasilenia objawów (TSS), która stanowiła główną ocenę stopnia aktywności pokrzywki oraz alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek. Oceniane drugorzędowe punkty końcowe były również związane z jakością życia, która ma duży wpływ na samopoczucie i komfort pacjenta.
- Uwzględnione w analizie badania charakteryzują się stosunkowo krótkim okresem obserwacji wynoszącym 2-6 tygodni. Wyjątek stanowi badanie Rajendran 2024, które

uwzględniało dłuższy, 24-tygodniowy okres obserwacji. W przypadku badań przeprowadzonych w populacji chorych z pokrzywką ostrą, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi diagnostyki i leczenia pokrzywki [EAACI 2024], okres obserwacji wynoszący do 6 tygodni należy uznać za wystarczający. Dla choroby o charakterze przewlekłym długość obserwacji w badaniu powinna wynosić >6 tygodni.

- Nie zidentyfikowano żadnego opracowania z zakresu efektywności praktycznej dla bilastyny we wskazaniu alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.
- W leczeniu pokrzywki, w przypadku oceny poszczególnych punktów końcowych, dla badań Chen 2024, Sinha 2023 B, Anuradha 2010, Monroe 2003 oraz Rajendran 2024 uzyskano wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Obniżenie jakości badań wynikało z nieprawidłowo opisanego pomiaru efektu, procesu ranodmizacji oraz brakujących danych wynikowych.
- W leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, cztery punkty końcowe charakteryzowały się niską jakością dowodów, zaś jeden punkt końcowy charakteryzował się bardzo niską jakością dowodów.
- W przypadku części porównań dotyczących leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, uzyskano wyniki nieistotne statystycznie, co ma wpływ na precyzję oszacowania wyników (odejmuje się jeden punkt w przypadku uzyskania szerokiego przedziału ufności).
- Dwa punkty końcowe pochodzące z dwóch różnych badań włączonych do analizy oceniano jako niosące wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego — badania Grace 2021, Vanitha 2021.
- Połowa punktów końcowych w leczeniu pokrzywki charakteryzowała się bardzo niską jakością dowodów, a większość badań oceniono jako niosące pewne lub wysokie ryzyko błędu systematycznego.

7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

Spośród ograniczeń dostępnych danych należy przede wszystkim wymienić:

- W przypadku oceny punktu końcowego dotyczącego zmiany w zakresie TSS od wartości wyjściowej dla porównania bilastyny i loratadyny z powodu braku danych metaanalizowano wyniki, których definicja nie była w 100% spójna. W badaniu Anuradha 2010 do wyniku TSS sumowano dodatkowo liczbę oddzielnych epizodów pokrzywki - ze względu na branie pod uwagę zmiany od wartości wyjściowej w zakresie TSS uznano, iż różnica ta nie wypływa w znaczącym stopniu na wyniki analizy.
- W przypadku oceny punktu końcowego dotyczącego zmiany w zakresie liczby bąbli w porównaniu pośrednim bilastyny i desloratadyny w badaniu Zuberbier 2010 autorzy opisali skalę oceniającą liczbę bąbli w sposób bardziej opisowy niż w badaniu Nettis 2004. Mimo różnic opisów wartości obu skal są spójne, więc uznano iż różnica ta nie wypływa w znaczącym stopniu na wyniki analizy.

- W przypadku oceny punktu końcowego dotyczącego zmiany w zakresie skali liczby bąbli w porównaniu bezpośrednim bilastyny i cetyryzyny w badaniu Sinha 2023 B, opis skali dotyczącej oceny liczby bąbli został przedstawiony w sposób fragmentaryczny, w związku z czym wnioski należy traktować z ostrożnością.
- W przypadku oceny punktu końcowego dotyczącego zmiany w zakresie rozmiaru bąbli w porównaniu bezpośrenim bilastyny i cetyryzyny w badaniu Sinha 2023 B, opis skali dotyczącej oceny rozmiaru bąbli został przedstawiony w sposób fragmentaryczny, w związku z czym wnioski należy traktować z ostrożnością.
- W badaniach Podder 2020, Sinha 2023 B, Anuradha 2010, Dakhale 2014, Nettis 2004 - liczebność grupy wynosiła <100 pacjentów.
- W przypadku badania Shah 2022 odnośnie punktu dotyczącego zmiany w zakresie dyskomfortu związanego z pokrzywką, należało przeliczyć skalę VAS z jednostki „cm" na „mm" na potrzeby wykonania metaanalizy.
- Odnośnie badania Podder 2020 w punkcie dotyczącym jakości życia w skali VAS należało przeliczyć wartości z jednostki „mm" na „cm" oraz zaokrąglić do pełnych jednostek.
- W punktach końcowych dotyczących: zmiany w zakresie sedacji w skali VAS w badaniu Sinha 2023 B, zmiany w zakresie bezwzględnego poziomu eozynofilii (AEC), zmiany w zakresie poziomu IgE w surowicy oraz czasu do maksymalnej odpowiedzi dla rT6SS w badaniu Sastre 2012, jednostka nie została zdefiniowana w badaniu, w związku z czym została użyta jednostka domyślna.

7.3 Wyniki innych analiz

7.3.1 Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

W toku przeszukiwania baz danych tj. Medline, Embase i The Cochrane Library zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy. Bilastyna wykazała ogólnie korzystny wpływ na łagodzenie objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek w porównaniu z placebo, mierzony całkowitym wynikiem objawów, wynikiem objawów nosowych i wynikiem objawów nienosowych, pomimo heterogeniczności między poszczególnymi badaniami. Nie było różnicy pod względem skuteczności między bilastyną a innymi doustnymi lekami przeciwhistaminowymi, takimi jak cetyryzyna, desloratadyna i feksofenadyna, w odniesieniu do wyników pierwotnych. Bilastyna poprawiła jakość życia pacjentów w porównaniu z placebo w ograniczonej liczbie uwzględnionych badań. Zarówno bilastyna, jak i desloratadyna były równie skuteczne w poprawie jakości życia pacjentów. Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 3.3.1.

Podsumowując, zidentyfikowane opracowanie wtórne wykazało, iż terapia bilastyną ma ogólnie korzystny wpływ na łagodzenie objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek w porównaniu z placebo oraz wykazała brak różnicy pod względem skuteczności między bilastyną, a innymi doustnymi lekami przeciwhistaminowymi.

7.3.2 Pokrzywka

W toku przeszukiwania baz danych tj. Medline, Embase i The Cochrane Library zidentyfikowano 2 opracowania wtórne, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Wykazano, że bilastyna jest lepsza od placebo w przypadku TSS i świądu. Akceptowalność wszystkich leków przeciwhistaminowych nie była gorsza od placebo, a także nie było między nimi istotnych różnic. Działanie uspokajające obserwowane u osób przyjmujących lewocetyryzynę jest porównywalne do działania innych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji, w tym bilastyny. Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 3.2.2.

Podsumowując, zidentyfikowane opracowania wtórne wykazały, iż terapia bilastyną jest lepsza od placebo lub porównywalna z placebo oraz innymi lekami przeciwhistaminowymi.

7.4 Siła dowodów

7.4.1 Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania bilastyny w leczeniu pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów. Podczas analizy zidentyfikowano 6 badań randomizowanych porównujących bezpośrednio wnioskowaną interwencję z technologiami opcjonalnymi (Bachert 2009, Grace 2021, Kuna 2009, Locks 2017, Sastre 2012, Vanitha 2021).

Siłę dowodów podwyższa fakt, iż większość zidentyfikowanych badań uwzględnionych w analizie jest badaniami randomizowanymi, przeprowadzonymi w dużej grupie pacjentów (wyjątek stanowią badania Grace 2021 i Locks 2017 w przypadku których uwzględniono <100 pacjentów).

Ponadto w zakresie oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego, w przypadku oceny poszczególnych punktów końcowych, dla większości badań oraz dla większości analizowanych domen w przypadku poszczególnych badań uzyskano pewne ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Dwa punkty końcowe pochodzące z dwóch różnych badań włączonych do analizy oceniano jako niosące wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego — badania Grace 2021, Vanitha 2021.

Nie zidentyfikowano żadnego opracowania z zakresu efektywności praktycznej dla bilastyny we wskazaniu alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia. Odnaleziono doniesienia z zakresu bezpieczeństwa terapii z dwóch ośrodków monitorujących bezpieczeństwo leczenia — europejskiej bazy EudraVigilance oraz międzynarodowej bazy podległej WHO — VigiAccess. Dane pochodzące z obu baz monitorowania bezpieczeństwa potwierdzają wyniki uzyskane w badaniach RCT i wskazują, że bilastyna jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym.

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w Tab. W skali GRADE oceniono najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe, tj.:

- zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS);
- zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS);

- sedacja/senność;
- jakiekolwiek AE.

Dla połowy punktów końcowych uzyskano umiarkowaną jakość dowodów, cztery punkty końcowe charakteryzowały się niską jakością dowodów, zaś jeden punkt końcowy charakteryzował się bardzo niską jakością dowodów. We wszystkich przypadkach obniżenie oceny w skali GRADE wynikało z ryzyka błędu systematycznego — większość badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy oceniono jako niosące pewne ryzyko błędu systematycznego oraz fakt, że w przypadku części porównań uzyskano wyniki nieistotne statystycznie (w kategorii dotyczącej braku precyzji odejmuje się jeden punkt w przypadku uzyskania szerokiego przedziału ufności).

Tab. 104. Ocena siły dowodów w skali GRADE (alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek).

Porównanie	Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
	Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki: MD/WMD (95% CI), p / OR (95% CI),P; RD (95% CI), P	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS)										
BIL vs DESLO	1 (RCT)	Badanie oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Pewne braki precyzji (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Procentowa zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 14. dnia MD/WMD (95% CI), p: 0,60 (-106,67; 107,87), 0,9913	Krytyczna (8)	⨁⨁◯◯ (niska)
BIL vs CET	1 (RCT)	Badanie oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 14 dnia MD/WMD (95% CI), p: 0,56 (-0,18; 1,30), 0,1393	Krytyczna (8)	⨁⨁⨁◯ (umiarkowana)
Zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS)										
BIL vs DESLO	1 (RCT)	Badanie oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Pewne braki precyzji (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Procentowa zmiana od wartości wyjściowej do 14. dnia MD/WMD (95% CI), p: 3,60 (-103,95; 111,15), 0,9477	Krytyczna (8)	⨁⨁◯◯ (niska)
BIL vs LEVO	2 (RCT)	Badania oceniano jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego (-2)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Zmiana w zakresie TNSS od wartości wyjściowej do 14 dnia MD/WMD (95% CI): -0,48 (-1,18; 0,22), 0,180	Krytyczna (8)	⨁⨁◯◯ (niska)
BIL vs RUPA	1 (RCT)	Badanie oceniano jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego (-2)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Pewne braki precyzji (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Zmiana w zakresie TNSS od wartości wyjściowej do 14 dnia MD/WMD (95% CI): -0,17 (-6,12; 5,78), 0,9555	Krytyczna (8)	⨁◯◯◯ (bardzo niska)

Porównanie	Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
	Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki: MD/WMD (95% CI), p / OR (95% CI),P; RD (95% CI), P	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
BIL vs CET	1 (RCT)	Badanie oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Zmiana w zakresie NSS od wartości wyjściowej do 14. dnia MD/WMD (95% CI), p: **0,45 (0,01; 0,89), 0,0454**	Krytyczna (8)	⨁⨁⨁◯ (umiarkowana)
Sedacja/senność										
BIL vs DESLO	1 (RCT)	Badanie oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Pewne braki precyzji (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Senność OR: 1,04 (0,41; 2,67), 0,9347; RD: 0,14 (-3,29; 3,58), 0,9347	Krytyczna (7)	⨁◯◯◯ (niska)
BIL vs CET	2 (RCT)	Badania oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Senność w 2. tygodniu leczenia **OR: 0,22 (0,07; 0,67), 0,0077** **RD: 5,69 (-9,51; -1,88), 0,0034** **17,56 NNTH (10,52; 53,22) NNTH** Senność w 4. tygodniu leczenia OR: 0,52 (0,22; 1,26), 0,1487 RD: 3,17 (-7,40; 1,05),0,1409	Krytyczna (7)	⨁⨁⨁◯ (umiarkowana)
Jakiekolwiek AE										
BIL vs DESLO	1 (RCT)	Badanie oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane OR: 0,82 (0,55; 1,21), 0,3072; RD: -4,32 (-12,59; 3,95), 0,3060	Wysoka (6)	⨁⨁⨁◯ (umiarkowana)
BIL vs CET	2 (RCT)	Badania oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane w 2. tygodniu leczenia **OR: 0,58 (0,39; 0,87), 0,0091;** **RD:-11,30 (-19,68; -2,91),0,0083;** **8,85 NNTH (5,08; 34,32) NNTH** *	Wysoka (6)	⨁⨁⨁◯ (umiarkowana)

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); WMD – ważona średnia różnica (ang. weighted mean difference); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat for an additional harmful outcome);* W drugim badaniu AE zostały rozpisane szczegółowo dla poszczególnych zdarzeń (patrz rozdział 4.3.1)

7.4.2 Pokrzywka

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania bilastyny w leczeniu pacjentów z pokrzywką wskazuje na niską siłę dowodów. Na obniżenie siły dowodów wpływa brak dostępnych badań porównujących bezpośrednio bilastynę ze wszystkimi uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi.

Podczas analizy zidentyfikowano 6 badań randomizowanych porównujących bezpośrednio wnioskowaną interwencję z technologiami opcjonalnymi (Chen 2024, Podder 2020, Rajendran 2024, Shah 2022, Sinha 2023 B, Zuberbier 2010).

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla dwóch komparatorów, tj. loratadyny i rupatadyny w leczeniu pokrzywki włączono dodatkowo 2 opracowania pierwotne, tj. Anuradha 2010 oraz Dakhale 2014. W toku przeszukiwania nie zidentyfikowano żadnego badania porównującego bezpośrednio bilastynę z desloratadyną w leczeniu pokrzywki, które spełniłoby kryteria włączenia do niniejszej analizy, w związku z czym należało przeprowadzić porównanie pośrednie z wykorzystaniem metody Buchera. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa desloratadyny w leczeniu pokrzywki włączono 2 opracowania pierwotne i 2 badania NCT (Monroe 2003, Nettis 2004, NCT00264303, NCT01916967).

Większość zidentyfikowanych badań uwzględnionych w analizie jest badaniami randomizowanymi, przeprowadzonymi w dużej grupie pacjentów (wyjątek stanowią badania Podder 2020, Sinha 2023 B, Anuradha 2010, Dakhale 2014, Nettis 2004, w przypadku których uwzględniono <100 pacjentów).

Ponadto w zakresie oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego, w przypadku oceny poszczególnych punktów końcowych, dla większości badań oraz dla większości analizowanych domen w przypadku poszczególnych badań uzyskano pewne ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Dwa punkty końcowe pochodzące z dwóch różnych badań włączonych do analizy oceniano jako niosące wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego – badania Grace 2021, Vanitha 2021.

Zidentyfikowano dane z zakresu efektywności praktycznej interwencji będącej przedmiotem niniejszej analizy, tj. 3 badania efektywności praktycznej oraz doniesienia z zakresu bezpieczeństwa terapii z dwóch ośrodków monitorujących bezpieczeństwo leczenia – europejskiej bazy EudraVigilance oraz międzynarodowej bazy podległej WHO – VigiAccess. Zarówno dane z zakresu efektywności praktycznej jak i dane pochodzące z obu baz monitorowania bezpieczeństwa potwierdzają wyniki uzyskane w badaniach RCT i wskazują, że bilastyna jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym.

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w Tab. W skali GRADE oceniono najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe, tj.:

- zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS);
- zmiana w zakresie skali liczby bąbli;
- zmiana w zakresie skali intensywności rumienia;
- zmiana w zakresie nasilenia świądu;
- sedacja/senność;

- jakiekolwiek AE.

Dla połowy punktów końcowych uzyskano niską jakość dowodów, pozostałe punkty końcowe charakteryzowały się bardzo niską jakością dowodów. We wszystkich przypadkach obniżenie oceny w skali GRADE wynikało z ryzyka błędu systematycznego (większość badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy oceniono jako niosące pewne lub wysokie ryzyko błędu systematycznego). Wyniki większości punktów końcowych (12 punktów końcowych) oparto na porównaniach pośrednich, co stanowi czynnik dodatkowo obniżający wynik w skali GRADE (w kategorii dotyczącej bezpośredniości odjęto punkt w przypadku braku porównań *head to head)*.

Tab. 105. Ocena siły dowodów w skali GRADE (pokrzywka).

Porównanie	Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
	Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki: MD/WMD (95% CI), p / OR (95% CI),P; RD (95% CI), P / RD lub ciągłe (95% CI)	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS)										
BIL vs LEVO	2 (RCT)	Jedno badanie oceniano jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego (-2)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Zmiana w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 4. Tygodnia RD lub ciągłe (95% CI): **0,44 (0,08; 0,79)**	Krytyczna (8)	⨁⨁◯◯ (niska)
BIL vs CET	1 (RCT)	Badanie oceniano jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego (-2)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Zmiana w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. Tygodnia MD/WMD (95% CI): **-0,53 (-1,00; -0,06), 0,0323**	Krytyczna (8)	⨁⨁◯◯ (niska)
BIL vs LORA	3 (RCT)	Dwa badania oceniano jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego (-2)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania *head to head* (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia RD lub ciągłe (95% CI):-0,25 (-0,78; 0,28)	Krytyczna (8)	⨁◯◯◯ (bardzo niska)
BIL vs RUPA	2 (RCT)	Jedno badanie oceniano jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego (-2)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania *head to head* (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Zmiana w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia RD lub ciągłe (95% CI): 0,67 (-0,33; 1,67)	Krytyczna (8)	⨁◯◯◯ (bardzo niska)
Zmiana w zakresie skali liczby bąbli										
BIL vs CET	1 (RCT)	Badanie oceniano jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego (-2)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Zmiana w zakresie skali liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. Tygodnia MD/WMD (95% CI), p: **-0,32 (-0,59; -0,05), 0,0244**	Krytyczna (7)	⨁⨁◯◯ (niska)

Porównanie	Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
	Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki: MD/WMD (95% CI), p / OR (95% CI),P; RD (95% CI), P / RD lub ciągłe (95% CI)	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
BIL vs RUPA	2 (RCT)	Jedno badanie oceniano jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego (-2)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania *head to head* (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia RD lub ciągłe (95% CI): 0,34 (-0,36; 1,04)	Krytyczna (7)	⨁◯◯◯ (bardzo niska)
BIL vs DESLO	2 (RCT)	Jedno badanie oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania *head to head* (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 4. tygodnia RD lub ciągłe (95% CI): 0,63 (-0,35; 1,61)	Krytyczna (7)	⨁⨁◯◯ (niska)
Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia										
BIL vs CET	1 (RCT)	Badanie oceniano jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego (-2)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia (SIE) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia MD/WMD (95% CI), p:-0,21 (-0,48; 0,06), 0,1385	Krytyczna (7)	⨁⨁◯◯ (niska)
BIL vs RUPA	2 (RCT)	Jedno badanie oceniano jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego (-2)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania *head to head* (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia (SIE) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia: RD lub ciągłe (95% CI): 0,39 (-0,26; 1,04)	Krytyczna (7)	⨁◯◯◯ (bardzo niska)
Zmiana w zakresie nasilenia świądu										
BIL vs DESLO	3 (RCT)	Jedno badanie oceniano jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego, drugie jako niosące pewne zastrzeżenia (-2)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania *head to head* (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Zmiana w zakresie nasilenia świądu od wartości wyjściowej do 4. tygodnia RD lub ciągłe (95% CI): 0,01 (-0,78; 0,80)	Krytyczna (7)	⨁◯◯◯ (bardzo niska)

Porównanie	Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
	Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki: MD/WMD (95% CI), p / OR (95% CI),P; RD (95% CI), P / RD lub ciągłe (95% CI)	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Sedacja/senność;										
BIL vs CET	1 (RCT)	Badanie oceniano jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego (-2)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Sedacja **OR: 0,19 (0,04; 0,99), 0,0486** **RD: 0,20 (-0,37; -0,02), 0,029** **5,11 NNTH (2,70; 49,56) NNTH**	Krytyczna (7)	⨁⨁◯◯ (niska)
BIL vs LEVO	4 (RCT)	Dwa badania oceniano jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego (-2)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Senność w 4. tygodniu leczenia RD lub ciągłe (95% CI):-0,01 (-0,04; 0,02) Senność w 24. tygodniu leczenia OR: 2,16 (0,70; 6,65), 0,1811 RD: 0,07 (-0,03; 0,16), 0,171 Senność w 6. tygodniu leczenia **OR: 0,09 (0,02; 0,32), 0,0003** **RD: 0,50 (-0,72; -0,28), 0,000** **2,00 NNTH (1,39; 3,53) NNTH**	Krytyczna (7)	⨁⨁◯◯ (niska)
BIL vs LORA	3 (RCT)	Dwa badania oceniano jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego (-2)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania *head to head* (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Senność OR (95% CI): 1,30 (0,17; 9,90)	Krytyczna (7)	◯◯◯◯ (bardzo niska)
BIL vs DESLO	3 (RCT)	Jedno badanie oceniano jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego (-2)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania *head to head* (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Senność OR (95% CI): 1,87 (0,78; 4,49)	Krytyczna (7)	◯◯◯◯ (bardzo niska)
BIL vs RUPA	2 (RCT)	Jedno badanie oceniano jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego (-2)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania *head to head* (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Senność OR (95% CI): 0,48 (0,06; 3,74)	Krytyczna (7)	◯◯◯◯ (bardzo niska)

Porównanie	Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
	Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki: MD/WMD (95% CI), p / OR (95% CI),P; RD (95% CI), P / RD lub ciągłe (95% CI)	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Jakiekolwiek AE										
BIL vs CET	1 (RCT)	Badanie oceniano jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego (-2)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane **OR: 0,20 (0,06; 0,70), 0,0122** **RD: 0,29 (-0,50; -0,09), 0,006** **3,40 NNTH (1,99; 11,59) NNTH**	Krytyczna (6)	⨁⨁◯◯ (niska)
BIL vs LEVO	3 (RCT)	Dwa badania oceniano jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego (-2)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane w 4. tygodniu leczenia RD lub ciągłe (95% CI):-0,02 (-0,10; 0,05) Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane w 24. tygodniu leczenia OR: 1,18 (0,53; 2,64), 0,6828 RD: 0,03 (-0,10; 0,16), 0,682	Krytyczna (6)	⨁⨁◯◯ (niska)
BIL vs LORA	3 (RCT)	Dwa badania oceniano jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego (-2)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania *head to head* (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane OR (95% CI): 0,51 (0,11; 2,51)	Krytyczna (6)	◯◯◯◯ (bardzo niska)
BIL vs DESLO	2 (RCT)	Jedno badanie oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania *head to head* (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane OR (95% CI): 0,78 (0,33; 1,82)	Krytyczna (6)	⨁⨁◯◯ (niska)
BIL vs RUPA	2 (RCT)	Jedno badanie oceniano jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego (-2)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania *head to head* (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane OR (95% CI): 0,47 (0,09; 2,44)	Krytyczna (6)	◯◯◯◯ (bardzo niska)

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); WMD – ważona średnia różnica (ang. weighted mean difference); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat for an additional harmful outcome)

8 Wnioski

Analiza wyników badań włączonych do niniejszej analizy wykazała przewagę terapii bilastyną względem uwzględnionych technologii opcjonalnych w zakresie części najbardziej istotnych klinicznie punktów końcowych, tj. o krytycznej lub wysokiej wadze punktów końcowych ocenionych w skali GRADE.

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

W przypadku wyników z zakresu skuteczności leczenia pokrzywki wyniki charakteryzujące się istotnością statystyczną dotyczyły niżej opisanych punktów końcowych.

W zakresie zmiany w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia dla porównania vs cetyryzyna oraz zmiany w zakresie skali liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia dla porównania vs cetyryzyna uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść bilastyny (jakość dowodów niska).

W przypadku zmiany w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia dla porównania vs lewocetyryzyna uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść lewocetyryzyny (jakość dowodów niska).

Dla pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic względem technologii opcjonalnych.

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, korzystny profil bezpieczeństwa leczenia, porównywalny z innymi substancjami stosowanymi aktualnie w analizowanym wskazaniu.

W zakresie senności w 2. tygodniu leczenia dla porównania vs cetyryzyna oraz jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w 2. tygodniu leczenia dla porównania vs lewocetyryzyna w grupie pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść bilastyny (jakość dowodów umiarkowana). Dla pozostałych kluczowych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa w tym wskazaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic względem technologii opcjonalnych.

W zakresie sedacji dla porównania vs cetyryzyna, senności w 6. tygodniu leczenia dla porównania vs lewocetyryzyna oraz jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych dla porównania vs cetyryzyna w populacji pacjentów z pokrzywką uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść bilastyny (jakość dowodów niska). Dla pozostałych kluczowych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa w populacji z pokrzywką nie odnotowano istotnych statystycznie różnic względem technologii opcjonalnych.

W kontekście powyższych wyników zastosowanie bilastyny stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek oraz pacjentów z pokrzywką.

Jest to też zgodne z wnioskami płynącymi z innych analiz, w tym zidentyfikowanych opracowań wtórnych, tj. zarówno z przeglądu Singh 2022 dotyczącego alergicznego

zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, jak i z opracowań Phinyo 2021 i Snidvongs 2017 dotyczących pokrzywki. Opracowanie Singh 2022 wykazało, iż bilastyna charakteryzuje się korzystnym wpływem na łagodzenie objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek w porównaniu z placebo, mierzony całkowitym wynikiem objawów, wynikiem objawów nosowych i wynikiem objawów nienosowych, pomimo heterogeniczności między poszczególnymi badaniami. Nie wykazano różnicy pod względem skuteczności między bilastyną a innymi doustnymi lekami przeciwhistaminowymi, takimi jak cetyryzyna, desloratadyna i feksofenadyna, w odniesieniu do wyników pierwotnych. Bilastyna poprawiła jakość życia pacjentów w porównaniu z placebo w ograniczonej liczbie uwzględnionych badań. Zarówno bilastyna, jak i desloratadyna były równie skuteczne w poprawie jakości życia. W opracowaniach Phinyo 2021 i Snidvongs 2017 wykazano wyższość bilastyny względem placebo w przypadku TSS i świądu u pacjentów z pokrzywką. Akceptowalność wszystkich leków przeciwhistaminowych nie była gorsza od placebo, a także nie było między nimi istotnych różnic. Działanie uspokajające obserwowane u osób przyjmujących lewocetyryzynę jest porównywalne do działania innych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji, w tym bilastyny.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych i wtórnych

Tab. 106. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Medline (PubMed), 10.10.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"bilastine" [Supplementary Concept]	104
#2	bilastine [text word]	169
#3	#1 OR #2	169
#4	"Urticaria"[Mesh]	19 589
#5	Urticaria [text word]	21 912
#6	rhinoconjunctivitis [text word]	2 972
#7	"Rhinitis, Allergic"[Mesh]	24 511
#8	Rhinitis, Allergic [text word]	24 776
#9	Allergic Rhinitis [text word]	33 403
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	61 727
#11	#3 AND #10	113
#12	"Cetirizine"[Mesh]	1 459
#13	Cetirizine [text word]	2 190
#14	"desloratadine" [Supplementary Concept]	451
#15	desloratadine [text word]	755
#16	"levocetirizine" [Supplementary Concept]	292
#17	levocetirizine [text word]	547
#18	"Loratadine"[Mesh]	1 282
#19	Loratadine [text word]	1 833
#20	"rupatadine" [Supplementary Concept]	115
#21	rupatadine [text word]	198
#22	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	4 079
#23	#11 AND #22	43
#24	randomized controlled trial [pt]	624 196
#25	controlled clinical trial [pt]	714 900
#26	randomized [tiab]	726 164
#27	placebo [tiab]	259 689
#28	drug therapy [sh]	2 741 210
#29	randomly [tiab]	444 398
#30	trial [tiab]	844 102
#31	groups [tiab]	2 784 971
#32	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	6 177 329

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#33	#23 AND #32	35
#34	#18 OR #19	1 833 (LORA)
#35	#34 AND #10	749
#36	#32 AND #35	674
#37	#20 OR #21	198 (RUPA)
#38	#37 AND #10	104
#39	#32 AND #38	88
#40	#4 OR #5	27 883
#41	#14 OR #15	755 (DESLO)
#42	#40 AND #41	171
#43	#32 AND #42	133
#44	#32 AND #42 Filters: from 2014/1/1 - 3000/12/12	37

Tab. 107. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane Library, 10.10.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	bilastine	180
#2	MeSH descriptor: [Urticaria] explode all trees	1 068
#3	Urticaria	3 760
#4	rhinoconjunctivitis	1 978
#5	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees	3 872
#6	Allergic Rhinitis	9 347
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	13 688
#8	#1 AND #7	126
#9	MeSH descriptor: [Cetirizine] explode all trees	624
#10	Cetirizine	1 190
#11	desloratadine	487
#12	levocetirizine	448
#13	MeSH descriptor: [Loratadine] explode all trees	538
#14	Loratadine	992
#15	rupatadine	127
#16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	2 593
#17	#8 AND #16	58
#18	#14 OR #15	1 100
#19	#18 AND #7	727
#20	#2 OR #3	4 018
#21	#11 AND #20	119

Tab. 108. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase, 10.10.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'bilastine'/exp OR bilastine	601
#2	urticaria	60 574
#3	rhinoconjunctivitis	7 390
#4	allergic AND rhinitis	55 209
#5	'allergic rhinitis'	49 267
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	114 305
#7	#1 AND #6	380
#8	cetirizine	10 057
#9	desloratadine	3 101
#10	levocetirizine	2 549
#11	loratadine	7 577
#12	rupatadine	681
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	17 770
#14	#7 AND #13	222
#15	#14 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	102
#16	#15 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de)	35
#17	#7 NOT #14	158
#18	#17 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de)	47
#19	#18 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	23
#20	#11 OR #12	8 034 LORA/RUPA
#21	#6 AND #20	3 134
#22	#21 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	1 219
#23	#22 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de)	433
#24	#2 AND #9	901
#25	#24 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	361
#26	#25 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de)	111
#27	#26 AND (2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py)	52

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 109. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 25.09.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"bilastine" [Supplementary Concept]	102
#2	bilastine [text word]	167
#3	#1 OR #2	167
#4	"Urticaria"[Mesh]	19 572
#5	Urticaria [text word]	21 886
#6	rhinoconjunctivitis [text word]	2 969
#7	"Rhinitis, Allergic"[Mesh]	24 486
#8	Rhinitis, Allergic [text word]	24 760
#9	Allergic Rhinitis [text word]	33 342
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	61 634
#11	#3 AND #10	111
#12	real world [text word]	100 060
#13	practic* [text word]	1 912 041
#14	effectiveness [text word]	670 358
#15	retrospective [text word]	1 471 631
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	3 865 004
#17	#11 AND #16	27

Tab. 110. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 25.09.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	bilastine	177
#2	MeSH descriptor: [Urticaria] explode all trees	1 066
#3	Urticaria	3 747
#4	rhinoconjunctivitis	1 974
#5	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees	3 861
#6	Allergic Rhinitis	9 321
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	13 649
#8	#1 AND #7	123

Tab. 111. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 25.09.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'bilastine'/exp OR bilastine	596

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#2	urticaria	60 483
#3	rhinoconjunctivitis	7 382
#4	allergic AND rhinitis	55 109
#5	'allergic rhinitis'	49 177
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	114 121
#7	#1 AND #6	376
#8	#7 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	185

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

Badania pierwotne

Tab. 112. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
Bachert 2009	Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, Gorina MM, van de Heyning P, Loureiro A; Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. Allergy. 2009 Jan;64(1):158-65	Skuteczność i bezpieczeństwo dla interwencji
Grace 2021	Grace, Nagur & Ahmed, Syed & E, Bhuvaneswari & Quadri, Syed & B, Veena & N, Monica & Kumar, Valishetti. (2021). To evaluate efficacy and safety of rupatadine, bilastine, and levocetrizine in allergic rhinitis at teritary care hospital, Telangana. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 140-143	Skuteczność i bezpieczeństwo dla interwencji
Kuna 2009	Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, van Cauwenberge P, Agache I, Fouquert L, Roger A, Sologuren A, Valiente R; Bilastine International Working Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. Clin Exp Allergy. 2009 Sep;39(9):1338-47	Skuteczność i bezpieczeństwo dla interwencji
Locks 2017	Locks RB, Dos Santos K, da Silva J. Quality of life in patients with allergic rhinitis: a clinical trial comparing the use of bilastine versus loratadine. Clin Otolaryngol. 2017 Apr;42(2):218-224	Skuteczność i bezpieczeństwo dla interwencji
Sastre 2012	Sastre J, Mullol J, Valero A, Valiente R; Bilastine Study Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2012 Jan;28(1):121-30	Skuteczność i bezpieczeństwo dla interwencji
Vanitha 2021	Vanitha M, Sowmini K, Kumari KS, Reddy RN.Efficacy of Oral Bilastine in Comparison with Levocetirizine in Allergic Rhinitis-A Randomised Clinical Study. J Clin of Diagn Res.2021; 15(8):FC01-FC04	Skuteczność i bezpieczeństwo dla interwencji

Badania efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano żadnego opracowania z zakresu efektywności praktycznej spełniającego założone kryteria włączenia.

Opracowania wtórne

Tab. 113. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne.

Nazwa badania	Publikacja
Singh 2022	Singh Randhawa A, Mohd Noor N, Md Daud MK, Abdullah B. Efficacy and Safety of Bilastine in the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Front Pharmacol. 2022 Jan 10;12:731201

Pokrzywka

Badania pierwotne

Tab. 114. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
Chen 2024	Chen X, Han X, Cheng B, Li H, Liu L, Geng S, Li L, Li J, Guo Q, Zhang G, Fang H, Zhang J. Efficacy and safety of bilastine vs. levocetirizine for the treatment of chronic idiopathic urticaria: A multicenter, double-blind, double-dummy, phase III, non-inferiority, randomized clinical trial. Chin Med J (Engl). 2024 Jun 20;137(12):1480-1482	Skuteczność i bezpieczeństwo dla interwencji
Podder 2020	Podder I, Das A, Ghosh S, Biswas D, Sengupta S, Chowdhury SN. Effectiveness, safety, and tolerability of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A double-blind, parallel group, randomized controlled trial. Dermatol Ther. 2020 Nov;33(6):e13946	Skuteczność i bezpieczeństwo dla interwencji
Rajendran 2024	Rajendran R, Shariff VNSA, Chandran V, Kalappan D.(2024). Levocetirizine versus Bilastine as Monotherapy in the Management of Chronic Spontaneous Urticaria: A Randomised Controlled Trial,J Clin of Diagn Res. 18(5), WC01-WC07	Skuteczność i bezpieczeństwo dla interwencji
Shah 2022	Shah B, Dhoot D, Choudhary A, Jangid N, Mistry D, Shah S, Kamat S, Barkate H. A Comparative, Three-Arm, Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effectiveness and Tolerability of Bilastine vs Fexofenadine vs Levocetirizine at the Standard Dose and Bilastine vs Fexofenadine at Higher Than the Standard Dose (Up-Dosing) vs Levocetirizine and Hydroxyzine (in Combination) in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2022 Feb 18;15:261-270	Skuteczność i bezpieczeństwo dla interwencji
Sinha 2023 B	Sinha VV, Kalikar MV, Mukhi JI, Giradkar AB, Sontakke S. Comparative study of efficacy and safety of cetirizine and bilastine in patients of chronic spontaneous urticaria: Open-label, randomized, parallel-group study. Perspect Clin Res. 2023 Oct-Dec;14(4):180-186	Skuteczność i bezpieczeństwo dla interwencji
Zuberbier 2010	Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E, Medina I, Wesel F, Uhl P, Antépara I, Jáuregui I, Valiente R; Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Allergy. 2010 Apr;65(4):516-28	Skuteczność i bezpieczeństwo dla interwencji
Anuradha 2010	Anuradha P, Maiti R, Jyothirmai J, Mujeebuddin O, Anuradha M. Loratadine versus levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: A comparative study of efficacy and safety. Indian J Pharmacol. 2010 Feb;42(1):12-6. doi: 10.4103/0253-7613.62399. PMID: 20606830; PMCID: PMC2885633.	Skuteczność i bezpieczeństwo dla komparatora
Dakhale 2014	Dakhale GN, Shinde AT, Mahatme MS, Hiware SK, Mishra DB, Mukhi JI, Salve AM. Clinical effectiveness and safety of cetirizine versus rupatadine in chronic spontaneous urticaria: a randomized, double-blind, 6-week trial. Int J Dermatol. 2014 May;53(5):643-9. doi: 10.1111/ijd.12250. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24320728.	Skuteczność i bezpieczeństwo dla komparatora
Monroe 2003	Monroe E, Finn A, Patel P, Guerrero R, Ratner P, Bernstein D. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Journal of the American Academy of Dermatology 2003;48(4):535-41. [MEDLINE: 12664016]	Skuteczność i bezpieczeństwo dla komparatora
Nettis 2004	Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clinical & Experimental Allergy 2004;34(9):1401-7. [MEDLINE: 15347373]	Skuteczność i bezpieczeństwo dla komparatora
NCT01916967	An Efficacy and Safety Study of Desloratadine (MK-4117) in Japanese Participants With Chronic Urticaria (MK-4117-201); dostęp online: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01916967	Skuteczność i bezpieczeństwo dla komparatora
NCT00264303	CUTE (Chronic Urticaria Treatment Evaluation); dostęp online: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00264303	Skuteczność i bezpieczeństwo dla komparatora

Badania efektywności praktycznej

Tab. 115. Prace włączone do przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Nazwa badania	Publikacja
Inui 2019	Inui, S. (2019), Effect of bilastine on chronic spontaneous urticaria refractory to other antihistamines. J Cutan Immunol Allergy, 2: 55-56
Kumaran 2024	Kumaran MS, Mehta H, Hemalatha M, Parsad D. Exploring the safety profile of bilastine in chronic spontaneous urticaria: A real-world analysis in the Indian population. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2024 Jul 11:1-3. doi: 10.25259/IJDVL_61_2024. Epub ahead of print. PMID: 39152847.
Shah 2020	Shah B, De A, Sarda A, Kochhar AM, Dhoot D, Deshmukh G, Barkate H. Effect of bilastine on chronic spontaneous urticaria refractory to levocetrizine: Real world experience in India. Dermatol Ther. 2021 Jan;34(1):e14557

Opracowania wtórne

Tab. 116. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne.

Nazwa badania	Publikacja
Phinyo 2021	Phinyo P, Koompawichit P, Nochaiwong S, Tovanabutra N, Chiewchanvit S, Chuamanochan M. Comparative Efficacy and Acceptability of Licensed Dose Second-Generation Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Network Meta-Analysis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Feb;9(2):956-970.e57
Snidvongs 2017	Snidvongs K, Seresirikachorn K, Khattiyawittayakun L, Chitsuthipakorn W. Sedative Effects of Levocetirizine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. Drugs. 2017 Feb;77(2):175-186

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

Badania pierwotne

Tab. 117. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Chu 2022	Chu DK, Freitag T, Marrin A, Walker TD, Avilla E, Freitag A, Spill P, Foster GA, Thabane L, Jordana M, Waserman S. Peanut Oral Immunotherapy With or Without H1 and H2 Antihistamine Premedication for Peanut Allergy (PISCES): A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Sep;10(9):2386-2394	Niewłaściwa populacja - dzieci 5-10 lat z alergią na orzechy
CTRI/2017/06/008889	Dostęp online: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/06/008889	Brak raportowania wyników
CTRI/2017/12/011000	Dostęp online: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/011000	Brak raportowania wyników
CTRI/2019/10/021567	Dostęp online: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/10/021567	Brak raportowania wyników
CTRI/2019/10/021660	Dostęp online: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/10/021660	Brak raportowania wyników
CTRI/2024/08/071971	Dostęp online: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/08/071971	Brak raportowania wyników
Eloy 2015	Eloy P, Tobback L, Imschoot J. Rupatadine relieves allergic rhinitis: a prospective observational study. B-ENT. 2015;11(1):11-8. PMID: 26513942.	Niewłaściwy typ publikacji - badanie efektywności praktycznej
EUCTR2004-004586-14-CZ	Dostęp online: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-004586-14	Brak raportowania wyników
Gu 2016	QingJia Gu, Gang He, Jiangang Fan, Jingxian Li, Debing Li, Libing Zhao, Li Huang. Randomized controlled study of desloratadine citrate and loratadine in the treatment of allergic rhinitis. Int J Clin Exp Med 2016;9(2):4388-4395 www.ijcem.com /ISSN:1940-5901/IJCEM0019483.	Niewłaściwy interwencja - zła dawka desloratadyny
Hong 2023	Hong D, Weng J, Ye M, Liu Y. Efficacy of different oral H1 antihistamine treatments on allergic rhinitis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Braz J Otorhinolaryngol. 2023 Jul-Aug;89(4):101272. doi: 10.1016/j.bjorl.2023.03.009. Epub 2023 Apr 7. PMID: 37271114; PMCID: PMC10250918.	Niewłaściwy typ publikacji - opracowanie wtórne
Horak 2010	Horak F, Zieglmayer P, Zieglmayer R, Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. Inflamm Res. 2010 May;59(5):391-8	Niewłaściwa populacja - pacjenci bezobjawowi
Kowal 2014	Kowal K, DuBuske L. Bilastine as a potential treatment in allergic rhinitis. Am J Rhinol Allergy. 2014 Jul-Aug;28(4):312-6	Artykuł poglądowy
Lukat 2007	Lukat K-F, Kuna P, Sanquer F, Ivan SP, Dimitrov V, Molina Gorina M, et al.; A phase 3 study comparing the efficacy and safety of once daily bilastine with desloratadine and placebo for the treatment of seasonal allergic rhinitis; Abstracts of the XXVI congress of the european academy of allergology and clinical immunology (EAACI) . Goteburg, sweden, 9-13 june, 2007	Brak abstraktu do odczytania
May 2017	May JR, Dolen WK. Management of Allergic Rhinitis: A Review for the Community Pharmacist. Clin Ther. 2017 Dec;39(12):2410-2419. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.10.006. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29079387.	Niewłaściwy typ publikacji - opracowanie wtórne
Mullol 2019	Mullol J, Izquierdo I, Okubo K, Canonica GW, Bousquet J, Valero A. Clinically relevant effect of rupatadine 20 mg and 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a pooled responder analysis. Clin Transl Allergy. 2019 Oct 9;9:50. doi: 10.1186/s13601-019-0293-4. PMID: 31624533; PMCID: PMC6784348.	Niewłaściwy typ publikacji - opracowanie wtórne

NCT00420082	Dostęp online: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00420082	Brak raportowania wyników
NCT00504933	Dostęp online: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00504933	Brak raportowania wyników
NCT01108783	Dostęp online: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01108783	Brak raportowania wyników
NCT01127620	Dostęp online: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01127620	Brak raportowania wyników
NCT02513290	Dostęp online: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02513290	Brak raportowania wyników
Ng 2017	Time to Onset of Action for Loratadine Tablets Versus Placebo: A Post Hoc Analysis of a Study Conducted Using the Environmental Exposure Unit Ng, Charlene Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 139, Issue 2, AB388	Badanie post-hoc do badania nie włączonego do analizy
Norman 2001	Norman P, Dihlmann A, Rabasseda X. Desloratadine: A preclinical and clinical overview. Drugs Today (Barc). 2001 Apr;37(4):215-227. doi: 10.1358/dot.2001.37.4.620586. PMID: 12768222.	Artykuł poglądowy
Okubo 2016	Okubo K, Gotoh M, Togawa M, Saito A, Ohashi Y. Long-term safety and efficacy of bilastine following up to 12 weeks or 52 weeks of treatment in Japanese patients with allergic rhinitis: Results of an open-label trial. Auris Nasus Larynx. 2017 Jun;44(3):294-301. doi: 10.1016/j.anl.2016.07.021. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27561709.	Niewłaściwy typ publikacji - badanie jednoramienne
Okubo 2019 A	Okubo K, Suzuki T, Tanaka A, Aoki H. Efficacy and safety of rupatadine in Japanese patients with seasonal allergic rhinitis: A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial. Allergol Int. 2019 Apr;68(2):207-215. doi: 10.1016/j.alit.2018.08.011. Epub 2018 Oct 31. PMID: 30391169.	Brak możliwości wykorzystania - odnaleziono badania bezpośrednio porównujące bilastynę i rupatadynę
Okubo 2019 B	Okubo K, Suzuki T, Tanaka A, Aoki H. Long-term safety and efficacy of rupatadine in Japanese patients with perennial allergic rhinitis: a 52-week open-label clinical trial. J Drug Assess. 2019 Jun 5;8(1):104-114. doi: 10.1080/21556660.2019.1614005. PMID: 31231589; PMCID: PMC6567265.	Niewłaściwy typ publikacji - badanie niekontrolowane
Postolache 2016	Postolache, P., et al., Safety and tolerability of rupatadine administered to asthmatic patients with persistent allergic rhinitis. Chest, 2016. 150(4): p. 971A	Niewłaściwy typ publikacji - badanie niekontrolowane
Purwaningsih 2020	Luh Putu Dhena Purwaningsih, Dwi Reno Pawarti, Bakti Surarso. The Effectiveness Comparison of Desloratadine and Loratadine in Reducing Total Nasal Symptom Score and the Level of Interleukin 4 in the Nasal Secretions of Allergic Rhinitis Patients. Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology, April-June 2020, Vol. 14, No. 2.	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak pokrywających się punktów końcowych
Reményi 2018	Reményi Á, Grósz A, Szabó SA, Tótka Z, Molnár D, Helfferich F. Comparative study of the effect of bilastine and cetirizine on cognitive functions at ground level and at an altitude of 4,000 m simulated in hypobaric chamber: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Expert Opin Drug Saf. 2018 Sep;17(9):859-868	Niewłaściwa populacja - zdrowi ochotnicy
Santos 2015	Santos K, Locks RB, Da Silva J; Quality of life in patients with rhinitis: randomized clinical trial comparing bilastine versus loratadine; Allergy 2015, 70, ENT, 194	Brak raportowania wyników
Seresirikachorn 2018	Seresirikachorn K, Khattiyawittayakun L, Chitsuthipakorn W, Snidvongs K. Antihistamines for treating rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. J Laryngol Otol. 2018 Feb;132(2):105-110. doi: 10.1017/S002221511700192X. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28901282.	Niewłaściwy typ publikacji - opracowanie wtórne
Sinha 2023	Sinha SD, Perapogu S, Chary S S, Ramesh S, Bakshi J, Singh A, Ahmed AK, Mohan Reddy B, Panapakam M, Talluri L, Vattipalli R. Efficacy and safety of fixed-dose combination of Bilastine-Montelukast in adult patients with allergic rhinitis: a phase III, randomized, multi-center, double-blind, active controlled clinical study. J Asthma. 2023 Nov;60(11):2014-2020	Niewłaściwa interwencja - terapia skojarzona

Tenn 2018	Tenn MW, Steacy LM, Ng CC, Ellis AK. Onset of action for loratadine tablets for the symptomatic control of seasonal allergic rhinitis in adults challenged with ragweed pollen in the Environmental Exposure Unit: a post hoc analysis of total symptom score. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018 Jan 16;14:5. doi: 10.1186/s13223-017-0227-4. PMID: 29371864; PMCID: PMC5771028.	Badanie post-hoc do badania nie włączonego do analizy
Valero 2020	Valero A, Izquierdo I, Kowalski ML, Scadding GK, Bousquet J, Mullol J. Higher efficacy of rupatadine 20 mg and 10 mg versus placebo in patients with perennial allergic rhinitis: a pooled responder analysis. Allergy Asthma Clin Immunol. 2020 Apr 23;16:29. doi: 10.1186/s13223-020-00425-1. PMID: 32346387; PMCID: PMC7181536.	Niewłaściwy typ publikacji - opracowanie wtórne
Xiao 2016	Xiao J, Wu WX, Ye YY, Lin WJ, Wang L. A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Focusing on Different Allergic Rhinitis Medications. Am J Ther. 2016 Nov/Dec;23(6):e1568-e1578. doi: 10.1097/MJT.0000000000000242. PMID: 25867532.	Niewłaściwy typ publikacji - opracowanie wtórne

Badania efektywności praktycznej

Tab. 118. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Czarny-Działak 2016	Czarny-Działak M, Głuszek-Osuch M. Second generation antihistamines: assessment of the efficacy of treatment and tolerance of some preparations of this group (preliminary studies). Medical Studies/Studia Medyczne. 2016;32(1):18-22. doi:10.5114/ms.2016.58801.	Brak raportowania wyników dla poszczególnych leków
Demoly 2014	Demoly, P., Chiriac, A.M., Berge, B. et al. Reasons for prescribing second generation antihistamines to treat allergic rhinitis in real-life conditions and patient response. All Asth Clin Immun 10, 29 (2014)	Brak raportowania wyników dla poszczególnych leków
Kumari 2022	Kumari A, Paswan SK, Sinha BK, Sinha RK, Kumar S. Effectiveness of bilastine and fexofenadine among allergic Rhinitis patients in Ranchi, Jharkhand, India. Bioinformation. 2022 Jun 30;18(6):596-599. doi: 10.6026/97320630018596. PMID: 37168782; PMCID: PMC10165045.	Niewłaściwy komparator - feksofenadyna
Lynde 2020	Lynde CW, Sussman G, Dion PL, Guenther L, Hébert J, Rao J, Leek TV, Waserman S. Multidisciplinary Real-World Experience With Bilastine, a Second Generation Antihistamine. J Drugs Dermatol. 2020 Feb 1;19(2):145-154. doi: 10.36849/JDD.2020.4835. PMID: 32129958.	Niewłaściwy typ publikacji - studium przypadków
Lyseng-Williamson 2017	Lyseng-Williamson, K.A. Bilastine in symptomatic allergic rhinoconjunctivitis and urticaria: a guide to its use. Drugs Ther Perspect 33, 102-109 (2017)	Niewłaściwy typ publikacji - artykuł z odpowiedziami na pytania
Okubo 2016	Okubo K.; Togawa M.; Honda T.; Hashiguchi K.; Efficacy of bilastine in Japanese cedar pollinosis: Results of a randomized, double-blind, 4-way crossover, placebocontrolled, phase II study using an artificial exposure chamber (OHIO Chamber); Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology (2016) 71 Supplement 102 (384)	Brak raportowania wyników dla poszczególnych leków
Sadaba 2014	Sadaba B, Azanza JR, Gomez-Guiu, Rodil R. Critical appraisal of bilastine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. Ther Clin Risk Manag. 2013;9:197-205	Artykuł poglądowy

Opracowania wtórne

Tab. 119. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Abdelshafy 2022	Abdelshafy AM, Abdallah SY, Hassan AF, Mohamed HA, Kamal NM, Ali ST, Abdelhaleem IA. The Impact of Bilastine on Symptoms of Allergic Rhinitis and Chronic Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Rhinol Allergy. 2022 Sep;36(5):684-694	Brak raportowania wyników dla porównania z konkretnym lekiem

Bartra 2011	Bartra J, Mullol J, Montoro J, Jáuregui I, del Cuvillos A, Dávila I, Ferrer M, Sastre J, Valero A. Effect of bilastine upon the ocular symptoms of allergic rhinoconjunctivitis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21 Suppl 3:24-33	Praca poglądowa
Bousquet 2012	Bousquet J, Ansótegui I, Canonica GW, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Bachert C, Cruz AA, González SN, Kuna P, Morais-Almeida M, Mullol J, Ryan DP, Sánchez-Borges M, Valiente R, Church MK. Establishing the place in therapy of bilastine in the treatment of allergic rhinitis according to ARIA: evidence review. Curr Med Res Opin. 2012 Jan;28(1):131-9	Praca poglądowa
Braido 2014	Braido F, Sclifò F, Ferrando M, Canonica GW. New therapies for allergic rhinitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2014 Apr;14(4):422	Przeszukiwano tylko bazę PubMed, brak opisu metodyki przegladu
Carter 2012	Carter NJ. Bilastine: in allergic rhinitis and urticaria. Drugs. 2012 Jun 18;72(9):1257-69	Praca poglądowa
Dávila 2011	Dávila I, Sastre J, Mullol J, Montoro J, Jáuregui I, Ferrer M, del Cuvillo A, Bartra J, Valero A. Effect of bilastine upon nasal obstruction. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21 Suppl 3:2-8	Praca poglądowa
Jáuregui 2011	Jáuregui I, Bartra J, del Cuvillo A, Dávila I, Ferrer M, Montoro J, Mullol J, Sastre J, Valero A. Bilastine and quality of life. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21 Suppl 3:16-23	Praca poglądowa
Kruszewski 2009	Kruszewski J. Leki przeciwhistaminowe w leczeniu alergicznego niezytu nosa--uaktualnienie 2008/2009 [Antihistamines in the treatment of allergic rhinitis--update 2008/2009]. Otolaryngol Pol. 2009 Sep;63(7):5-10. Polish.	Praca poglądowa
Paśko 2017	Paśko P, Rodacki T, Domagała-Rodacka R, Palimonka K, Marcinkowska M, Owczarek D. Second generation H1 - antihistamines interaction with food and alcohol-A systematic review. Biomed Pharmacother. 2017 Sep;93:27-39	Niewłaściwy typ publikacji - review dotyczące wpływu jedzenia i alkoholu na działanie leków antyhistaminowych 2. generacji
Sádaba Díaz de Rada 2011	Sádaba Díaz de Rada B, Azanza Perea JR, Gomez-Guiu Hormigos A. Bilastine for the relief of allergy symptoms. Drugs Today (Barc). 2011 Apr;47(4):251-62	Niewłaściwa populacja - pacjenci z alergią
Scaglione 2012	Scaglione F. Safety profile of bilastine: 2nd generation H1-antihistamines. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012 Dec;16(14):1999-2005	Niewłaściwy typ publikacji - praca o bezpieczeństwie bilastyny
Simons 2011	Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. J Allergy Clin Immunol. 2011 Dec;128(6):1139-1150.e4	Praca poglądowa
Wang 2016	Wang XY, Lim-Jurado M, Prepageran N, Tantilipikorn P, Wang de Y. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. Ther Clin Risk Manag. 2016 Apr 13;12:585-97	Przeszukiwano tylko bazę PubMed, brak opisu metodyki przegladu

Pokrzywka

Badania pierwotne

Tab. 120. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Abajian 2016	Abajian M, Curto-Barredo L, Krause K, Santamaria E, Izquierdo I, Church MK, Maurer M, Giménez-Arnau A. Rupatadine 20 mg and 40 mg are Effective in Reducing the Symptoms of Chronic Cold Urticaria. Acta Derm Venereol. 2016 Jan;96(1):56-9. doi: 10.2340/00015555-2150. PMID: 26038847.	Niewłaściwa populacja - pacjenci z pokrzywką indukowaną zimnem (bezobjawowi bez indukcji)

Belaich 1990	Belaich S, Bruttmann G, DeGreef H, Lachapelle J M, Paul E, Pedrali P, et al. Comparative effects of loratadine and terfenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. Annals of Allergy 1990;64(2 Pt 2):191-4. [MEDLINE: 1967919]	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak pokrywających się punktów końcowych
Bogomolov 2023	Bogomolov A.; Zaikov S.; Safety and clinical efficacy of bilastine in reducing pruritus in patients with chronic spontaneous urticaria; Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology (2023) 78 Supplement 111 (378)	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu
Cataldi 2019	Cataldi M, Maurer M, Taglialatela M, Church MK. Cardiac safety of second-generation H1 -antihistamines when updosed in chronic spontaneous urticaria. Clin Exp Allergy. 2019 Dec;49(12):1615-1623	Artykuł poglądowy
ChiCTR2300072867	Dostęp online: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300072867	Brak raportowania wyników
Church 2009	Church, Baiardini, Staevska, Popov, Kralimarkova, Dimitrov, Church. The effectiveness of antihistamines in up to four-times conventional doses on urticarial discomfort and quality of life in difficult-to-treat urticaria. Journal Compilation 2009 Blackwell Publishing Ltd Allergy 64 (Suppl. 90): 551–598.	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu
CTRI/2020/05/025031	Dostęp online: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/05/025031	Brak raportowania wyników
CTRI/2020/06/025959	Dostęp online: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/06/025959	Brak raportowania wyników
CTRI/2021/03/031785	Dostęp online: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/031785	Brak raportowania wyników
CTRI/2021/04/033119	Dostęp online: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/04/033119	Brak raportowania wyników
CTRI/2022/12/047982	Dostęp online: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/12/047982	Brak raportowania wyników
CTRI/2023/10/059058	Dostęp online: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/10/059058	Brak raportowania wyników
Di Lorenzo 2004	Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, Esposito Pellitteri M, Lo Bianco C, Ditta V, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. Journal of Allergy & Clinical Immunology 2004;114(3):619-25. [MEDLINE: 15356567]	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak pokrywających się punktów końcowych
Dubertret 2007	Dubertret L, Zalupca L, Cristodoulo T, Benea V, Medina I, Fantin S, Lahfa M, Pérez I, Izquierdo I, Arnaiz E. Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Dermatol. 2007 May-Jun;17(3):223-8. doi: 10.1684/ejd.2007.0153. Epub 2007 May 4. PMID: 17478385.	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak pokrywających się punktów końcowych

Gimenez-Arnau 2007	Gimenez-Arnau A, Pujol RM, Ianosi S, Kaszuba A, Malbran A, Poop G, Donado E, Perez I, Izquierdo I, Amaiz E; Rupatadine Urticaria Study Group. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study. Allergy. 2007 May;62(5):539-46. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01330.x. PMID: 17441794.	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak pokrywających się punktów końcowych
EUCTR2006-001245-33-BE	Dostęp online: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001245-33-BE	Brak raportowania wyników
Fayaz 2023	Fayaz SH, Varadarajan S, Ansari S, James J. Loratadine vs Rupatadine: Unearthing the Capital Choice in Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) - A Randomized Controlled Trial. Indian J Dermatol. 2021 Nov-Dec;66(6):704. doi: 10.4103/ijd.ijd_1042_20. PMID: 35283526; PMCID: PMC8906323.	Niewłaściwy typ publikacji - opracowanie wtórne
Gildeeva 2020	G.N. Gildeeva, A.V. Belostotsky, O.V. Gridnev, V.I. Yurkov. The Results Of A Clinical Study In Relation To A New Antihistamine Medication Teoritis In The Treatment Of Patients With Chronic Spontaneous Urticaria. Sys Rev Pharm 2020;11(12):1572-1576.	Niewłaściwa interwencja
Giralt 2015	Giralt, J., et al., Evaluating the severity in chronic spontaneous urticaria patients treated with rupatadine by means a recent categorized health states classification of urticaria activity score. Allergy, 2015. 70: p. 483	Niewłaściwy typ publikacji - opracowanie wtórne
Goyal 2017	Goyal V, Gupta A, Gupta O, Lal D, Gill M. Comparative Efficacy and Safety of Ebastine 20 mg, Ebastine 10 mg and Levocetirizine 5 mg in Acute Urticaria. J Clin Diagn Res. 2017 Mar;11(3):WC06-WC09	Niewłaściwa interwencja
Gu 2002	Gu J, Wen H, Hu ZJ, Lian S, Guo ZL, Hou J. A study on the efficacy and safety of desloratadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. Chinese Journal of Dermatovenereology 2002;16(4):227-9. [CENTRAL: CN-00430184]	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak pokrywających się punktów końcowych
Guo 2015	Guo A, Zhu W, Zhang C, Wen S, Chen X, Chen M, Zhang J, Su J, Chen W, Zhao Y, Yan S, He Y, Liu Z, Zhou H, Chen X, Li J. Association of FCER1A genetic polymorphisms with risk for chronic spontaneous urticaria and efficacy of nonsedating H1-antihistamines in Chinese patients. Arch Dermatol Res. 2015 Mar;307(2):183-90	Niewłaściwa populacja - pacjenci zarówno zdrowi jak i chorzy
Hao 2003	Hao F, Peng ZH, Chen XP, Bi J, Hi G, Diao Q, et al. A multiple-centre double-blind comparative clinical trial of desloratadine and loratadine for the treatment of chronic idiopathetic urticaria. Chinese Journal of Dermatovenereology 2003;17(4):233-5. [CENTRAL: CN-00493820]	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak pokrywających się punktów końcowych
Hein 2002	Hein R. Chronic urticaria: impact of allergic inflammation. Allergy. 2002;57 Suppl 75:19-24. doi: 10.1034/j.1398-9995.57.s75.4.x. PMID: 12492725.	Artykuł poglądowy
Hide 2017	Hide M, Yagami A, Togawa M, Saito A, Furue M. Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with chronic spontaneous urticaria: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase II/III study. Allergol Int. 2017 Apr;66(2):317-325. doi: 10.1016/j.alit.2016.08.004. Epub 2016 Sep 2. PMID: 27599913.	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak pokrywających się punktów końcowych
Hide 2019	Hide M, Suzuki T, Tanaka A, Aoki H. Long-term safety and efficacy of rupatadine in Japanese patients with itching due to chronic spontaneous urticaria, dermatitis, or pruritus: A 12-month, multicenter, open-label clinical trial. J Dermatol Sci. 2019 Jun;94(3):339-345. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.05.008. Epub 2019 Jun 1. PMID: 31196788.	Niewłaściwy typ publikacji - badanie niekontrolowane

Hisada 2016	S. Hisada, Y. Imai, N. Oshima, Y. Tanaka, C. I. Weinstein, M. Hide; A Phase Iii Multi-Center, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial To Evaluate The Efficacy And Safety Of Desloratadine In Japanese Patients With Chronic Urticaria; Am J Respir Crit Care Med 193;2016:A1392	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu
Hoxha 2011	Hoxha, M, Xhani A, Shehu E, Shameti A, Qirko E, PriRanji A. The treatment of severe urticaria with increasing doses of antihistamines [Abstract]. 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Istanbul Turkey. Conference Start: 20110611 Conference End: 20110615. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2011;66:272-3. [EMBASE: 70641059]	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak pokrywających się punktów końcowych
Hua 2023	Lijuan Hua , Junjun Chen, Wen Yuan. Effect of levocetirizine hydrochloride on chronic urticaria and serum levels of total IgE and inflammatory factors. Tropical Journal of Pharmaceutical Research December 2023; 22 (12): 2489-2495. http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v22i12.10	Niewłaściwa interwencja - niewłaściwa dawka desloratadyny
Johnson 2014	Johnson M, Kwatra G, Badyal DK, Thomas EA. Levocetirizine and rupatadine in chronic idiopathic urticaria. Int J Dermatol. 2015 Oct;54(10):1199-204. doi: 10.1111/ijd.12733. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25521304.	Niewłaściwy komparator - zła dawka lewocetyryzyny
jRCTs051180105	Dostęp online: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180105	Brak raportowania wyników dla poszczególnych leków
Kassab 2019	A Kassab, M Youssef, Maha Lahouel, Y Soua, M Korbi, H Bel Hadjali, J Zili. DESLORATIDINE EFFICACY IN PATIENTS WITH CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA. Journal of the Dermatology Nurses' Association (2020) 12:2. Date of Publication: 1 Mar 2020.	Brak raportowania wyników
Kolasani 2013	Bhanu Prakash Kolasani, Raghunandan Mudium, Narottam Reddy. A comparative study of efficacy and safety of rupatadine versus desloratadine in patients with chronic idiopathic urticaria. Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences (2013) Volume 3, Issue 21.	Niewłaściwy komparator
Krause 2013	Krause K, Spohr A, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. Allergy. 2013 Jul;68(7):921-8. doi: 10.1111/all.12171. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23742030; PMCID: PMC3759706.	Niewłaściwa populacja - pacjenci z pokrzywką indukowaną zimnem (bezobjawowi bez indukcji)
Li 2017	Li J, Guo A, Chen W, Bin L, He Y, Zhu W, Peng C, Yan S, Chen M, Zhang J, Su J, Yi M, Liu Z, Zhang W, Zeng W, Leung DY, Chen X. Association of ORAI1 gene polymorphisms with chronic spontaneous urticaria and the efficacy of the nonsedating H1 antihistamine desloratadine. J Allergy Clin Immunol. 2017 Apr;139(4):1386-1388.e9	Brak raportowania wyników
Lin 2019	Wen Lin. The effect and safety of desloratadine citrate disodium in the therapy of chronic urticaria. Journal of the Dermatology Nurses' Association (2020) 12:2. Date of Publication: 1 Mar 2020	Niewłaściwa interwencja - niewłaściwa dawka desloratadyny
Maiti 2011	Maiti R, Jaida J, Raghavendra BN, Goud P, Ahmed I, Palani A. Rupatadine and levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: a comparative study of eLicacy and safety. Journal of Drugs in Dermatology 2011; Vol. 10, issue 12:1444-50. [MEDLINE: 22134570]	Brak raportowania wyników
Maouia 2017	Maouia A, Youssef M, Leban N, Ben Chibani J, Helal AN, Kassab A. CRP relevance in clinical assessment of chronic spontaneous urticaria Tunisian patients. Cutan Ocul Toxicol. 2017 Dec;36(4):387-392	Niewłaściwy typ publikacji - badanie niekontrolowane

Meng 2015	Meng, Z.-D & Sheng, W.-X & Wang, H. & Wang, J. & Song, J.-Q. (2015). Study on the levels of IL-18, IL-33 and IgE in patients with chronic urticaria. Journal of Clinical Dermatology. 44. 210-213.	Niewłaściwy typ publikacji - badanie niekontrolowane
Metz 2015	Martin Metz, Karsten Weller, Claudia Neumeister, Inaki Izquierdo, Rolf-Hasso Bodeker, Ulrich Schwantes, Marcus Maurer. Rupatadine in Established Treatment Schemes Improves Chronic Spontaneous Urticaria Symptoms and Patients' Quality of Life: a Prospective, Non-interventional Trial. Dermatol Ther (Heidelb) (2015) 5:217-230. DOI 10.1007/s13555-015-0089-y.	Niewłaściwy typ publikacji - badanie obserwacyjne
Monroe 1988	Monroe E, Fox R, Green A. Efficacy and safety of loratadine (10 mg once and daily) in the management of idiopathic chronic urticaria [Abstract no:3]. Indian Journal of Dermatology, Venerology & Leprology 1989;55:270. [CENTRAL: CN-00692719]	Brak raportowania wyników
Monroe 1992	Monroe EW. Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic idiopathic urticaria and atopic dermatitis. Clinical Therapeutics 1992;14(1):17-21. [MEDLINE: 1349509]	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak pokrywających się punktów końcowych
NCT00421109	Dostęp online: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00421109	Brak raportowania wyników
NCT02358265	Dostęp online: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02358265?intr=NCT02358265&rank=1&tab=table	Brak raportowania wyników
Ortonne 2007	Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. Quality of life in adults with chronic idiopathic urticaria receiving desloratadine: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology 2008;22(1):87-93. [PUBMED: 18181978]	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak pokrywających się punktów końcowych
Patel 1997	Patel P, Danzig M. Comparative efficacy and safety of loratadine and cetirizine in patients with chronic idiopathic urticaria. Advances in Therapy 1997; Vol. 14, issue 6:318-22. [EMBASE: 1998034759]	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak pokrywających się punktów końcowych
Plichta 2013	Plichta D, Spiewak R. Farmakoterapia pokrzywki--analiza rozbieżności miedzy wytycznymi ekspertów, dokumentami rejestracyjnymi i dowodami skuteczności leków [Pharmacotherapy of urticaria--an analysis of the discrepancies between guidelines of expert bodies, registration documents and evidence for the effectiveness of drugs]. Przegl Lek. 2013;70(12):1015-20. Polish.	Artykuł poglądowy
Raja 2020	Raja, Teeba et al.; A randomized single blinded study comparing efficacy of bilastine versus cetrizine in autoimmune urticaria; World Allergy Organization Journal, Volume 13, Issue 8, 100219	Brak raportowania wyników dla poszczególnych dawek
Ring 2001	Hein R, Gauger A, Rikken G, Staudinger H, Ring J. Rapid onset and sustained efficacy of desloratadine in treatment of chronic idiopathic urticaria. Allergologie 2000;23:427. [CENTRAL: CN-00606999]	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak pokrywających się punktów końcowych
Ring 2002	Johannes Ring, Anke Gauger and Rüdiger Hein.Clinical Efficacy of Desloratadine in Chronic Urticaria. Clin Drug Invest 2002; 22 Suppl. 2: 33-41 1173-2563/02/0002-0033/$25.00/0.	Artykuł poglądowy

Sanchez 2015	Sanchez J, Zakzuk J, Cardona R; Prediction of five antihistamines efficacy in chronic spontaneous urticaria with conventional or higher doses, based on histamine wheal diameter change; Allergy 2015, 70, 10	Brak raportowania wyników dla poszczególnych leków
Sánchez 2016	Sánchez J, Zakzuk J, Cardona R. Prediction of the Efficacy of Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria Based on Initial Suppression of the Histamine-Induced Wheal. J Investig Allergol Clin Immunol. 2016;26(3):177-84	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia*
Sanchez 2016B	Sanchez, J ; Zakzuk, J; Cardona, R; Clinical impact in quality of life of EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guidelines for chronic spontaneous URTICARIA: evaluation step by step; (2016), Oral Abstract Session OAS. Allergy, 71: 39	Brak raportowania wyników dla desloratadyny
Sneha 2024	Sneha B, Narasimhan M, Durai PCT, Ramakrishnan R. A Prospective Randomized Non-Blinded Study of Safety and Efficacy of Bilastine Up-Dosing (40 mg) Versus Combination of Bilastine 20 mg With Levocetirizine 5 mg in the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. Indian J Dermatol. 2024 May-Jun;69(3):226-231. doi: 10.4103/ijd.ijd_1199_23. Epub 2024 Jun 26. PMID: 39119328; PMCID: PMC11305495.	Brak raportowania wyników dla bilastyny w dawce 20 mg
Staevska 2016	Staevska MT. Comparative efficacy of bilastine, levocetirizine and desloratadine updosing in chronic urticaria. Ther Clin Risk Manag. 2016 Nov 25;12:1793-1796	Niewłaściwy typ publikacji - list do autorów
Valerieva 2014	Valerieva, AD; Staevska, MT; Petkova, EG;Kralimarkova, TZ; Dimitrov, VD; Popov, TA; Association between suppression of skin response to histamine by high doses antihistamines and clinical outcomes in patients with chronic URTICARIA; (2014), Poster Session Group II. Allergy, 69: 444	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu
Wang 2019	Wang J, Zhao Y, Yan X. Effects of Desloratadine Citrate Disodium on Serum Immune Function Indices, Inflammatory Factors and Chemokines in Patients with Chronic Urticaria. J Coll Physicians Surg Pak. 2019 Mar;29(3):214-217	Niewłaściwa interwencja - niewłaściwa dawka desloratadyny
Weller 2010	Weller K, Ardelean E, Martus P, Zuberbier T, Maurer M; Improved reduction of symptoms by 20 versus 5 mg desloratadine in patients with chronic spontaneous URTICARIA: first results of a randomised, double-blind trial; Allergy 2010, VL: 65, PG: 205-206	Niewłaściwy komparator - porównanie różnych dawek desloratadyny
Yan 2014	Yan S, Chen W, Wen S, Zhu W, Guo A, Chen X, Zhang C, Chen M, Zhang J, Su J, Zhao Y, He Y, Liu Z, Zhou H, Zeng W, Li J, Chen X. Influence of component 5a receptor 1 (C5AR1) -1330T/G polymorphism on nonsedating H1-antihistamines therapy in Chinese patients with chronic spontaneous urticaria. J Dermatol Sci. 2014 Dec;76(3):240-5	Niewłaściwa populacja - pacjenci zarówno zdrowi jak i chorzy
Yin 2003b	Yin R, Diao QC, Ye QY. Clinical research of three antihistamines in the treatment of chronic idiopathic urticaria. Journal of Clinical Dermatology 2003b; 32(11):675-77.	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak pokrywających się punktów końcowych
Zheng 2017	Zheng D, Yang X. Clinical observation on the therapeutic effect of desloratadine citrate disodium in the treatment of chronic urticaria and changes in IL4, IL18, IL23 and IL-33 levels before and after treatment. Pak J Pharm Sci. 2017 May;30(3(Special)):1139-1142. PMID: 28671097.	Niewłaściwa interwencja - niewłaściwa dawka desloratadyny

Zou 2002	Zou Y, Chen XP. Curative effect of desloratadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. Central China Medical Journal 2002;27(2):75-6.	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak pokrywających się punktów końcowych

*Brak możliwości odczytania danych z wykresu.

Badania efektywności praktycznej

Tab. 121. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Cheong 2022	Cheong WK, Chan AWM, Ch'ng CC, Chung WH, Gabriel MT, Godse K, Mitthamsiri W, Nguyen HT, Tiongco-Recto M, Nagrale D. Experience with bilastine in the management of urticaria: Original Real-world cases of Bilastine In Treatment (ORBIT) in Asia. Drugs Context. 2022 Mar 15;11:2021-12-2. doi: 10.7573/dic.2021-12-2. PMID: 35371270; PMCID: PMC8932249.	Niewłaściwy typ publikacji - studium przypadków
De 2021	De A, Godse K, Dhoot D, Sarda A. Real-Life Experience of Efficacy and Safety of Bilastine in the Refractory Cases of Chronic Spontaneous Urticaria and its Effect on the Quality of Life of Patients. Indian J Dermatol. 2021 Mar-Apr;66(2):159-164. doi: 10.4103/ijd.IJD_771_20. PMID: 34188271; PMCID: PMC8208247.	Niewłaściwa interwencja - zła dawka bilastny
De 2024	De A, Singh S, Chakraborty D, Sarda A, Godse K. Bilastine in Refractory Chronic Spontaneous Urticaria: Disease Control and Cytokine Modulation in an Open-label Prospective Study. Indian J Dermatol. 2024 Mar-Apr;69(2):132-136. doi: 10.4103/ijd.ijd_722_23. Epub 2024 Apr 29. PMID: 38841225; PMCID: PMC11149799.	Niewłaściwa interwencja - zła dawka bilastny
Dhoot 2021	Dhoot D.; Barkate H.; Deshmukh G.; 26572 Effect of bilastine on chronic spontaneous urticaria (CSU) refractory to fexofenadine: Real world experience from India; Journal of the American Academy of Dermatology (2021) 85:3 Supplement (AB106)	Brak informacji nt. stosowanej dawki bilastyny
Marton 2014	Marton C.; Candida and chronic urticaria; Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology (2014) 69 SUPPL. 99 (318)	Brak raportowania wyników
Reddy 2021	Reddy S, Manchanda I, Godse K, Patil AD. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Urticaria and Adherence to Management Guidelines by Postgraduate Students in Dermatology: A Retrospective Single Center Study. Indian J Dermatol. 2021 Nov-Dec;66(6):705. doi: 10.4103/ijd.ijd_446_21. PMID: 35283531; PMCID: PMC8906287.	Niewłaściwy typ publikacji - badanie obserwacyjne
Sanchez 2016 B	Sanchez J, Zakzuk J, Cardona R; Clinical impact in quality of life of EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guidelines for chronic spontaneous urticaria: evaluation step by step; Allergy 2016, VL: 71, PG: 39	Brak raportowania wyników dla poszczególnych leków
Sánchez-Borges 2014	Sánchez-Borges M, Ansotegui I, Jimenez JM, Rojo MI, Serrano C, Yañez A. Comparative efficacy of non-sedating antihistamine updosing in patients with chronic urticaria. World Allergy Organ J. 2014 Nov 26;7(1):33	Niewłaściwy typ publikacji - opracowanie wtórne
Serra 2018	Serra E.; Campo C.; Novàk Z.; Majorek-Olechowska B.; Labeaga L.; An exploratory study to evaluate the efficacy and safety of bilastine in reducing pruritus in patients with chronic spontaneous urticaria and other skin disorders; Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology (2018) 73 Supplement 105 (222)	Niewłaściwy typ publikacji - badanie kliniczne niekontrolowane
Weller 2016	Weller K.; Andre F.; Schoepke N.; Ohanyan T.; Zuberbier T.; Maurer M.; Efficacy of bilastine updosing in refractory moderate to severe chronic spontaneous urticaria; Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology (2016) 71 Supplement 102 (298-299)	Abstrakt badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu
Weller 2018	Weller K, Church MK, Hawro T, Altrichter S, Labeaga L, Magerl M, Metz M, Zuberbier T, Maurer M. Updosing of bilastine is effective in moderate to severe chronic spontaneous urticaria: A real-life study. Allergy. 2018 Oct;73(10):2073-2075. doi: 10.1111/all.13494. Epub 2018 Jul 17. PMID: 29869790.	Niewłaściwy typ publikacji - badanie obserwacyjne

Yagami 2017	Yagami A, Furue M, Togawa M, Saito A, Hide M. One-year safety and efficacy study of bilastine treatment in Japanese patients with chronic spontaneous urticaria or pruritus associated with skin diseases. J Dermatol. 2017 Apr;44(4):375-385. doi: 10.1111/1346-8138.13644. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27862227; PMCID: PMC5412823.	Niewłaściwy typ publikacji - badanie kliniczne III. fazy

Opracowania wtórne

Tab. 122. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Iriarte Sotés 2021	Iriarte Sotés P, Armisén M, Usero-Bárcena T, Rodriguez Fernández A, Otero Rivas MM, Gonzalez MT, Meijide Calderón A, Veleiro B; Urtigal, the Galician Group of Interest in Urticaria. Efficacy and Safety of Up-dosing Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review of the Literature. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021 Jul 26;31(4):282-291	Niewłaściwa interwencja - dawki wyższe niż zarejestrowane
Jáuregui 2013	Jáuregui I, Ferrer M, Bartra J, del Cuvillo A, Dávila I, Montoro J, Mullol J, Sastre J, Valero A. Bilastine for the treatment of urticaria. Expert Opin Pharmacother. 2013 Aug;14(11):1537-44	Przeszukiwano tylko bazę PubMed; brak opisu metodyki przeglądu
Kowal 2014	Kowal, K. (2014). Comparison of efficacy and safety of second-generation H1-antihisatamines in therapy of chronic idiopathic urticaria. Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology, 1(2), 65-69	Brak opisu metodyki przeglądu
Podder 2023	Podder I, Dhabal A, Chakraborty SS. Efficacy and Safety of Up-dosed Second-generation Antihistamines in Uncontrolled Chronic Spontaneous Urticaria: A Review. J Clin Aesthet Dermatol. 2023 Mar;16(3):44-50	Niewłaściwa interwencja - wyższa niż zarejestrowana dawka bilastyny
Sotes 2021	Iriarte Sotés P, Armisén M, Usero-Bárcena T, Rodriguez Fernández A, Otero Rivas MM, Gonzalez MT, Meijide Calderón A, Veleiro B; Urtigal, the Galician Group of Interest in Urticaria. Efficacy and Safety of Up-dosing Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review of the Literature. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021 Jul 26;31(4):282-291. doi: 10.18176/jiaci.0649. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33030434.	Niewłaściwy typ publikacji - opracowanie wtórne dotyczące zwiększania dawek leków antyhistaminowych
Church 2017	Church MK, Labeaga L. Bilastine: a new H1 -antihistamine with an optimal profile for updosing in urticaria. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Sep;31(9):1447-1452	Brak opisu metodyki przeglądu
Sharma 2014	Sharma M, Bennett C, Cohen SN, Carter B. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 14;2014(11):CD006137	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

clinicaltrials.gov

Tab. 123. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie *ClinicalTrials.gov*.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT02513290	Quality of Life in Patients With Allergic Rhinitis: Clinical Trial With Bilastine or Loratadine (QolRhinitis)	Bilastyna	Loratadyna	Nie	Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. J Allergy Clin Immunol. 1999 Aug;104(2 Pt 1):364-9. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70380-5 Carter NJ. Bilastine: in allergic rhinitis and urticaria. Drugs. 2012 Jun 18;72(9):1257-69. doi: 10.2165/11209310-000000000-00000. Nascimento Silva M, Naspitz C, Sole D. Evaluation of quality of life in children and teenagers with allergic rhinitis: adaptation and validation of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ). Allergol Immunopathol (Madr). 2001 Jul-Aug;29(4):111-8. doi: 10.1016/s0301-0546(01)79042-8 Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, Gorina MM, van de Heyning P, Loureiro A; Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. Allergy. 2009 Jan;64(1):158-65. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01813.x. Van Cauwenberge P, Juniper EF. Comparison of the efficacy, safety and quality of life provided by fexofenadine hydrochloride 120 mg, loratadine 10 mg and placebo administered once daily for the treatment of seasonal allergic rhinitis. Clin Exp Allergy. 2000 Jun;30(6):891-9. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00914.x.	Zakończone
NCT01108783	A Phase III Efficacy Study of the Symptomatic Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis With Bilastine	Bilastyna	Desloratadyna, Placebo	Nie	Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, Gorina MM, van de Heyning P, Loureiro A; Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. Allergy. 2009 Jan;64(1):158-65. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01813.x.	Zakończone

NCT00504933	Efficacy Study for the Symptomatic Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis	Bilastyna	Cetyryzyna, Placebo	Nie	Bousquet J, Ansotegui I, Canonica GW, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Bachert C, Cruz AA, Gonzalez SN, Kuna P, Morais-Almeida M, Mullol J, Ryan DP, Sanchez-Borges M, Valiente R, Church MK. Establishing the place in therapy of bilastine in the treatment of allergic rhinitis according to ARIA: evidence review. Curr Med Res Opin. 2012 Jan;28(1):131-9. doi: 10.1185/03007995.2011.648263. Epub 2011 Dec 22. Church MK. Safety and efficacy of bilastine: a new H(1)-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. Expert Opin Drug Saf. 2011 Sep;10(5):779-93. doi: 10.1517/14740338.2011.604029. Epub 2011 Aug 11. Erratum In: Expert Opin Drug Saf. 2012 Jan;11(1):175. Jauregui I, Garcia-Lirio E, Soriano AM, Gamboa PM, Antepara I. An overview of the novel H1-antihistamine bilastine in allergic rhinitis and urticaria. Expert Rev Clin Immunol. 2012 Jan;8(1):33-41. doi: 10.1586/eci.11.87. Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, van Cauwenberge P, Agache I, Fouquert L, Roger A, Sologuren A, Valiente R; Bilastine International Working Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. Clin Exp Allergy. 2009 Sep;39(9):1338-47. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03257.x. Epub 2009 May 4.	Zakończone
NCT01127620	Efficacy Study for the Symptomatic Treatment of Perennial Allergic Rhinitis With a 1 Year Safety Extension	Bilastyna	Cetyryzyna, Placebo	Nie	Bousquet J, Ansotegui I, Canonica GW, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Bachert C, Cruz AA, Gonzalez SN, Kuna P, Morais-Almeida M, Mullol J, Ryan DP, Sanchez-Borges M, Valiente R, Church MK. Establishing the place in therapy of bilastine in the treatment of allergic rhinitis according to ARIA: evidence review. Curr Med Res Opin. 2012 Jan;28(1):131-9. doi: 10.1185/03007995.2011.648263. Epub 2011 Dec 22. Sastre J, Mullol J, Valero A, Valiente R; Bilastine Study Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2012 Jan;28(1):121-30. doi: 10.1185/03007995.2011.640667. Epub 2011 Nov 30	Zakończone

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 124. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie *clinicaltrialsregister.eu*.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
BILA 1704/RAE	Double-blind, randomised, placebo-controlled, phase III study comparing the efficacy and safety of bilastine 20 mg once daily and cetirizine 10 mg for the treatment of allergic allergic rhinitis	Bilastyna	Cetyryzyna	Nie	-	Zakończone

Pokrzywka

clinicaltrials.gov

Tab. 125. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie *ClinicalTrials.gov*.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT00421109	Efficacy Study for the Symptomatic Treatment of Chronic Idiopathic Urticaria	Bilastyna	Lewocetyryzyna, Placebo	Nie	Church MK. Safety and efficacy of bilastine: a new H(1)-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. Expert Opin Drug Saf. 2011 Sep;10(5):779-93. doi: 10.1517/14740338.2011.604029. Epub 2011 Aug 11. Erratum In: Expert Opin Drug Saf. 2012 Jan;11(1):175 Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E, Medina I, Wesel F, Uhl P, Antepara I, Jauregui I, Valiente R; Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Allergy. 2010 Apr;65(4):516-28. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02217.x. Epub 2009 Oct 23	Zakończone
NCT01940393	Evaluation of the Inhibitory Effect of 5 Anti-Histamines in Urticaria	Bilastyna	Ebastyna, Desloratadyna, Cetyryzyna, Feksofenadyna	Nie	Sanchez J, Zakzuk J, Cardona R. Evaluation of a Guidelines-Based Approach to the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Jan-Feb;6(1):177-182.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2017.06.002. Epub 2017 Jul 12. Sanchez J, Zakzuk J, Cardona R. Prediction of the Efficacy of Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria Based on Initial Suppression of the Histamine-Induced Wheal. J Investig Allergol Clin Immunol. 2016;26(3):177-84. doi: 10.18176/jiaci.0039	Zakończone

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 126. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie *clinicaltrialsregister.eu*.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
BILA 2006/UCI	Double-blind, randomised, placebo-controlled, phase III study comparing the efficacy and safety of bilastine 20 mg once daily and levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria	Bilastyna	Lewocetyryzyna	Nie	-	Zakończone

Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

Tab. 127. Kryteria włączenia i wykluczenia - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bachert 2009	• Pacjenci płci męskiej i żeńskiej w wieku 12-70 lat. • Udokumentowana historia sezonowego alergicznego nieżytu nosa (SAR) przez co najmniej 2 lata. • Pozytywny test skórny (bąbel ≥ 3 mm większy niż kontrola rozcieńczenia) na przynajmniej jeden alergen sezonowy specyficzny dla ich lokalizacji geograficznej, w tym: ○ Różne pyłki traw (Bermuda, Żyto, Słodka trawa, Niebieska trawa, Żyto wieczne, Trawa Timothy) ○ Pyłki drzew (brzoza, cyprys, dąb, oliwka, platan, buk, olcha, orzech laskowy, jesion biały, wierzba). • Pacjenci z pozytywnym testem skórnym na alergeny całoroczne (w tym roztocza kurzu domowego, pleśnie, koty, psy, świnki morskie i króliki), ale bez objawów całorocznego alergicznego nieżytu nosa (PAR). • Minimalny wynik objawów nosowych (NSS) wynoszący co najmniej 36, uzyskany jako suma sześciu ocen w ciągu ostatnich 3 dni okresu przesiewowego. • Pacjenci zasadniczo wolni od leków w momencie włączenia do badania.	• Pacjenci z nadwrażliwością na H1 antihistaminy lub benzimidazole. • Pacjenci przyjmujący: ○ H1 lub H2 antihistaminy w ciągu 3 dni do 6 tygodni. ○ Systemowe lub donosowe kortykosteroidy w ciągu 4 tygodni. ○ Donosowe i systemowe dekongestanty w ciągu 3 dni przed randomizacją. • Pacjenci, którzy otrzymywali immunoterapię (z wyjątkiem stabilnej dawki w ciągu ostatniego miesiąca i bez podawania w ciągu 24 godzin przed wizytą). • Pacjenci przyjmujący leki działające na ośrodkowy układ nerwowy (w tym antydepresanty, sedatywy, leki przeciwlękowe, nasenne, opioidy, neuroleptyki) w dowolnym czasie. • Pacjenci, którzy przeszli operację nosa w ciągu ostatnich 6 miesięcy. • Osoby z polipami nosa, istotną deformacją przegrody nosowej, ostrym lub przewlekłym zapaleniem zatok. • Pacjenci z jakąkolwiek istotną chorobą kliniczną (sercowo-naczyniową, neurologiczną, wątrobową, nerkową lub nowotworową). • Historia nadużywania alkoholu. • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią.
Grace 2021	• Zakres wieku: 18-55 lat. • Pacjenci płci męskiej i żeńskiej. • U pacjenta zdiagnozowano AR. • Pacjenci z objawami klinicznymi trwającymi co najmniej 1 miesiąc lub dłużej. • Pacjenci gotowi wyrazić świadomą zgodę.	• >50 lat i poniżej 18 lat. • Pacjenci z innymi chorobami układowymi (niewydolność serca, wątroby, nerek itp.). • Pacjenci z historią fizycznych objawów patologii nosa. • Pacjenci z historią znanej alergii na badany lek. • Pacjenci z ciężkim upośledzeniem odporności. • Pacjenci przyjmujący leki jednocześnie (makrolidy, leki przeciwgrzybicze i sterydy), kobiety w ciąży i karmiące piersią. • Pacjenci nieprzestrzegający zaleceń.

Kuna 2009	• Mężczyźni i kobiety w wieku 12-70 lat. • Udokumentowana historia kliniczna SAR spowodowanego specyficznymi alergenami pyłkowymi (w tym trawa Bermuda, żyto, trawa słodka, trawa niebieska, żyto wieczne, trawa Timothy, brzoza, cyprys, dąb, oliwka, platan, buk, olcha, orzech laskowy, jesion biały i wierzba) przez co najmniej 2 lata. • Pozytywny wynik testu skórnego (SPT) lub pozytywny wynik testu na swoiste IgE (RAST) dla co najmniej jednego sezonowego alergenu w ciągu ostatniego roku. • Umiarkowany do umiarkowanie ciężkiego wynik NSS wynoszący co najmniej 36 na 72 w ciągu ostatnich 3 dni okresu przesiewowego. • Natychmiastowy NSS wynoszący co najmniej 6 na 12 w dniu randomizacji. • Pozytywny wynik testu skórnego na alergeny perenne (w tym roztocza kurzu domowego, pleśnie, koty, psy, świnki morskie i króliki) bez historii PAR.	• Polipy nosa lub skrzywienie przegrody nosowej. • Znaczna deformacja strukturalna nosa lub interwencja nosa w ciągu ostatnich 6 miesięcy. • Ostre lub przewlekłe zapalenie zatok. • Historia nadwrażliwości na leki przeciwhistaminowe, imidazole lub laktozę. • Przyjmowanie: o Kortykosteroidów w ciągu ostatnich 4 tygodni. o Loratadyny lub desloratadyny w ciągu ostatnich 10 dni. o Leków antyleukotrienowych lub ketotifen w ciągu ostatnich 2 tygodni. o Makrolidów, imidazoli, leków przeciwcholinergicznych lub dekongestantów w ciągu ostatnich 3 dni. o Immunoterapia w ciągu 2 lat (chyba że stabilna dawka przez 1 miesiąc). • Historia nadużywania alkoholu i narkotyków. • Jakiekolwiek istotne klinicznie schorzenia (sercowo-naczyniowe, neurologiczne, wątrobowe, nerkowe, nowotworowe). • Kobiety w ciąży lub karmiące. • Udział w innym badaniu w ciągu ostatnich 3 miesięcy.
Locks 2017	• Pacjenci w wieku od 18 do 65 lat. • Kliniczne rozpoznanie alergicznego nieżytu nosa od co najmniej roku, w oparciu o kryteria określone w Brazylijskim Konsensusie dotyczącym nieżytu nosa i ARIA, korelacja między typową historią objawów nieżytu nosa (nieżyt nosa, kichanie, niedrożność nosa, swędzenie nosa i objawy oczne) a testami nadwrażliwości na swoiste IgE mierzone za pomocą testu radioalergosorbentu (RAST) lub testów skórnych. • Pacjenci sklasyfikowani jako mający okresowy nieżyt nosa (objawy przez mniej niż 4 dni w tygodniu) lub przewlekły nieżyt nosa (objawy przez więcej niż 4 dni w tygodniu) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (drażnienie pogarszające jakość i ilość snu oraz zakłócające codzienne czynności).	• Ciąża lub karmienie piersią. • Niealergiczny nieżyt nosa (naczynioruchowy, zakaźny lub polekowy). • Znana nadwrażliwość na leki przeciwhistaminowe. • Zaburzenia kliniczne mogące mieć wpływ na ocenę; • Choroby nosa mogące prowadzić do całkowitego zablokowania obu nozdrzy lub tylko jednego z nich, spowodowane guzami lub skrzywieniem przegrody. • Leczenie immunoterapią. • Stosowanie leków przeciwhistaminowych lub kromoglikanu disodowego w ciągu ostatnich czterech tygodni. • Stosowanie miejscowych lub ogólnoustrojowych kortykosteroidów, leków immunosupresyjnych lub jakichkolwiek leków eksperymentalnych w ciągu ostatnich dwóch tygodni. • Stosowanie miejscowych leków przeciwhistaminowych lub leków obkurczających błonę śluzową nosa w ciągu ostatnich 48 godzin oraz stosowanie sterydów w postaci depozytu w ciągu ostatniego miesiąca.
Sastre 2012	• Pacjenci od 12 do 70 lat.	• Pacjenci z SAR wywołany przez alergen zapylający w czasie badania. • Nieprawidłowości strukturalne zakłócające przepływ powietrza przez nos. • Zakażenie górnych dróg oddechowych lub zatok wymagające leczenia antybiotykami w ciągu 14 dni przed badaniem przesiewowym.

	• Pajenci z co najmniej 2-letnią historię objawów wskazujących na umiarkowane PAR i mieć pozytywny wynik testu skórnego na jeden lub więcej klinicznie istotnych alergenów (tj. roztocza kurzu domowego, karaluchy, pleśnie lub sierść zwierząt) wykonanego w ciągu poprzednich 12 miesięcy. • W momencie włączenia (D0) pacjent musiał mieć umiarkowaną do ciężkiej 12-godzinną refleksyjną całkowitą punktację 4 objawów nosowych (rT4NSS) wynoszącą 30 (z możliwej całkowitej punktacji 72) ocenioną w ciągu ostatnich trzech dni okresu przesiewowego oraz natychmiastową całkowitą punktację 4 objawów nosowych (iT4NSS) wynoszącą 5 (z możliwej całkowitej punktacji 12) w dniu randomizacji. • Pacjenci musieli być w dobrym ogólnym stanie zdrowia, co zostało potwierdzone historią, badaniem fizykalnym, badaniami hematologicznymi i biochemicznymi krwi, analizą moczu i 12-odprowadzeniowym elektrokardiogramem. • Kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego z surowicy podczas badania przesiewowego i stosować medycznie akceptowaną metodę antykoncepcji przed badaniem przesiewowym i w trakcie badania.	• Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 7 dni przed badaniem przesiewowym. • Obecna lub przebyta historia nawracającego lub przewlekłego zapalenia zatok przynosowych (w tym polipów nosa; przewlekłego spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła z wydzieliną ropną i nieżytu nosa polekowego); oraz astmy wymagającej regularnego stosowania wziewnych lub ogólnoustrojowych kortykosteroidów. • Pacjenci przyjmujący ogólnoustrojowe antybiotyki makrolidowe, imidazolowe leki przeciwgrzybicze, leki przeciwhistaminowe H2, leki przeciwcholinergiczne lub leki o właściwościach przeciwhistaminowych, takie jak fenotiazyna. • Pacjenci z historią uzależnienia od narkotyków lub nadużywania alkoholu lub jeśli brali udział w innym badaniu klinicznym w ciągu poprzednich 3 miesięcy. • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią.
Vanitha 2021	• Pacjenci w wieku od 18 do 55 lat. • Pacjenci obu płci. • Pacjenci, u których zdiagnozowano alergiczny nieżyt nosa. • Pacjenci, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu. • Pacjenci, którzy nie przyjmowali żadnych leków przeciwhistaminowych w ciągu ostatniego miesiąca.	• Pacjenci z innymi chorobami układowymi (niewydolność nerek, wątroby, serca itp.), chorobami psychicznymi, cukrzycą, nadciśnieniem. • Pacjenci z obniżoną odpornością HIV/AIDS. • Pacjenci z historią alergii na leki badane. • Pacjenci przyjmujący leki towarzyszące, takie jak makrolidy (erytromycyna) i leki przeciwgrzybicze (ketokonazol). • Kobiety w ciąży i karmiące piersią lub niewystarczająca antykoncepcja u kobiet w wieku rozrodczym.

Pokrzywka

Tab. 128. Kryteria włączenia i wykluczenia - pokrzywka.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Chen 2024	• 18-65 lat. • Wywiad kliniczny dotyczący przewlekłej idiopatycznej pokrzywki trwający co najmniej 6 tygodni przed badaniem przesiewowym, charakteryzujący się rumieniowymi bąblami skórnymi z towarzyszącym świądem, występujący regularnie, co najmniej dwa razy w tygodniu. • Co najmniej 3 dni (z rzędu lub nie) z co najmniej dwoma z trzech objawów (umiarkowany świąd, liczba bąbli >10 i maksymalny rozmiar bąbli >1,5 cm) oceniane przez uczestników i badaczy.	• Inne choroby skóry lub choroby autoimmunologiczne, które mogą mieć wpływ na ocenę przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. • Niekontrolowane choroby narządów wewnętrznych. • Osoby, które stosowały wymienione leki bez wymaganego okresu wypłukiwania, jak podano poniżej. Okresy wypłukiwania przed szacowaną datą randomizacji (dzień 0) były następujące:

	• Osoby badane, które wyraziły chęć uczestnictwa w wymaganych wizytach zaplanowanych w protokole i wypełniania dostarczonych dzienników.	○ Miejscowe glikokortykosteroidy: 2 tygodnie; ogólnoustrojowe glikokortykosteroidy: 4 tygodnie; wolno uwalniające glikokortykosteroidy: 3 miesiące. ○ Leki przeciwhistaminowe: loratadyna i desloratadyna (3 dni), ketotifen (1 tydzień), inne ogólnoustrojowe leki przeciwhistaminowe (1 tydzień). ○ Leki przeciwleukotrienowe: 2 tygodnie. ○ Antybiotyki makrolidowe: 3 dni; ogólnoustrojowe leki przeciwgrzybicze imidazolowe: 5 dni. ○ Leki przeciwcholinergiczne: 3 dni. ○ Leki o działaniu przeciwhistaminowym lub uspokajającym lub leki niewymienione na liście: okres bez tych konkretnych leków może zostać omówiony przez badacza i doradcę medycznego w każdym indywidualnym przypadku. ○ Leki biologiczne (takie jak omalizumab): 6 miesięcy. ○ Leki immunosupresyjne (takie jak cyklosporyna, tripterygium, metotreksat itp.): 1 miesiąc. ○ Immunomodulator: 1 miesiąc. ○ Tradycyjna medycyna chińska stosowana w leczeniu pokrzywki (taka jak glicyryzyna): 1 miesiąc. • Nieprawidłowy elektrokardiogram o znaczeniu klinicznym. • Osoby z zespołem długiego QT (zdefiniowanym jako QTc >450 ms u mężczyzn lub QTc >470 ms u kobiet). • Choroby, które badacze uznali za upośledzające funkcje odpornościowe pacjenta lub nieodpowiednie do udziału w badaniu. • Przewlekłe choroby przewodu pokarmowego (np. przewlekłe choroby biegunkowe, wady wrodzone, operacje przewodu pokarmowego itp.), które mogą mieć wpływ na leczenie doustne. • Epilepsja w wywiadzie lub aktywna, ciężkie upośledzenie neurologiczne, atak choroby naczyń mózgowych lub choroby niedokrwienne. • Osoby, które muszą przyjmować zabronione leki towarzyszące zgodnie ze specyfikacją protokołu. • Osoby z nadwrażliwością na lewocetyryzynę, bilastynę lub benzimidazol lub jego składniki. • Z historią uzależnienia od narkotyków lub nadużywania alkoholu w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania. • Osoby, które będą obsługiwać ciężki sprzęt lub będą musiały prowadzić pojazdy mechaniczne jako istotną część swojego zawodu. • Osoby badane to personel ośrodka badawczego bezpośrednio związany z tym badaniem; i/lub ich najbliższe rodziny.

		• Picie lub spożywanie grejpfrutów, granatów, soku grejpfrutowego lub produktów zawierających grejpfruty w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia przyjmowania leku badanego oraz w trakcie badania przesiewowego, bez złożenia obietnicy niepicia w trakcie badania. • Osoby, które otrzymały lek badany w ciągu 30 dni lub 5-krotności okresu półtrwania (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed wizytą przesiewową. • Osoby z nieprawidłową czynnością wątroby lub nerek: aminotransferaza alaninowa lub aminotransferaza asparaginianowa >2 X GGN; mocznik lub kreatynina we krwi > GGN. • Osoby płci damskiej, które nie planowały stosowania medycznie akceptowalnych metod antykoncepcji.
Podder 2020	• Pacjenci w wieku 18-65 lat. • Pacjenci z udokumentowaną historią przewlekłej pokrzywki spontanicznej, bez żadnego znanego czynnika indukowalnego lub określonej przyczyny. • Dodatkowym kryterium kwalifikowalności był wynik wskaźnika aktywności pokrzywki ≥ 16 (tj. pokrzywka umiarkowana do ciężkiej) podczas wizyty randomizacyjnej (dzień 0, wizyta 2).	• Historia chorób skóry, w tym dermografizmu, pokrzywki fizykalnej, dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, alergii pokarmowej i/lub na leki, pokrzywki kontaktowej, chorób naczyń kolagenowych i atopowego zapalenia skóry, układowych chorób autoimmunologicznych i choroby Hodgkina. • Pacjenci, którzy przyjmowali ogólnoustrojowe lub miejscowe kortykosteroidy w ciągu 4 tygodni lub jakikolwiek inny doustny lek przeciwhistaminowy w ciągu 72 godzin od wizyty randomizacyjnej lub mieli jakąkolwiek znaną przyczynę pokrzywki, taką jak infekcje układu oddechowego/żołądkowo-jelitowego lub infestacja pasożytnicza. • Kobiety w ciąży, karmiące piersią i pacjentów ze znaną historią nadwrażliwości na leki przeciwhistaminowe.
Rajendran 2024	• Pacjenci z nowo zdiagnozowaną przewlekłą pokrzywką spontaniczną. • Pacjenci w wieku 12-60 lat. • Pacjenci zgłaszający się do Poradni Dermatologicznej (OPD) w okresie badania. • Pacjenci, którzy nie przeszli żadnego wcześniejszego leczenia przewlekłej pokrzywki w ciągu ostatnich czterech tygodni przed włączeniem do badania. • Osoby, które wyraziły zgodę na udział w badaniu i dalszą obserwację	• Pacjenci z zaburzeniami tarczycy, kobiety w ciąży i karmiące piersią, pacjentów z innymi chorobami skóry, takimi jak łuszczyca, zaburzenia odporności, egzema lub dermatofitoza, a także pacjentów z dodatnim wynikiem badania kału na obecność jaj i torbieli.
Shah 2022	• Pacjenci w wieku 18-60 lat. • Pacjenci z historią kliniczną przewlekłej pokrzywki pokrzywkowej przez co najmniej 6 tygodni w ciągu ostatnich 3 miesięcy bez możliwej do zidentyfikowania przyczyny i wynikiem aktywności pokrzywki (UAS7) ≥7.	• Pacjenci z pokrzywką fizykalną, pokrzywką polekową i pokrzywkowym zapaleniem naczyń. • Pacjenci z jakimkolwiek innym schorzeniem dermatologicznym związanym ze świądem. • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią. • Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na leki badane. • Pacjenci z chorobą immunosupresyjną lub przyjmującą leki immunosupresyjne. • Pacjenci z dowodami klinicznie istotnej choroby, takiej jak choroba serca, układu oddechowego, przewodu pokarmowego, nerek.

Sinha 2023 B	• Osoby w wieku 18-65 lat. • Pacjenci obu płci. • Pacjenci z historią występowania bąbla pokrzywkowego przez co najmniej 3 dni w tygodniu przez 6 kolejnych tygodni bez wyraźnej przyczyny przed włączeniem do badania i ze średnią całkowitą punktacją objawów (MTSS) (24-godzinna refleksja) ≥3 w momencie badania przesiewowego. Obejmuje to 1-5 bąbli (punktacja ≥1) co najmniej umiarkowane nasilenie świądu (punktacja = 2).	• Osoby z ostrą pokrzywką, astmą w wywiadzie, chorobami układu krwiotwórczego, sercowo-naczyniowego, wątroby, nerek, chorobami neurologicznymi i autoimmunologicznymi wymagającymi przewlekłego stosowania kortykosteroidów lub alergiami na badany lek, osoby stosujące jednocześnie terapię lekami, takimi jak leki przeciwhistaminowe, leki hamujące czynność ośrodkowego układu nerwowego, a także kobiety w ciąży i karmiące piersią.
Zuberbier 2010	• Osoby płci męskiej i żeńskiej. • Osoby w wieku 18-70 lat. • Osoby z udokumentowaną historią CU; charakteryzującą się rumieniowymi bąblami skórnymi z towarzyszącym świądem przypisywanym bez możliwej do zidentyfikowania przyczyny i występującą regularnie co najmniej trzy razy w tygodniu przez 6 tygodni przed włączeniem do badania. • Pacjenci musieli dodatkowo wykazać się wynikiem objawów ≥2 (tj. wyniki o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego) dla dowolnych dwóch z trzech cech świądu, liczby bąbli lub maksymalnego rozmiaru bąbli (ocenionych w zdefiniowanych skalach od 0 do 3) przez co najmniej 3 dni w okresie przesiewowym (dzień 7) i podczas wizyty randomizacyjnej (dzień 0).	• Pacjenci z historią jakiegokolwiek schorzenia dermatologicznego (w tym izolowanego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, dermografizmu, pokrzywki fizykalnej, pokrzywki spowodowanej przez lek lub alergię pokarmową, pokrzywki zakaźnej, pokrzywki kontaktowej, pokrzywki spowodowanej zapaleniem naczyń i/lub kolagenozą, pokrzywki paraneoplastycznej, pokrzywki pasożytniczej, pokrzywki związanej z patologią tarczycy, wypryskiem lub atopowym zapaleniem skóry), które mogłyby wpływać na ocenę przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. • Pacjenci z historią chorób autoimmunologicznych, ziarnicy Hodgkina i jakiegokolwiek klinicznie istotnego schorzenia (choroby układu krążenia, neurologiczne, wątroby, nerek lub złośliwe). • Pacjenci, którzy przyjmowali ogólnoustrojowe lub miejscowe kortykosteroidy w ciągu 4 tygodni, astemizol w ciągu 6 tygodni, ketotifen w ciągu 2 tygodni, jakikolwiek inny ogólnoustrojowy lek przeciwhistaminowy (w tym loratadynę, desloratadynę, ebastynę, rupatadynę, mizolastynę, cetyryzynę lub lewocetyryzynę) w ciągu 3 dni, leki przeciwleukotrienowe w ciągu 3 dni, kromoglikan sodowy lub nedokromil w ciągu 2 tygodni oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne w ciągu 1 tygodnia przed randomizacją. • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz pacjentów z nadwrażliwością na leki przeciwhistaminowe H1, benzimidazole lub laktozę.
Anuradha 2010	• Pacjenci w wieku od 12 do 60 lat, cierpiący na CIU. • Pacjenci z pisemną świadomą zgodą.	• Pacjenci cierpiący na inne formy pokrzywki, ze znacznymi chorobami współistniejącymi (np. nowotwory złośliwe lub choroby wątroby, psychiatryczne, endokrynologiczne lub inne poważne choroby układowe), kobiety w ciąży, matki karmiące, kobiety przyjmujące doustne tabletki antykoncepcyjne, pacjenci przyjmujący leki przeciwhistaminowe przez 72 godziny lub sterydy przez miesiąc.
Dakhale 2014	• Pacjenci z CsU. • Uczęszczanie do poradni ambulatoryjnej w Oddziale Dermatologii. • Pacjenci w wieku 18-65 lat. • Pacjenci obu płci. • Pacjenci z historią pokrzywki i/lub obrzęku naczynioruchowego przez ≥3 dni w tygodniu przez sześć kolejnych tygodni, dla których nie ustalono oczywistej przyczyny.	• Osoby z ostrą pokrzywką spontaniczną i wszystkimi fizycznymi i innymi podtypami pokrzywki, takimi jak pokrzywka wodna, cholinergiczna, kontaktowa i wysiłkowa, astmą lub jakąkolwiek inną chorobą wymagającą przewlekłego stosowania wziewnych lub ogólnoustrojowych kortykosteroidów.

	• Pacjenci z MTSS (24-godzinny odbicia) ≥3, MNW ≥1 i MPS ≥2 podczas badania przesiewowego i prawidłowym elektrokardiogramem (EKG). • Pacjenci stosujący jakiekolwiek leki przeciwhistaminowe inne niż rupatadyna i cetyryzyna zostali włączeni do badania dopiero po okresie wypłukiwania trwającym siedem dni, niezależnie od dawek ich poprzednich leków.	• Pacjenci z brakiem reakcji na wcześniejsze leczenie lekami przeciwhistaminowymi, alergiami na badany lek lub tolerancją na leki przeciwhistaminowe, stosowaniem badanego leku lub miejscowych kortykosteroidów w ciągu ostatnich siedmiu dni, stosowaniem doustnych kortykosteroidów w ciągu ostatnich ośmiu tygodni, stosowaniem pozajelitowych kortykosteroidów w ciągu ostatnich trzech miesięcy i stosowaniem jakiejkolwiek innej terapii immunomodulacyjnej. • Osoby z istotnymi chorobami hematopoetycznymi, sercowo-naczyniowymi, wątrobowymi, nerkowymi, neurologicznymi, psychiatrycznymi lub autoimmunologicznymi. • Kobiety w ciąży i karmiące piersią.
Nettis 2004	• Pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą pokrzywką w wieku od 15 do 71 lat. • Wszyscy pacjenci ukończyli badanie przesiewowe przed leczeniem. • Wymagany był wystarczający czas wypłukiwania w przypadku poprzednich metod leczenia pokrzywki (zwłaszcza długo działających leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów) przed podaniem leków badawczych. • Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną świadomą zgodę.	• Pacjenci z pokrzywką fizykalną lub pokrzywką spowodowaną lekami, ukąszeniami owadów, jedzeniem lub innymi znanymi przyczynami, a także historia chorób atopowych. • Pokrzywkę polekową wykluczono tylko na podstawie historii pacjenta. • Pacjenci z istotnymi chorobami współistniejącymi (np. złośliwymi lub psychiatrycznymi, wątrobowymi, endokrynologicznymi lub innymi poważnymi chorobami układowymi.
Monroe 2003	• Pacjenci w wieku 12 lat lub starsi. • Pacjenci bez względu na płeć i rasę. • Pacjenci z udokumentowanymi oznakami i objawami CIU przez 6 tygodni lub dłużej. • Pacjenci musieli również mieć zaostrzenie CIU przez 3 tygodnie lub dłużej przed badaniem przesiewowym, ze zmianami pokrzywkowymi widocznymi przez 3 dni lub dłużej w tygodniu. Całkowite nasilenie CIU musiało być co najmniej umiarkowane podczas badania przesiewowego i na początku badania, pacjenci musieli mieć co najmniej umiarkowany świąd, a pokrzywka musiała być widoczna podczas badania przesiewowego. • Pacjenci musieli również mieć całkowity wynik świądu refleksyjnego wynoszący 14 lub więcej w ciągu ostatnich 3 dni okresu badania przesiewowego i rano wizyty początkowej. • Rutynowe wyniki badań laboratoryjnych (pełna morfologia krwi, biochemia i analiza moczu) oraz parametry elektrokardiogramu (EKG) (odstępy PR, QRS, QT i QTc) uzyskane podczas badania przesiewowego musiały mieścić się w klinicznie dopuszczalnych granicach. • Kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego z surowicy podczas badania przesiewowego i stosować dopuszczalną metodę kontroli urodzeń (barierę, doustną pigułkę antykoncepcyjną lub implantowaną antykoncepcję) przez cały okres badania.	• Pacjenci ze współistniejącą chorobą lub wymagali leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidami, lekami przeciwhistaminowymi, antagonistami receptora H2, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, lekami przeciwleukotrienowymi), które mogłoby wpływać na stan ich CIU. • Pacjenci z poprzednim brakiem odpowiedzi na leki przeciwhistaminowe, 2 lub więcej alergii na leki, poprzednia nietolerancja desloratadyny lub innych leków przeciwhistaminowych, konieczność długotrwałego stosowania wziewnych lub doustnych kortykosteroidów u pacjentów z astmą, terapia badanym lekiem w ciągu 30 dni, przewlekła pokrzywka spowodowana czynnikami fizycznymi lub alergią pokarmową oraz ciąża lub karmienie piersią. • Pacjenci, którzy nie byli w stanie prowadzić dokładnego dziennika objawów choroby.

	• Wszyscy pacjenci (lub rodzice/opiekunowie w przypadku dzieci) wyrazili świadomą pisemną zgodę, a odpowiednie komisje etyczne zatwierdziły protokół badania. • Wystarczający czas wypłukiwania był dozwolony w celu wyeliminowania poprzednich terapii przeciwpokrzywkowych przed podaniem badanego leku.	
NCT00264303	• Pacjenci w wieku 18 lat i starsi. • Pacjenci obu płci. • Historia kliniczna przewlekłej pokrzywki idiopatycznej przez okres co najmniej 6 tygodni w ciągu ostatnich 3 miesięcy bez możliwej do zidentyfikowania przyczyny. • Pacjent z odpowiednimi objawami CIU, zarówno pod względem objawów, jak i nasilenia.	• Jakiekolwiek okoliczności mogące mieć wpływ na ocenę odpowiedzi terapeutycznej.
NCT01916967	• Pacjenci w wieku 12 lat i starsi. • Pacjenci obu płci. • Pacjenci z pokrzywką przewlekłą [wysypka (rumień, bąbel) trwająca dłużej niż 1 miesiąc bez znanej przyczyny]. • Pacjenci leczeni ambulatoryjnie.	• Pokrzywka wywołana stymulacją [pokrzywka fizykalna (np. pokrzywka zimna, słoneczna i cieplna), pokrzywka cholinergiczna, pokrzywka kontaktowa)] • Nadwrażliwość na leki przeciwhistaminowe lub składniki badanego leku.

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

Tab. 129. Wyjściowe dane demograficzne - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek.

Badanie	Grupa badana (n)	Płeć [mężczyźni],n (%)	Wiek [lata] ± SD	Diagnoza -miesiące [zakres kwartylowy lub ± SD]	TSS w dniu 0 ± SD	NSS w dniu 0 ± SD
Bachert 2009	Placebo (245)	118 (48,2%)	30,6 ± 10,6	84 (48-156)*	12,8 ± 4,1	7,4 ± 2,2
	Bilastyna 20 mg (233)	121 (51,9%)	30,6 ± 11,0	84 (48-132)*	12,9 ± 3,9	7,5 ± 2,1
	Desloratadyna 5 mg (242)	126 (52,1%)	29,8 ± 10,6	72 (48-120)*	13,0 ± 4,1	7,7 ± 2,1
Grace 2021	Bilastyna 20 mg (30)	16 (53,3%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Lewocetyryzyna 5 mg (30)	15 (50,0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Rupatadyna 10 mg (30)	16 (53,3%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Kuna 2009	Bilastyna 20 mg (226)	108 (47,8%)	31,16 ± 11,3	112,8 ± 88,8*	11,0 ± 3,3`	7,5 ± 1,7`
	Cetyryzyna 10 mg (227)	107 (47,1%)	31,8 ± 11,1	116,4 ± 97,2*	11,1 ± 3,6`	7,5 ± 1,9`
	Placebo (225)	108 (48,0%)	30,2 ± 10,4	124,8 ± 99,6*	10,9 ± 3,8`	7,5 ± 2,0`
Locks 2017	Loratadyna (32)	9 (37,5%)	29,1 ± 9,74	b.d.	b.d.	b.d.
	Bilastyna (35)	15 (62,5%)	29,6 ± 10,3	b.d.	b.d.	b.d.
Sastre 2012	Południowa Afryka (217)	90 (41,5%)	30,6 ± 12,4	187,2 (120)*	b.d.	b.d.
	Europa + Argentyna (424)	162 (38,2%)	29,6 ± 11,8	98,4 (92,4)*	b.d.	b.d.
Vanitha 2021	Bilastyna (51)	25 (49%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Lewocetyryzyna(49)	24 (49%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

*w publikacji dane przedstawione w latach; ` w publikacji punkt oceniany jako refleksyjny; SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation); TSS - całkowity wynik oceny (ang. total symptom score); NSS - objawy nosowe (ang. nasal symptom score).

Pokrzywka

Tab. 130. Wyjściowe dane demograficzne - pokrzywka.

Badanie	Grupa badana (n)	Płeć [mężczyźni],n (%)	Wiek [lata] ± SD	Diagnoza -miesiące [zakres kwartylowy lub ± SD]	TSS w dniu 0 ± SD	Liczba bąbli ± SD	Ocena świądu ± SD
Chen 2024	Bilastyna 20 mg (139)	69 (49,6%)	35,5 ± 10,8	b.d.	3,37 ± 2,63	b.d.	b.d.
	Lewocetyryzyna 5 mg (140)	52 (37,1%)	36,5 ± 12,1	b.d.	3,56 ± 2,74	b.d.	b.d.
Podder 2020	Lewocetyryzyna 5 mg (27)	15 (55,5%)	36,7 ± 10,9	144 (108-288)*	b.d.	b.d.	b.d.
	Bilastyna 20 mg (31)	16 (51,6%)	36,9 ± 10,8	162 (108-240)*	b.d.	b.d.	b.d.
Rajendran 2024	Lewocetyryzyna 5 mg (74)	36 (48,6%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Bilastyna 20 mg (74)	28 (37,8%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Shah 2022	Bilastyna (39)	21 (53,8%)	36,05±12,1	9,8 ± 5,7	b.d.	b.d.	b.d.
	Feksofenadyna (35)	14 (40,0%)	38,3±12,7	10,6 ± 6,5	b.d.	b.d.	b.d.
	Lewocetyryzyna (36)	22 (61,1%)	37,3 ±11,6	10,4 ± 5,4	b.d.	b.d.	b.d.
Sinha 2023 B	Cetyryzyna (31)	13 (42,9%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Bilastyna (32)	13 (40,0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zuberbier 2010	Bilastyna 20 mg (172)	63 (36,6%)	41,7 ± 13,8	36,7 ± 51.3	6,72 ± 1,25	2,17 ± 0,62~	2,29 ± 0,64 ~
	Lewocetyryzyna 5 mg (163)	54 (33,1%)	39,8 ± 13,5	28.2 ± 39,6	6,43 ± 1,14	2,04 ± 0,59~	2,16± 0,53~
	Placebo (181)	40 (22,1%)	39,4 ± 13,9	34,8 ± 63,6	6,50 ± 1,21	2,06 ± 0,59~	2,18 ± 0,62~
Anuradha 2010	Loratadyna (30)	12 (40%)	33,43 ± 12,23	2, 5 ± 0,7^	7,8 ± 1,9	b.d.	b.d.
	Lewocetyryzyna (30)	13 (43,3)	34,80 ± 12,16	2,2 ± 0,5^	7,3 ± 2,2	b.d.	b.d.
Dakhale 2014	Cetyryzyna (35)	12 (34,3%)	41,48 ± 11,49	6,23 ± 3,17	b.d.	b.d.	b.d.
	Rupatadyna (35)	14 (40%)	43,81 ± 12,30	6,57 ± 3,32	b.d.	b.d.	b.d.
Nettis 2004	Desloratadyna (25)	6 (24%)	37,5 ± 10,9	8,24 ± 5,5	b.d.	b.d.	b.d.
	Desloratadyna + montelukast (26)	4 (15,4%)	35,6 ± 12,8	12,3 ± 24,1	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (25)	10 (40%)	36,8 ± 10,7	8,9 ± 4,1	b.d.	b.d.	b.d.
Monroe 2003	Desloratadyna (116)	31 (26,7%)	b.d.	64,8 ± b.d.*	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (110)	25 (22,7%)	b.d.	73,2 ± b.d.*	b.d.	b.d.	b.d.
NCT00264303	Lewocetyryzyna 5 mg (438)	154 (35,2%)	43,4 ± 15,3	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Badanie	Grupa badana (n)	Płeć [mężczyźni],n (%)	Wiek [lata] ± SD	Diagnoza -miesiące [zakres kwartylowy lub ± SD]	TSS w dniu 0 ± SD	Liczba bąbli ± SD	Ocena świądu ± SD
	Desloratadyna 5 mg (448)	142 (31,7%)	42,9 ± 14,9	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
NCT01916967	Desloratadyna 5 mg (80)	21 (26,3%)	38,4 ± 16,3	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Desloratadyna 10 mg (79)	31 (39,2%)	40,6 ± 15,8	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (80)	b.d.	39,3 ± 15,2	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

*w publikacji dane przedstawione w latach; ^ w publikacji dane przedstawione w tygodniach; ~ w publikacji punkt oceniany przez pacjenta; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); TSS - całkowity wynik oceny (ang. total symptom score).

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

Tab. 131. Przyczyny nieukończenia badania (alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek).

Akronim badania / Parametr		Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Brak skuteczności leczenia	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne
Bachert 2009	BIL	233	233	233	233	10	8	-	1	-	-	-	1
	DESLO	242	242	242	242	8	5	-	2	-	-	-	1
Grace 2021	BIL	30	30	30	30	-	-	-	-	-	-	-	-
	LEVO	30	30	30	30	-	-	-	-	-	-	-	-
	RUPA	30	30	30	30	-	-	-	-	-	-	-	-
Kuna 2009	BIL	683*	227	226	227	11	4	-	1	-	4	-	2
	CET		228	227	228	3	-	1	-	-	1	-	1
Locks 2017	BIL	37	37	35**	-	2	-	-	-	-	-	2	-
	LORA	36	36	32**	-	4	-	-	1	-	-	3	-
Sastre 2012	BIL	651*	214	212	214	12	5	1	2	-	1	-	3
	CET		217	214	217	9	1	3	2	-	-	1	2

Akronim badania / Parametr		Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Brak skuteczności leczenia	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne
Vanitha 2021	BIL	53	53	51	-	2	-	-	-	-	-	2	-
	LEVO	53	53	49	-	4	-	-	-	-	1	3	-

* w badaniu raportowano liczbę randomizowanych pacjentów łącznie dla wszystkich grup badanych (w tym ramienia placebo),

** wyniki z zakresu jakości życia

Pokrzywka

Tab. 132. Przyczyny nieukończenia badania (pokrzywka).

Akronim badania / Parametr		Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczno-ści [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Brak skuteczności leczenia	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne
Chen 2024	BIL	144	139	139	139	11	-	2	-	-	4	-	5
	LEVO	144	141	140	141	13	-	2	-	-	2	-	9
Podder 2020	BIL	31	31	31	31	3	-	-	-	-	-	3	-
	LEVO	27	27	27	27	2	-	-	-	-	-	2	-
Rajendran 2024	BIL	81	81	74	74	7	-	-	-	-	-	7	-
	LEVO	82	82	74	74	8	-	-	-	-	-	8	-

Akronim badania / Parametr		Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Brak skuteczności leczenia	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne
Shah 2022	BIL	39	39	39	39	1	-	-	-	-	-	1	-
	LEVO	36	36	36	36	4	-	-	-	-	-	4	-
Sinha 2023 B	BIL	35	35	32	32	3	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	CET	35	35	31	31	4	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zuberbier 2010	BIL	525*	173	172	172	15	5	-	3	-	4	1	2
	LEVO		165	163	163	15	7	1	-	-	4	2	1
	PLB		184	181	181	35	24	3	1	-	3	2	2
Anuradha 2010	LORA	30	30	26	26	4	-	3	-	-	-	6	-
	LEVO	30	30	25	25	5	-		-	-	-		-
Dakhale 2014	CET	35	35	31	31	4	1	-	-	-	-	3	-
	RUPA	35	35	33	33	2	-	-	-	-	-	2	-
Nettis 2004	DES	27	27	25	25	2†	-	b.d.	-	-	-	-	b.d.
	PLB	27	27	25	25	2†	-	b.d.	-	-	-	-	b.d.
Monroe 2003	DES	116	116	97	116	19	14	1	3	-	-	1	-
	PLB	110	110	75	110	35	29	1	2	-	1	2	-
NCT00264303	LEVO	438	438	434	438	25	10	-	4	-	2	3	6

Akronim badania / Parametr		Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Brak skuteczności leczenia	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne
	DES	448	448	443	448	29	13	-	3	-	3	3	7
NCT01916967	DES 5 mg	80	80	80	80		0	-	-	-	-	-	-
	PLB	80	80	80	79	9	6	-	2	-	-	-	1

* w badaniu raportowano liczbę randomizowanych pacjentów łącznie dla wszystkich grup badanych (w tym ramienia placebo),

Ŧ w badaniu brak jest wprost informacji o rozkładzie przyczyn nieukończenia badania dla poszczególnych ramion [według opisu przyczynami przerwania leczenia były: niestosowanie się do zaleceń (n=3), brak chęci kontynuowania leczenia (n=1) i konieczność przyjmowania doustnych kortykosteroidów z powodu epizodu ostrego obrzęku naczynioruchowego (n=1)].

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

Tab. 133. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek.

Badanie	Punkt końcowy	Komentarz
Bachert 2009	Skuteczność	
	Całkowity wynik oceny nasilenia objawów (TSS)	Obliczenie AUC (pola pod krzywą) dla całkowitego wyniku nasilenia objawów (TSS). TSS składał się z wyników objawów nosowych (NSS) i pozanosowych (NNSS), ocenianych od momentu początkowego (dzień 0) do końca leczenia (dzień 14). Przedstawiono również procentową zmianę TSS od wartości wyjściowej do 7 oraz 14 dnia.
	Ocena nasilenia objawów nosowych (NSS)	Obliczenie AUC (pola pod krzywą) dla wyniku objawów nosowych (NSS), ocenianych od momentu początkowego (dzień 0) do końca leczenia (dzień 14). Przedstawiono również procentową zmianę NSS od wartości wyjściowej do 7 oraz 14 dnia. Pacjenci oceniali intensywność objawów nosowych (zatkanie nosa, wyciek z nosa, kichanie i swędzenie) co 12 godzin, korzystając ze skali 4-punktowej (od 0 do 3), gdzie: 0 = brak objawów, 1 = łagodne objawy, obecne sporadycznie, ale nietrudne, 2 = umiarkowane objawy, często obecne i dokuczliwe, 3 = ciężkie objawy, ciągłe, przeszkadzające w pracy lub śnie.
	Ocena nasilenia objawów niezwiązanych z nosem (NNSS)	Obliczenie AUC (pola pod krzywą) dla wyniku objawów niezwiązanych z nosem (NNSS), ocenianych od momentu początkowego (dzień 0) do końca leczenia (dzień 14). Przedstawiono również procentową zmianę NNSS od wartości wyjściowej do 7 oraz 14 dnia. Pacjenci oceniali intensywność objawów pozanosowych (swędzenie oczu, pieczenie, zaczerwienienie, uczucie ciała obcego w oku, łzawienie oraz swędzenie uszu i/lub podniebienia) co 12 godzin, korzystając ze skali 4-punktowej (od 0 do 3), gdzie: 0 = brak objawów, 1 = łagodne objawy, obecne sporadycznie, ale nietrudne, 2 = umiarkowane objawy, często obecne i dokuczliwe, 3 = ciężkie objawy, ciągłe, przeszkadzające w pracy lub śnie.
	Globalne wrażenie kliniczne badacza	Badacze na zakończenie badania oceniali ogólne wrażenie kliniczne (CGI) dla każdego pacjenta, korzystając z indeksu klinicznego w skali od 1 do 16, gdzie: 1 = znaczna poprawa bez działań niepożądanych (AE), 16 = brak zmiany lub gorszy efekt terapeutyczny z AE przewyższającymi efekt terapeutyczny.
	Dyskomfort z powodu nieżytu nosa	Dyskomfort z powodu nieżytu nosa oceniano na wizycie randomizacyjnej oraz po 1 i 2 tygodniach leczenia na skali wizualno-analogowej (VAS) 0-100 mm, gdzie: 0 = brak dyskomfortu, 100 = skrajny dyskomfort.
	Jakość życia (QOL)	Jakość życia była oceniana na wizycie randomizacyjnej oraz po zakończeniu leczenia, przy użyciu samooceny RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire). RQLQ ocenia wpływ objawów i leczenia na zdrowie fizyczne, społeczne i emocjonalne pacjenta w siedmiu obszarach (ograniczenia aktywności, funkcja emocjonalna, objawy oczne, objawy inne niż związane z alergią, objawy nosowe, problemy praktyczne i problemy ze snem). Każdy element oceniany był na 7-punktowej skali, gdzie: 0 = brak dolegliwości/żadnego czasu, 6 = skrajnie dokuczliwe/cały czas.
	Bezpieczeństwo	

Badanie	Punkt końcowy	Komentarz
	Zdarzenie niepożądane	Bezpieczeństwo i tolerancję oceniano na podstawie zgłaszanych przez pacjentów działań niepożądanych (AE), w tym częstości występowania i rodzaju AE dla każdego leczenia. Dodatkowo uwzględniano parametry życiowe, zapis EKG (12-odprowadzeniowy) oraz wyniki standardowych badań krwi przeprowadzonych na początku i końcu badania.
Grace 2021	Skuteczność	
	Zmiana w zakresie AEC	Wynik poziomu eozynofilii przed leczeniem oraz po 14 dniu leczenia oraz zmiana w zakresie bezwzględnego poziomu eozynofilii (AEC) od wartości wyjściowej do 14 dnia.
	Zmiana w zakresie TNSS	Wynik całkowity objawów nosowych (TNSS) przed leczeniem oraz po 14 dniu leczenia oraz zmiana w zakresie TNSS od wartości wyjściowej do 14 dnia.
Kuna 2009	Skuteczność	
	Obszar pod krzywą (AUC) TSS w ciągu 14 dni leczenia	Pole pod krzywą (AUC) dla refleksyjnego całkowitego wyniku objawów (TSS) od dnia 0 (D0) do dnia 14 (D14) - TSS-AUC_{0-14}. TSS obliczano jako sumę czterech objawów nosowych (katar, przekrwienie, świąd i kichanie) oraz trzech objawów pozanosowych (objawy oczne: łzawienie, zaczerwienienie i świąd), co określano jako NSS (wynik objawów nosowych) i NNSS (wynik objawów pozanosowych).
	Zmiana w zakresie AUC-TSS od wartości wyjściowej do 14 dnia	Oceniano AUC (pole pod krzywą) dla zmiany w stosunku od wartości początkowej do 14. dnia w Całkowitym Wyniku Objawów (TSS).
	Zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 14 dnia	Średnia zmiana w stosunku od wartości początkowej do 14. dnia była oceniana dla TSS.
	Natychmiastowe TSS oceniane przez pacjentów rano i wieczorem	Natychmiastowe TSS oceniane przez pacjentów rano i wieczorem.
	Zmiana procentowa w wynikach poszczególnych objawów od wartości wyjściowej	Zmiany raportowano od wartości wyjściowej do wartości z 7 i 14 dnia. Poszczególne objawy to: kichanie, katar, swędzenie nosa, niedrożność nosa, swędzenie oczu, łzawienie oraz zaczerwienienie oczu.
	AUC NSS	Oceniano AUC (pole pod krzywą) dla zmiany w stosunku od wartości początkowej do 14. dnia w Wyniku Objawów Nosowych (NSS) oraz średnią zmianę w stosunku do wartości początkowej NSS.
	AUC NNSS	Oceniano AUC (pole pod krzywą) dla zmiany w stosunku od wartości początkowej do 14. dnia w Wyniku Objawów Pozanosowych (NNSS) oraz średnią zmianę w stosunku do wartości początkowej NNSS.
	Zmiana procentowa ogólnego dyskomfortu związanego z nieżytem nosa	Pacjenci oceniali ogólny poziom dyskomfortu na wizytach D0, D7 i D14 za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) w zakresie od 0 mm (brak dyskomfortu) do 100 mm (ekstremalny dyskomfort).
	Globalne wrażenie kliniczne badacza (CGI)	Badacze dokonywali oceny globalnego wrażenia klinicznego dla każdego pacjenta na koniec leczenia, stosując indeks skuteczności, który uwzględniał stopień efektu terapeutycznego oraz intensywność działań niepożądanych. Skala obejmowała zakres od 1 (znaczna poprawa bez działań niepożądanych) do 16 (brak zmiany lub pogorszenie efektu terapeutycznego, z działaniami niepożądanymi przewyższającymi efekt terapeutyczny).
	Bezpieczeństwo	
	Zdarzenia niepożądane	Bezpieczeństwo oceniano na podstawie rutynowych badań laboratoryjnych (hematologia i biochemia) oraz 12-odprowadzeniowego elektrokardiogramu (EKG) wykonywanego w D0 i D14. Zbierano dane na temat częstości, nasilenia i rodzaju działań niepożądanych (AE) zgłaszanych przez pacjentów w trakcie leczenia.
Locks 2017	Skuteczność	
	Jakość życia (QoL)	Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą zmodyfikowanego Kwestionariusza Jakości Życia z Zapaleniem Spojówek (RQLQm), który stosowano na początku badania (pierwsza wizyta u lekarza) oraz po 10 dniach leczenia loratadyną lub bilastyną. Poszczególne domeny kwestionariusza: ciężkość choroby, objawy nosowe, objawy ogólne, problemy praktyczne oraz emocje.

Badanie	Punkt końcowy	Komentarz
Sastre 2012	Skuteczność	
	AUC T6SS	Średnie pole pod krzywą (AUC) dla refleksyjnego całkowitego wyniku 6 objawów (rT6SS) od D0 do D28: Wynik ten był oparty na ocenie pacjentów dotyczącej refleksyjnego oraz natychmiastowego nasilenia sześciu objawów (czterech objawów nosowych i dwóch ocznych) od dnia D0 do D28.
	AUC T4NSS	Średnie pola pod krzywą (AUC) dla natychmiastowych i refleksyjnego wyników czterech objawów nosowych (T4NSS) od dnia początkowego (D0) do D28.
	AUC T2OSS	Średnie pola pod krzywą (AUC) dla natychmiastowych i refleksyjnego wyników dwóch objawów ocznych (T2OSS) od dnia początkowego (D0) do D28.
	Czas do maksymalnej odpowiedzi	Czas do maksymalnej odpowiedzi zdefiniowano jako czas, który upłynął do momentu osiągnięcia maksymalnej ulgi w objawach.
	Bezpieczeństwo	
	Zdarzenia niepożądane	Oznaki życiowe pacjentów oraz ewentualne działania niepożądane były oceniane na każdej wizycie kontrolnej. Wszystkie działania niepożądane były oceniane pod względem nasilenia i możliwego związku z badanym lekiem. Badania krwi (biochemia i hematologia), analiza moczu oraz 12-odprowadzeniowy EKG (z oceną częstości komorowej, odstępów PR, QRS, QT i QTc) były wykonywane podczas wstępnej wizyty, na koniec fazy podwójnie ślepej oraz co trzy miesiące w fazie przedłużonej.
Vanitha 2021	Skuteczność	
	Zmiana w zakresie TNSS od wartości wyjściowej do 14 dnia	Nasilenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa można ocenić na podstawie całkowitej punktacji objawów nosowych. TNSS oceniano na podstawie objawów, takich jak zatkany nos, nieżyt nosa, świąd nosa i kichanie, przeprowadzając wywiady z pacjentami.
	Zmiana poziomu IgE w surowicy od wartości wyjściowej do 14 dnia	Nasilenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa można ocenić na podstawie poziomu IgE (immunoglobuliny E) w surowicy.
	Zmiana poziomu w zakresie (AEC) w surowicy od wartości wyjściowej do 14 dnia	Nasilenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa można ocenić na podstawie poziomu AEC (bezwzględnego poziomu eozynofilii) w surowicy.

Pokrzywka

Tab. 134. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej - pokrzywka.

Badanie	Punkt końcowy	Komentarz
Chen 2024	Skuteczność	
	TSS	TSS to miara nasilenia objawów choroby, która obejmuje sumę objawów nosowych i pozanosowych. Wynik ten obejmuje refleksyjny TSS, natychmiastowy TSS oceniany przez badacza oraz natychmiastowy TSS oceniany przez pacjenta. Wartości raportowano w 4. tygodniu oraz przedstawiono zmianę od wartości wyjściowej do 4. tygodnia.
	Wynik poszczególnych domen TSS	Podpunkty TSS: intensywność swędzenia, intensywność bąbli pokrzywkowych oraz maksymalny rozmiar bąbli pokrzywkowych. Podpunkty TSS oceniano zarówno w ciągu dnia, jak i w nocy za pomocy skali punktowej.
	UCS	Wynik Kontroli Pokrzywki (UCS) służył do oceny, na ile skutecznie pacjenci kontrolowali objawy pokrzywki. Wynik ten obejmuje refleksyjny UCS, natychmiastowy UCS oceniany przez badacza oraz natychmiastowy UCS oceniany przez pacjenta. Wartości raportowano w 4. tygodniu oraz przedstawiono zmianę od wartości wyjściowej do 4. tygodnia.

Badanie	Punkt końcowy	Komentarz
	Globalne wrażenie kliniczne (GCI) badacza	CGI to ocena ogólnego wrażenia klinicznego badacza dotycząca skuteczności leczenia u każdego pacjenta. Skala obejmowała kategorie takie jak wyraźna poprawa, umiarkowana wyraźna poprawa, minimalna lekka poprawa, brak zmian lub pogorszenie oraz brak oceny.
	Jakość życia (QoL)	Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza RQLQ, który mierzył wpływ objawów i leczenia na różne aspekty życia pacjenta, w tym na aktywność fizyczną, funkcję emocjonalną i problemy ze snem.
	Jakość Snu	Pacjenci oceniali wpływ przewlekłej pokrzywki idiopatycznej na jakość snu, określając, czy ich sen był zaburzony przez objawy choroby, w kategoriach takich jak brak, w pewnym stopniu, umiarkowany, duży i bardzo duży.
	Bezpieczeństwo	
	Zdarzenie niepożądane	Bezpieczeństwo i tolerancję oceniano na podstawie zgłaszanych przez pacjentów działań niepożądanych (AE).
Podder 2020	Skuteczność	
	Zmiana w zakresie UAS od wartości wyjściowej	UAS7 to prosty, sprawdzony system punktacji oparty na codziennej ocenie intensywności/nasilenia świądu i liczby pokrzywek w okresie 7 dni; codzienne UAS (0-6) [wynik świądu i pokrzywki] jest następnie sumowany w ciągu tygodnia (UAS7), a wyniki wahają się od 0 (bez świądu i pokrzywki) do 42 (maksymalne objawy). Zmiany raportowane były od wartości wyjściowej do 2. tygodnia, 4. tygodnia oraz 6. tygodnia.
	Zmiana dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS) od wartości wyjściowej	Dyskomfort spowodowany pokrzywką oceniano za pomocą 100-punktowej skali wizualno-analogowej. Zmiany raportowane były od wartości wyjściowej do 2. tygodnia, 4. tygodnia oraz 6. tygodnia.
	Jakość życia (QoL)	QoL oceniano za pomocą zatwierdzonego kwestionariusza Dermatology Life Quality Index (DLQI) składającego się z dziesięciu pytań, z których 7 miało na celu zmierzenie wpływu pokrzywki na życie pacjentów. DLQI obliczano poprzez agregację wyników wszystkich pytań, końcowy wynik wahał się od 0 do maksymalnie 30. Wyższy wynik wskazywał na gorszą jakość życia. Zmiany raportowane były od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.
	Bezpieczeństwo	
	Zdarzenia niepożądane	Oceniano na podstawie działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia, zgłaszanych spontanicznie przez pacjentów lub wywoływanych przez dermatologa podczas każdej wizyty kontrolnej. Rutynowe badania biochemiczne i 12-odprowadzeniowe EKG wykonywano w dniu 0 (początkowym) i w dniu 42 (wizyta kończąca leczenie).
Rajendran 2024	Skuteczność	
	UAS	Aktywność choroby oceniano przy użyciu punktacji aktywności choroby UAS7. Wyniki wahają się od 0 (bez świądu i pokrzywki) do 42 (maksymalne objawy). Pacjenci byli monitorowani przez sześć miesięcy leczenia w tygodniach 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 i 24.
	Czas potrzebny do uzyskania remisji (w tygodniach)	Średni czas potrzebny do uzyskania remisji (w tygodniach).
	Nawrót	Pacjentów obserwowano przez kolejne sześć miesięcy po zakończeniu leczenia oraz odnotowano czas nawrotu.
	Bezpieczeństwo	
	Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia.
Shah 2022	Skuteczność	
	UAS	Odsetek pacjentów, u których uzyskano dobrą kontrolę pokrzywki na podstawie UAS7 w każdej grupie w tygodniach 2. i 4.
	Liczba pacjentów, którzy stali się wolni od objawów	Liczba pacjentów, u których nastąpiło całkowite ustąpienie objawów pokrzywki.
	Jakość życia	Ocena poprawy jakości życia związanej ze stanem zdrowia przy użyciu kwestionariusza CU-Q2oL (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire). CU-Q2oL mierzy wpływ przewlekłej pokrzywki na różne aspekty życia pacjentów, takie jak funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne i społeczne.

Badanie	Punkt końcowy	Komentarz
	Poprawa dyskomfortu związanego z pokrzywką i sennością na podstawie skali VAS	Dyskomfort związany z pokrzywką oraz uczucie senności oceniano za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) w tygodniach 2 i 4. Skala VAS pozwala pacjentom ocenić nasilenie dyskomfortu i senności na skali od 0 (brak dyskomfortu lub senności) do 100 mm (maksymalny dyskomfort lub senność).
	Bezpieczeństwo	
	Zdarzenia niepożądane	Analizowano bezpieczeństwo leczenia na podstawie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych w trakcie trwania badania. Zdarzenia niepożądane były monitorowane i analizowane, aby ocenić tolerancję terapii.
Sinha 2023 B	Skuteczność	
	Zmiana w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	Zmiana w zakresie średniego wyniku całkowitych objawów (MTSS) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.
	Zmiana w zakresie skali liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	Zmiana w zakresie skali liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.
	Zmiana w zakresie skali rozmiaru bąbla od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	Zmiana w zakresie skali rozmiaru bąbla od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.
	Zmiana w zakresie SIWS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	Zmiana w zakresie interferencji bąbli ze snem (SIWS) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.
	Zmiana w zakresie skali SIE od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia (SIE) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.
	Zmiana w zakresie skali SESI od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	Zmiana w zakresie skali stopnia zajęcia obszaru skóry (SESI) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.
	Zmiana w zakresie skali świądu od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	Zmiana w zakresie skali świądu od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.
	Bezpieczeństwo	
	Zdarzenia niepożądane	Analizowano bezpieczeństwo leczenia na podstawie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych w trakcie trwania badania.
	Zmiana w zakresie sedacji w skali VAS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	Zmiana w zakresie sedacji w skali VAS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.
Zuberbier 2010	Skuteczność	
	Zmiana w zakresie refleksyjnego TSS	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w dziennym refleksyjnym całkowitym wyniku objawów (Total Symptom Score, TSS) pacjenta w okresie 14-dniowego oraz 28-dniowego leczenia. TSS stanowi sumę wyników dla: nasilenia świądu, liczby bąbli oraz maksymalnego rozmiaru bąbli. Wartość wyjściową zdefiniowano jako średnią z trzech dni z maksymalnymi objawami przed randomizacją.

Badanie	Punkt końcowy	Komentarz
	Zmiana w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - w poszczególnych domenach	Domeny: nasilenie świądu, liczba bąbli oraz maksymalny rozmiar bąbla. Nasilenie świądu, liczba bąbli pokrzywkowych oraz maksymalny rozmiar bąbli były oceniane codziennie rano i wieczorem na przestrzeni ostatnich 12 godzin. Skala ocen wynosiła 0-3.
	Zmiana w zakresie AUC TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (dzień 0) w polu pod krzywą (AUC) dla refleksyjnego TSS ocenianego przez pacjenta. TSS stanowi sumę wyników dla: nasilenia świądu, liczby bąbli oraz maksymalnego rozmiaru bąbli. Punkt ten oceniany jest też w poszczególnych domenach: nasilenie świądu, liczba bąbli oraz maksymalny rozmiar bąbla. Nasilenie świądu, liczba bąbli pokrzywkowych oraz maksymalny rozmiar bąbli były oceniane codziennie rano i wieczorem na przestrzeni ostatnich 12 godzin. Skala ocen wynosiła 0-3.
	Zmiana w zakresie natychmiastowego TSS ocenianego przez pacjenta oraz badacza	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (dzień 0) do 2. oraz 4. tygodnia w średnich natychmiastowych całkowitych wynikach objawów i wynikach dla poszczególnych objawów (nasilenie świądu, liczba bąbli pokrzywkowych oraz maksymalny rozmiar bąbli), ocenianych przez pacjenta i badacza.
	Zmiana w zakresie dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS)	Wynik oceny ogólnego dyskomfortu związanego z pokrzywką na skali wizualno-analogowej (VAS) od wartości wyjściowej do 2. tygodnia oraz 4. tygodnia. Dyskomfort wywołany pokrzywką oceniano na początku badania (dzień 0), po 14 dniach oraz po 28 dniach za pomocą skali wizualno-analogowej od 0 do 100 mm, gdzie 0 oznacza brak dyskomfortu, a 100 – ekstremalny dyskomfort.
	Jakość życia (QoL)	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (dzień 0) do 4. tygodnia w wynikach Indeksu Jakości Życia Dermatologicznego (DLQI) pacjentów. Wykorzystano kwestionariusz DLQI, który składa się z 10 pytań ocenianych w skali od 0 do 3, aby ocenić wpływ na jakość życia.
	Jakość snu	Wpływ pokrzywki na sen oceniano w dniach 0, 14 i 28 na 5-punktowej skali od 0 do 4.
	Globalne wrażenie kliniczne (GCI) badacza	Ocena skuteczności terapii na podstawie efektu terapeutycznego i intensywności działań niepożądanych na skali od 1 do 16, gdzie 1 oznacza „ogromną poprawę i brak działań niepożądanych," a 16 „brak lub pogorszenie efektu terapeutycznego oraz działania niepożądane przewyższające korzyści".
	Bezpieczeństwo	
	Zdarzenia niepożądane	Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia były oceniane za pomocą rutynowych badań laboratoryjnych (hematologii i biochemii), 12-odprowadzeniowych EKG, badań klinicznych oraz zgłaszanych przez pacjentów działań niepożądanych.
Anuradha 2010	Skuteczność	
	Zmiana w zakresie TSS	Zmiana w zakresie całkowitego wyniku objawów (TSS) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia. Suma wszystkich ocen: stopień świądu, liczba bąbli, wielkość bąbli oraz liczby oddzielnych epizodów pokrzywki, z maksymalnym wynikiem wynoszącym 12 punktów.
	AEC	Bezwzględna liczba eozynofilów (AEC) była monitorowana u każdego pacjenta na początku badania (pierwsza wizyta) oraz podczas wizyty kontrolnej w 4. tygodniu.
	TLC	Całkowita liczba leukocytów (TLC) była monitorowana u każdego pacjenta na początku badania (pierwsza wizyta) oraz podczas wizyty kontrolnej w 4. tygodniu.
	DC	Rozmaz krwi (DC) był monitorowany u każdego pacjenta na początku badania (pierwsza wizyta) oraz podczas wizyty kontrolnej w 4. tygodniu.
	Bezpieczeństwo	
	Zdarzenia niepożądane	Bezpieczeństwo i tolerancję oceniano na podstawie: zgłaszanych działań niepożądanych, prównania objawów początkowych z objawami po zakończeniu leczenia oraz zmian w podstawowych parametrach życiowych i wynikach badania fizykalnego rejestrowanych przed i po zakończeniu leczenia.
Dakhale 2014	Skuteczność	
	Zmiana w zakresie MTSS	Zmiana w zakresie średniego wyniku całkowitego nasilenia objawów (MTSS) od wartości wyjściowej do 3. oraz 6. tygodnia. Średni wynik całkowitego nasilenia objawów (MTSS) obliczony przez dodanie średniej liczby bąbli (MNW) i średniego wyniku świądu (MPS)

Badanie	Punkt końcowy	Komentarz
	Zmiana w zakresie MPS	Zmiana w zakresie średniego wyniku świądu (MPS) od wartości wyjściowej do 3. oraz 6. tygodnia. Świąd (0 = brak, 1 = łagodny, 2 = umiarkowany, 3 = silny, 4 = bardzo silny).
	Zmiana w zakresie MNW	Zmiana w zakresie średniej liczby bąbli (MW) od wartości wyjściowej do 3. oraz 6. tygodnia.
	Zmiana w zakresie liczby bąbli	Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia. Punktowana jako: 0 [brak], 1 [1-5], 2 [6-15], 3 [16-25], 4 [>25]).
	Zmiana w zakresie rozmiaru bąbli	Zmiana w zakresie rozmiaru bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia. Punktowany jako: 0 [brak bąbla], 1 [<0,5 cm], 2 [0,6-2,0 cm], 3 [2,1-4,0 cm], 4 [>4,0 cm].
	Zmiana w zakresie SIWS	Zmiana w zakresie interferencji bąbli ze snem (SIWS) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia (0 = brak, 1 = łagodny, 2 = umiarkowany, 3 = silny).
	Zmiana w zakresie SIE	Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia (SIE) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.
	Zmiana w zakresie SESI	Zmiana w zakresie skali określającej zajęcie obszaru skóry (SESI) wartości wyjściowej do 6. tygodnia.
	Rutynowe badania	Rutynowe badania, takie jak EKG, całkowita liczba leukocytów (TLC), różnicowanie liczby leukocytów (DLC), testy czynności wątroby i testy czynności nerek, przeprowadzono u każdego pacjenta na początku i na końcu badania.
	Bezpieczeństwo	
	Zdarzenia niepożądane	Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia były oceniane za pomocą rutynowych badań takich jak EKG, całkowita liczba leukocytów (TLC), różnicowanie liczby leukocytów (DLC), testy czynności wątroby i testy czynności nerek oraz zgłaszanych przez pacjentów działań niepożądanych.
	Zmiana w zakresie sedacji w skali VAS	Zmiana w zakresie sedacji w skali VAS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia. Wizualna skala analogowa (VAS) do oceny sedacji (punktowana w skali od 0 do 100, gdzie 0 = czujny, 100 = bardzo senny)
Nettis 2004	Skuteczność	
	Zmiana w zakresie nasilenia świądu	Zmiana w zakresie nasilenia świądu od wartości wyjściowej do 4., 7. oraz 8. tygodnia. Świąd: 0 = brak, 1 = łagodny, 2 = umiarkowany, 3 = ciężki.
	Zmiana w zakresie rozmiaru bąbla	Zmiana w zakresie rozmiaru bąbla od wartości wyjściowej do 4., 7. oraz 8. tygodnia. Średni rozmiar bąbli: 0 = brak zmian, 1 = poniżej 1,27 cm, 2 = 1,27-2,54 cm, 3 = powyżej 2,54 cm.
	Zmiana w zakresie liczby bąbli	Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 4., 7. oraz 8. tygodnia. Liczba bąbli: 0 = brak, 1 = 1-10 bąbli, 2 = 11-20 bąbli, 3 = więcej niż 20 bąbli.
	Zmiana w zakresie liczby oddzielnych epizodów pokrzywki	Zmiana w zakresie liczby oddzielnych epizodów pokrzywki od wartości wyjściowej do 4., 7. oraz 8. tygodnia. Liczba oddzielnych epizodów pokrzywki: 0 = brak epizodów, 1 = 1 epizod, 2 = 2-3 epizody, 3 = więcej niż 3 epizody.

Badanie	Punkt końcowy	Komentarz
	Skala VAS	Podczas każdej wizyty klinicznej pacjenci oceniali ogólną ciężkość pokrzywki za pomocą 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej (VAS), gdzie: 0 = brak, 10 = najcięższy możliwy stan.
	Jakość życia (QoL)	Podczas każdej wizyty klinicznej pacjentom przedstawiano pięciopunktowy Dermatologiczny Indeks Jakości Życia (DLQI) związany z pokrzywką, oceniający wpływ choroby na następujące obszary: objawy skórne, emocje oraz problemy praktyczne. Skala odpowiedzi: Pacjenci oceniali swoją odpowiedź na każdą z powyższych pytań w czterostopniowej skali: 0 = brak problemów, 1 = łagodne problemy, 2 = umiarkowane problemy, 3 = poważne problemy.
	Bezpieczeństwo	
		Bezpieczeństwo i tolerancję oceniano na podstawie zgłoszonych zdarzeń niepożądanych lub zmian w parametrach życiowych, wyników badania fizykalnego i elektrokardiogramów zarejestrowanych przed i na końcu leczenia. Parametry bezpieczeństwa laboratoryjnego (hematologia, biochemia surowicy i analiza moczu) oceniano przed i po okresie leczenia.
Monroe 2003	Skuteczność	
	Zmiana w zakresie nasilenia świądu	Zmiana w zakresie nasilenia świądu od wartości wyjściowej do 4. tygodnia. Pacjenci oceniali świąd dwa razy dziennie (rano i wieczorem), zarówno retrospektywnie za ostatnie 12 godzin („reflective"), jak i natychmiastowo („instantaneous"). Oceny były wykonywane po przebudzeniu (przed zażyciem leku) i 12 godzin później. Skala odpowiedzi: Pacjenci oceniali swoją odpowiedź na każdą z powyższych pytań w czterostopniowej skali: 0 - Brak, 1 - Łagodny, minimalna świadomość, łatwy do zniesienia, 2 - Umiarkowany, wyraźnie odczuwalny, dokuczliwy ale tolerowany, 3 - Ciężki, trudny do zniesienia.
	Zmiana w zakresie liczby bąbli	Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 4. tygodnia. Pacjenci oceniali liczbę bąbli dwa razy dziennie (rano i wieczorem), zarówno retrospektywnie za ostatnie 12 godzin („reflective"), jak i natychmiastowo („instantaneous"). Oceny były wykonywane po przebudzeniu (przed zażyciem leku) i 12 godzin później. Skala odpowiedzi: Pacjenci oceniali swoją odpowiedź na każdą z powyższych pytań w czterostopniowej skali: 0 - Brak, 1 - 1-6, 2 - 7-12, 3 - >12.
	Zmiana w zakresie wielkości największego bąbla	Zmiana w zakresie wielkości największego bąbla od wartości wyjściowej do 4. tygodnia. Pacjenci oceniali wielkość największego bąbla dwa razy dziennie (rano i wieczorem), zarówno retrospektywnie za ostatnie 12 godzin („reflective"), jak i natychmiastowo („instantaneous"). Oceny były wykonywane po przebudzeniu (przed zażyciem leku) i 12 godzin później. Skala odpowiedzi: Pacjenci oceniali swoją odpowiedź na każdą z powyższych pytań w czterostopniowej skali: 0 - Brak, 1 - <1,25, 2 - 1,25-2,5, 3 - >2,5.
	Zmiana w zakresie refleksyjnego wpływu na sen	Zmiana w zakresie refleksyjnego wpływu na sen od wartości wyjściowej do 4. tygodnia. Skala odpowiedzi:

Badanie	Punkt końcowy	Komentarz
		Pacjenci oceniali swoją odpowiedź na każdą z powyższych pytań w czterostopniowej skali: 0 - Brak, nieuciążliwe, odpowiednia jakość snu, 1 - Łagodny, przebudzenia sporadyczne, przeciętna jakość snu, 2 - Umiarkowany, sporadyczne przebudzenia, przeciętna jakość snu, 3 - Ciężki, znaczny wpływ na sen, niska jakość snu.
	Zmiana w zakresie refleksyjnego wpływu na codzienne aktywności	Zmiana w zakresie refleksyjnego wpływu na codzienne aktywności od wartości wyjściowej do 4. tygodnia. Skala odpowiedzi: Pacjenci oceniali swoją odpowiedź na każdą z powyższych pytań w czterostopniowej skali: 0 - Brak, nieuciążliwe, minimalny wpływ na aktywność, 1 - Łagodny, nieuciążliwe, minimalny wpływ na aktywność, 2 - Umiarkowany, pewien wpływ na aktywność, 3 - Ciężki, codzienne aktywności znacznie ograniczone lub całkowicie przerwane.
	Ocena nasilenia CIU	Ocena nasilenia CIU (przewlekłej pokrzywki idiopatycznej) była wykonywana przez pacjenta i badacza. Na każdej wizycie klinicznej nasilenie CIU było oceniane wspólnie przez badacza oraz pacjenta lub jego opiekuna, na podstawie poniższej skali: 0 = brak (brak objawów), 1 = łagodne (objawy widoczne, ale ledwie zauważalne i łatwe do zniesienia), 2 = umiarkowane (wyraźne objawy, uciążliwe, ale możliwe do tolerowania), 3 = ciężkie (objawy trudne do zniesienia, wpływające na codzienne aktywności i/lub sen). Na CIU składają się: świąd, liczba bąbli, wielkość największego bąbla, wpływ na sen oraz wpływ na codzienne aktywności.
	Bezpieczeństwo	
	Zdarzenia niepożądane	Podczas wszystkich wizyt rejestrowano podstawowe parametry życiowe, natomiast EKG i badania laboratoryjne wykonywano podczas badań przesiewowych i wizyty 7. Wszystkie zdarzenia niepożądane rejestrowano i oceniano pod kątem ciężkości i potencjalnego związku z badanym lekiem.
NCT00264303	Skuteczność	
	Średni wynik nasilenia świądu w pierwszym tygodniu leczenia	Nasilenie świądu ocenia się w 4-punktowej skali porządkowej od 0 do 3 (0=brak, 1=łagodny, 2=umiarkowany). Średni wynik nasilenia świądu uśrednia się w ciągu pierwszego tygodnia leczenia.
	Średnia ocena łączna przewlekłej pokrzywki idiopatycznej (CIU) w pierwszym tygodniu leczenia	Wynik złożony CIU jest definiowany jako suma 2 wyników zdefiniowanych na 4-punktowej skali porządkowej (wynik nasilenia świądu: 0=brak, 1=łagodny, 2=umiarkowany, 3=ciężki/intensywny; wynik liczby bąbli/24 godz.: 0=brak, 1=łagodny lub <=20 bąbli, 2=umiarkowany lub 21-50 bąbli/24 godz., 3=ciężki/intensywny lub >50 bąbli/24 godz.). Średnia jest uśredniana w ciągu 1. tygodnia leczenia.
	Średnia ocena łączna przewlekłej pokrzywki idiopatycznej (CIU) po czterech tygodniach leczenia	Wynik złożony CIU jest definiowany jako suma dwóch wyników zdefiniowanych na 4-punktowej skali porządkowej (wynik nasilenia świądu: 0=brak, 1=łagodny, 2=umiarkowany, 3=ciężki/intensywny; wynik liczby bąbli/24 godz.: 0=brak, 1=łagodny lub <=20 bąbli, 2=umiarkowany lub 21-50 bąbli/24 godz., 3=ciężki/intensywny lub >50 bąbli/24 godz.). Średnia jest uśredniana w ciągu 4 tygodni leczenia.
	Średni wynik nasilenia świądu w ciągu czterech tygodni leczenia	Nasilenie świądu ocenia się w 4-punktowej skali porządkowej od 0 do 3 (0 = brak, 1 = łagodny, 2 = umiarkowany, 3 = silny/intensywny). Średni wynik nasilenia świądu uśrednia się w ciągu czterech tygodni leczenia.
	Średni wynik czasu trwania świądu w pierwszym tygodniu leczenia	Wynik czasu trwania świądu ocenia się w 4-punktowej skali porządkowej (0 = brak świądu, 1 = mniej niż 1 godzina, 2 = od 1 do 6 godzin, 3 = ponad 6 godzin). Średni wynik czasu trwania świądu uśrednia się w ciągu pierwszego tygodnia leczenia.
	Średni wynik czasu trwania świądu w ciągu czterech tygodni leczenia	Wynik czasu trwania świądu ocenia się w 4-punktowej skali porządkowej (0 = brak świądu, 1 = mniej niż 1 godzina, 2 = od 1 do 6 godzin, 3 = ponad 6 godzin). Średni wynik czasu trwania świądu uśrednia się w ciągu czterech tygodni leczenia.
	Bezpieczeństwo	

Badanie	Punkt końcowy	Komentarz
	Zdarzenie niepożądane	Bezpieczeństwo i tolerancję oceniano na podstawie zgłaszanych przez pacjentów działań niepożądanych (AE), w tym częstości występowania i rodzaju AE dla każdego leczenia.
NCT01916967	Skuteczność	
	Zmiana w stosunku do wartości początkowej w sumie wyników świądu/swędzenia i wysypki ocenianej przez badacza w 2. tygodniu	Badacz ocenił nasilenie świądu/swędzenia u uczestników w ciągu dnia (od 0 = praktycznie brak swędzenia do 4 = nie można się zrelaksować z powodu ciągłego swędzenia) i w nocy (od 0 = praktycznie brak swędzenia do 4 = nie można spać z powodu swędzenia). Wynik użyty dla świądu/swędzenia był wyższym z wyników dziennych lub nocnych (od 0 = bezobjawowy do 4 = ciężki). Badacz ocenił również nasilenie wysypki u uczestników, używając ogólnego wyniku wysypki (od 0 = brak wysypki do 3 = wygląda bardzo źle). Suma wyników świądu/swędzenia (0-4) i wysypki (0-3) mogła wynosić od 0 do 7, przy czym wyższy wynik sumaryczny oznaczał większe nasilenie. Obliczono zmianę od wartości początkowej sumy wyników świądu/swędzenia i ogólnej wysypki podczas wizyty w klinice w 2. tygodniu.
	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w sumie punktów swędzenia/świądu i wysypki ocenianej przez badacza w Dniu 3 i Tygodniu 1	Badacz oceniał nasilenie świądu/swędzenia uczestnika w ciągu dnia (0=Praktycznie brak świądu do 4=Nie można się zrelaksować z powodu ciągłego swędzenia) i w nocy (0=Praktycznie brak świądu do 4=Nie można spać z powodu swędzenia). Wykorzystano wyższą z ocen dziennej lub nocnej (0=Bezobjawowy do 4=Ciężki). Badacz oceniał także nasilenie wysypki, wykorzystując ogólną ocenę wysypki (0=Brak wysypki do 3=Bardzo zła wysypka). Suma punktów świądu (0-4) i wysypki (0-3) mogła wynosić od 0 do 7, przy czym wyższa suma oznaczała większe nasilenie objawów. Obliczono zmiany względem wartości wyjściowej w sumie punktów świądu i wysypki na wizytach kontrolnych w Dniu 3 i Tygodniu 1.
	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w ocenie świądu ocenianej przez badacza w Dniu 3, Tygodniu 1 i Tygodniu 2	Badacz oceniał nasilenie świądu uczestnika w ciągu dnia i nocy (0=Bezobjawowy do 4=Ciężki). Suma punktów dla dziennego i nocnego świądu mogła wynosić od 0 do 8, przy czym wyższy wynik oznaczał większe nasilenie. Obliczono zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w sumie punktów świądu dziennego i nocnego na wizytach kontrolnych w Dniu 3, Tygodniu 1 i Tygodniu 2.
	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w ocenie wysypki ocenianej przez badacza w Dniu 3, Tygodniu 1 i Tygodniu 2	Badacz oceniał nasilenie wysypki uczestnika (rumień: 0=brak objawu do 3=intensywne zaczerwienienie oraz bąbel: 0=brak objawu do 3=znaczące uwypuklenie). Suma punktów dla rumienia i bąbla mogła wynosić od 0 do 6, przy czym wyższy wynik oznaczał większe nasilenie. Obliczono zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w sumie punktów rumienia i bąbla na wizytach kontrolnych w Dniu 3, Tygodniu 1 i Tygodniu 2.
	Liczba uczestników z umiarkowaną lub znaczną poprawą w ogólnej ocenie poprawy świądu i wysypki (rumień i bąbel) ocenianej przez badacza w Dniu 3, Tygodniu 1 i Tygodniu 2	Do oceny ogólnej poprawy w zakresie świądu i wysypki wykorzystano kryteria ogólnej oceny poprawy. Badacz oceniał ogólną poprawę uczestnika na podstawie 5-stopniowej skali (Ocena 1=Znaczna poprawa do Ocena 5=Nasilenie objawów). Obliczono liczbę uczestników z umiarkowaną lub znaczną poprawą. Znaczna poprawa (Ocena 1) była definiowana jako całkowite ustąpienie świądu i wysypki (rumienia i bąbla) lub ustąpienie świądu i widoczna poprawa wysypki. Umiarkowana poprawa (Ocena 2) była definiowana jako znaczna poprawa zarówno świądu, jak i wysypki (rumienia i bąbla).
	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w ocenie świądu zgłaszanej w dzienniczkach przez uczestników w Dniu 3, Tygodniu 1 i Tygodniu 2	Uczestnicy oceniali nasilenie swojego świądu w ciągu dnia i nocy (0=bezobjawowy do 4=ciężki). Suma punktów dla świądu dziennego i nocnego mogła wynosić od 0 do 8, przy czym wyższy wynik oznaczał większe nasilenie. Obliczono zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w sumie punktów dla świądu dziennego i nocnego na wizytach kontrolnych w Dniu 3, Tygodniu 1 i Tygodniu 2.
	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w ocenie świądu na skali wizualno-analogowej (VAS) zgłaszanej przez uczestników w Dniu 3, Tygodniu 1 i Tygodniu 2	Uczestnicy oceniali nasilenie swojego świądu za pomocą 100-milimetrowej skali wizualno-analogowej (VAS) (0 mm=Brak świądu do 100 mm=Najgorszy wyobrażalny świąd), przy czym wyższy wynik oznaczał silniejsze swędzenie. Obliczono zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w ocenie świądu zgłaszanej przez uczestników na wizytach kontrolnych w Dniu 3, Tygodniu 1 i Tygodniu 2.

Badanie	Punkt końcowy	Komentarz
	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w ocenie wysypki zgłaszanej w dzienniczkach przez uczestników w Dniu 3, Tygodniu 1 i Tygodniu 2	Uczestnicy oceniali nasilenie swojej wysypki (rumień: 0=brak objawu do 3=intensywne zaczerwienienie oraz bąbel: 0=brak objawu do 3=znaczące uwypuklenie). Suma punktów dla rumienia i bąbla mogła wynosić od 0 do 6, przy czym wyższy wynik oznaczał większe nasilenie. Obliczono zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w sumie punktów dla rumienia i bąbla na wizytach kontrolnych w Dniu 3, Tygodniu 1 i Tygodniu 2.
	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w całkowitym wyniku Dermatologicznego Wskaźnika Jakości Życia (DLQI) zgłaszanym przez uczestników w Tygodniu 1 i Tygodniu 2	DLQI to 10-pytaniowy kwestionariusz, który mierzy wpływ problemów skórnych uczestnika na jego życie. Odpowiedzi na pytania dotyczące wpływu problemów skórnych na życie uczestnika wahają się od 0= W ogóle do 3=Bardzo. DLQI dzieli się na 6 podskal: Objawy i odczucia (zakres 0-6), Aktywności codzienne (zakres 0-6), Czas wolny (zakres 0-6), Praca i szkoła (zakres 0-3), Relacje osobiste (zakres 0-6) i Leczenie (zakres 0-3). Podskale DLQI sumowano, aby uzyskać całkowity wynik DLQI, który mógł wynosić od 0 do 30. Zarówno dla podskal DLQI, jak i całkowitego wyniku DLQI, wyższy wynik oznaczał większy negatywny wpływ na życie. Uczestnicy w wieku >=16 lat wypełniali kwestionariusz DLQI o stanie swojej skóry w ostatnim tygodniu. Obliczono zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w całkowitym wyniku DLQI na wizytach kontrolnych w Tygodniu 1 i Tygodniu 2.
	Bezpieczeństwo	
	Liczba uczestników, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE)	AE to każdy niekorzystny i niezamierzony objaw (w tym nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych), objaw lub choroba czasowo związana ze stosowaniem badanego leku lub określoną w protokole procedurą, niezależnie od tego, czy jest uważana za związaną z badanym lekiem lub określoną w protokole procedurą. Każde pogorszenie (tj. każda klinicznie istotna niekorzystna zmiana częstości i/lub intensywności) wcześniej istniejącego stanu, który jest czasowo związany ze stosowaniem badanego leku, jest również AE.
	Liczba uczestników, którzy przerwali stosowanie leku badanego z powodu AE	

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

Tab. 135. Metodyka badań (alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek).

Badanie	Bachert 2009	Grace 2021	Kuna 2009
Metoda badania	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie	Prospektywne, randomizowane, otwarte, porównawcze badanie	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	8 ośrodków w Europie (Belgia, Bułgaria, Francja, Niemcy, Polska, Portugalia, Rumunia i Hiszpania)	3 ośrodki w Indiach	61 ośrodków w 7 krajach Europy (Polska, Belgia, Rumunia, Francja, Hiszpania, Czechy, Niemcy)
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	721/720/720	90/90/90	683/678/681
Czas obserwacji	2 tygodnie	2 tygodnie	2 tygodnie
Populacja	Pacjenci z objawowym SAR w wieku 12-70 lat.	Pacjenci z objawowym SAR w wieku 18-55 lat.	Pacjenci z objawowym SAR w wieku 12-70 lat.
Porównywane interwencje	Bilastyna 20 mg; Desloratadyna 5 mg; Placebo	Bilastyna 20 mg; Lewocetyryzyna 5 mg; Rupatadyna 10 mg	Bilastyna 20 mg; Cetyryzyna 10 mg; Placebo
Szczegółowy protokół leczenia	Nie	Nie	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Nie	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę FAES FARMA S.A.	Nie. Brak finansowania badania.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę FAES FARMA S.A.
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak. Populacja ITT oraz Per-Protocol
Hipoteza	Superiority	B.d.	Superiority

Tab. 136. Metodyka badań (alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek) c.d.

Badanie	Locks 2017	Sastre 2012	Vanitha 2021
Metoda badania	Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kontrolowane placebo	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepione badanie	Randomizowane, otwarte jednoośrodkowe badanie
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	4 ośrodki w Brazylii	48 ośrodków z RPA, Argentyny, Polski, Rumunii i Hiszpanii	1 ośrodek w Indiach
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	73/67/0	651/641/650	106/100/0
Czas obserwacji	10 dni	4 tygodnie	2 tygodnie
Populacja	Pacjenci z objawowym SAR w wieku 18-63 lat.	Pacjenci z PAR w wieku 12-70 lat.	Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa w wieku 18-55 lat.
Porównywane interwencje	Loratadyna 10 mg; Bilastyna 20 mg	Bilastyna 20 mg; Cetyryzyna 10 mg; Placebo	Bilastyna 20 mg; Lewocetyryzyna 5 mg
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Nie
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Nie	Tak
Udział sponsora	Nie. Brak finansowania badania.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę FAES FARMA S.A.	Nie. Brak finansowania badania.
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	B.d.	Superiority	Superiority

Pokrzywka

Tab. 137. Metodyka badań (pokrzywka).

Badanie	Chen 2024	Podder 2020	Rajendran 2024	Shah 2022	Sinha 2023 B
Metoda badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, badanie fazy III	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie	Randomizowane, pojedynczo zaślepione badanie	Randomizowane, otwarte, trójramienne i jednoośrodkowe badanie	Randomizowane, otwarte jednoośrodkowe badanie
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe

Badanie	Chen 2024	Podder 2020	Rajendran 2024	Shah 2022	Sinha 2023 B
Lokalizacja ośrodków	18 ośrodków w Chinach	1 ośrodek w Indiach	1 ośrodek w Indiach	1 ośrodek w Indiach	1 ośrodek w Indiach
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	288/279/280	58/58/58	163/148/148	120/110/110	70/63/63
Czas obserwacji	4 tygodnie	6 tygodni	24 tygodnie	4 tygodnie	6 tygodni
Populacja	Pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną w wieku 18-65 lat.	Pacjenci z przewlekłą pokrzywką spontaniczną w wieku 18-65 lat.	Pacjenci z przewlekłą pokrzywką spontaniczną w wieku 12-60 lat.	Pacjenci z przewlekłą pokrzywką spontaniczną w wieku 18-60 lat.	Pacjenci z przewlekłą pokrzywką spontaniczną w wieku 18-65 lat.
Porównywane interwencje	Bilastyna 20 mg; Lewocetyryzyna 5 mg	Lewocetyryzyna 5 mg; Bilastyna 20 mg	Lewocetyryzyna 5 mg; Bilastyna 20 mg	Bilastyna 20 mg; Feksofenadyna 180 mg; Lewocetyryzyna 5 mg	Cetyryzyna 10 mg; Bilastyna 20 mg
Szczegółowy protokół leczenia	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Menarini China.	B.d.	Nie. Brak finansowania badania.	B.d.	Nie. Brak finansowania badania.
Analiza ITT	Populacja Per-Protocol oraz mITT	mITT	Tak	Tak	Analiza per protocol
Hipoteza	Non-inferiority	Superiority	B.d.	B.d.	B.d.

Tab. 138. Metodyka badań (pokrzywka) c.d.

Badanie	Zuberbier 2010	Anuradha 2010	Dakhale 2014
Metoda badania	Międzynarodowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane placebo i aktywnym leczeniem badanie	Randomizowane, otwarte jednoośrodkowe badanie	Randomizowane, podwójnie zaślepione, jednoośrodkowe badanie
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	46 ośrodków w Argentynie, Belgii, Francji, Niemczech, Polsce, Rumunii i Hiszpanii	1 ośrodek w Indiach	1 ośrodek w Indiach
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	525/516/516	60/51/51	70/64/64

Badanie	Zuberbier 2010	Anuradha 2010	Dakhale 2014
Czas obserwacji	4 tygodnie	4 tygodnie	6 tygodni
Populacja	Pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną w wieku 18-70 lat.	Pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną w wieku 12-60 lat.	Pacjenci z przewlekłą pokrzywką spontaniczną w wieku 18-65 lat.
Porównywane interwencje	Bilastyna 20 mg; Lewocetyryzyna 5 mg; Placebo	Loratadyna 10 mg; Lewocetyryzyna 5 mg	Cetyryzyna 10 mg; Rupatadyna 10 mg
Szczegółowy protokół leczenia	Nie	Nie	Nie
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Nie	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę FAES FARMA S.A.	B.d.	B.d.
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	Superiority	Superiority	Superiority

Tab. 139. Metodyka badań (pokrzywka) c.d.

Badanie	Nettis 2004	Monroe 2003	NCT00264303	NCT01916967
Metoda badania	Jednoośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	1 ośrodek we Włoszech	Ośrodki w 8 krajach (USA, Chile, Kanada, Wenezuela, Niemcy, Norwegia, Szwecja, Belgia)	Ośrodki w 2 krajach (Niemcy i Wielka Brytania)	Ośrodki w Japonii
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	81/77/77	226/172/226	886/877/886	239/239/238
Czas obserwacji	6 tygodni	6 tygodni	4 tygodnie	2 tygodnie
Populacja	Pacjenci z przewlekłą pokrzywką w wieku 15-71 lat.	Pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną w wieku powyżej 12 lat.	Pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną w wieku powyżej 18 lat.	Pacjenci z przewlekłą pokrzywką w wieku powyżej 12 lat.

Badanie	Nettis 2004	Monroe 2003	NCT00264303	NCT01916967
Porównywane interwencje	Desloratadyna 5 mg; Desloratadyna 5 mg + montelukast 10 mg; Placebo	Desloratadyna 5 mg; Placebo	Lewocetyryzyna 5 mg; Desloratadyna 5 mg	Desloratadyna 5 mg; Desloratadyna 10 mg; Placebo
Szczegółowy protokół leczenia	Nie	Nie	Nie	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Nie	Tak	Nie	Nie
Udział sponsora	B.d.	Opisany. Badanie sponsorowane przez Schering-Plough Research Institute	Opisany. Badanie sponsorowane przez UCB.	Opisany. Badanie sponsorowane przez Organon and Co.
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	Superiority	Superiority	Superiority	Superiority

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

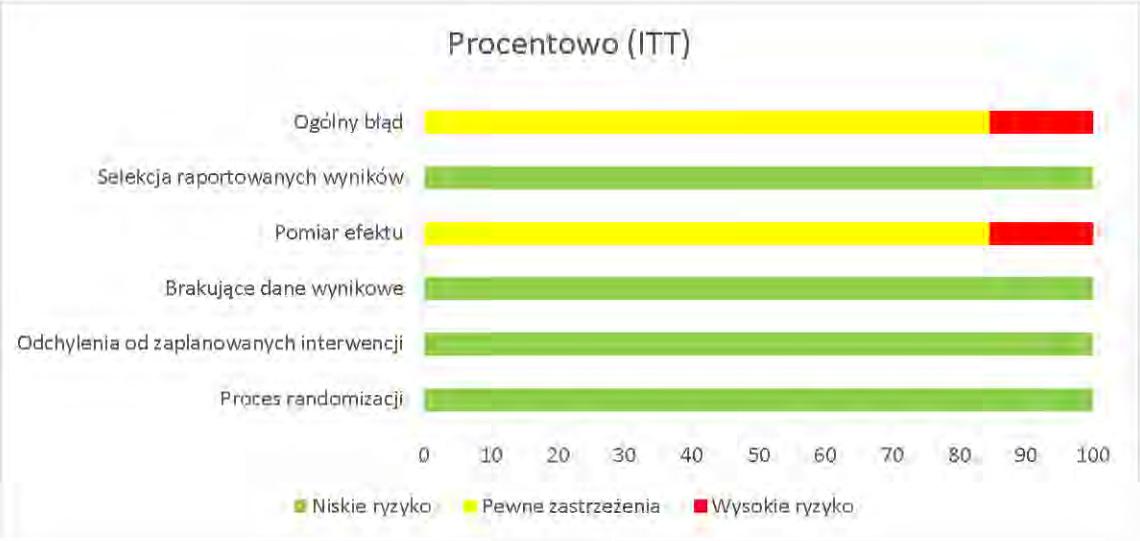
Badania z randomizacją

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.4.1.

Poniżej, na Rys. 12 i Rys. 13 przedstawiono w sposób graficzny ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2 – w rozbiciu na poszczególne punkty końcowe, domeny oraz sumarycznie.

Rys. 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.

Rys. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane — procentowo.



Badania bez randomizacji

Nie zidentyfikowano żadnego opracowania z zakresu efektywności praktycznej spełniającego założone kryteria włączenia.

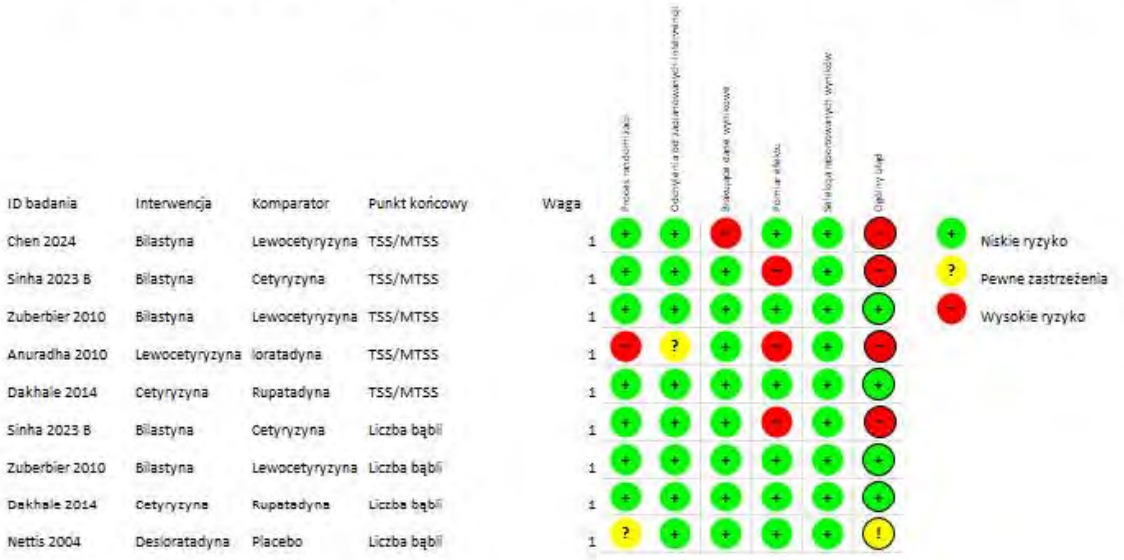
Pokrzywka

Badania z randomizacją

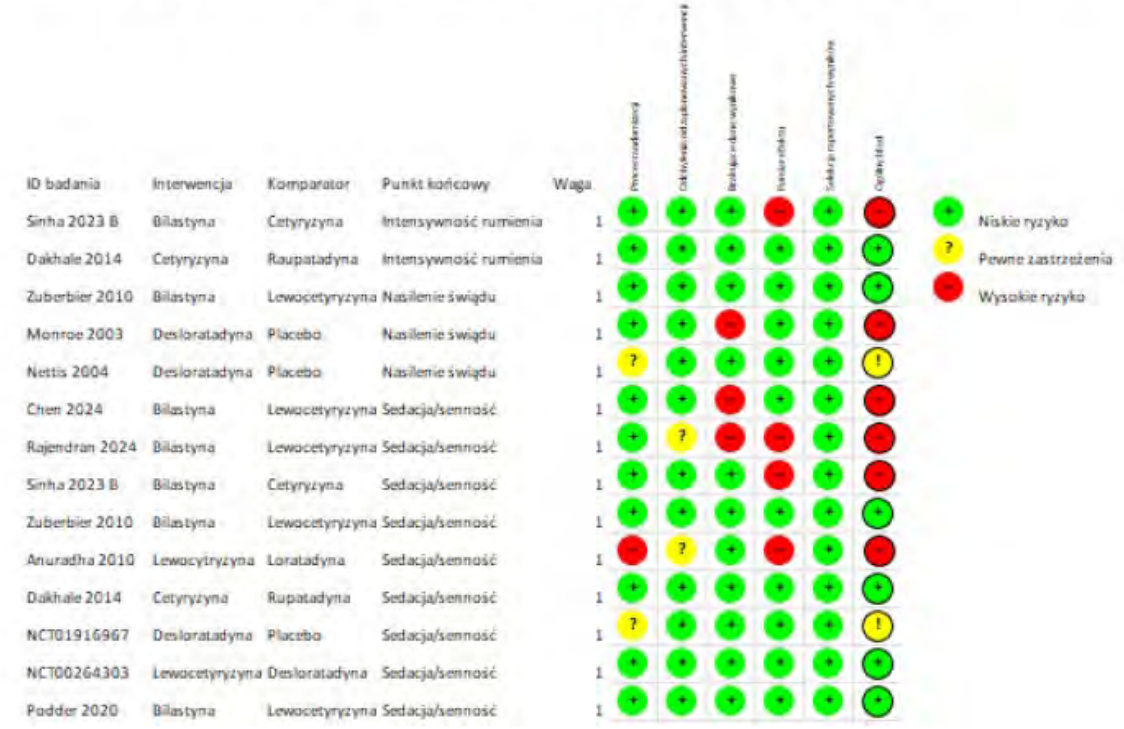
Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.4.2.

Poniżej, na Rys. 14, Rys. 15, Rys. 16 i Rys. 17,przedstawiono w sposób graficzny ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2 — w rozbiciu na poszczególne punkty końcowe, domeny oraz sumarycznie.

Rys. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – TSS/MTSS oraz liczba bąbli.

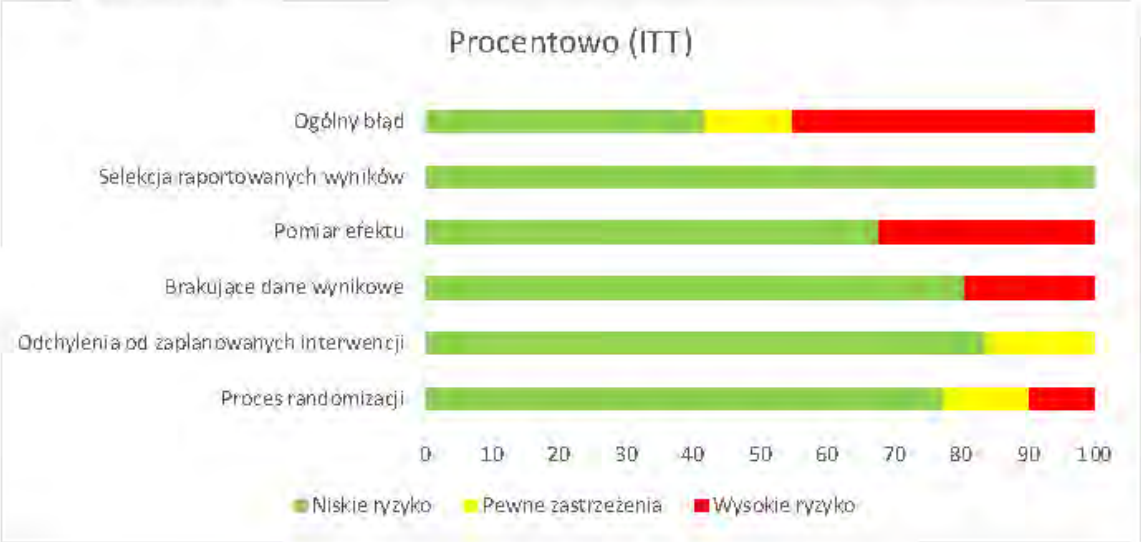


Rys. 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – intensywność rumienia, nasilenie świądu oraz sedacja/senność.



Rys. 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – AE.

Rys. 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – procentowo.



Badania bez randomizacji

Zgodnie w wytycznymi AOTMiT 2016 ocenę wiarygodności badań bez randomizacji lub badań retrospektywnych należy ocenić za pomocą kwestionariusza Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Oceny badań retrospektywnych wskazują na ich wysoką wiarygodność według kryteriów dla badań nierandomizowanych. Jednak istnieją pewne ograniczenia, które mogą mieć wpływ na niewielkie obniżenie oceny. We wszystkich badaniach Inui 2019, Kumaran 2024 oraz Shah 2020 ocena efektów zdrowotnych może zostać obniżona ze względu na punkty

końcowe, które były oceniane subiektywnie przez pacjentów. Podsumowując można stwierdzić, że badania mimo pewnych zakłóceń, cechują się wysoką wiarygodnością.

Tab. 140. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań efektywności praktycznej.

Kategoria pytania	Pytanie	Oceniane badanie		
		Inui 2019	Kumaran 2024	Shah 2020
Dobór pacjentów	Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	*	*	*
	Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik	*	*	*
	W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	*	*	*
	Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	*	*	*
Czynniki zakłócające	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	**	**	**
Ocena efektów zdrowotnych	Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	-	-	-
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	*	*	*
	Czy badany stan kliniczny oceniono u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	*	*	*
Suma		**8**	**8**	**8**

Legenda: Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części „Dobór pacjentów" oraz „Ocena efektów zdrowotnych". Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części „Czynniki zakłócające".

Wysoka jakość badania jest oznaczana gwiazdką dla każdego z pytań, za wyjątkiem pytań o czynniki zakłócające, za które można maksymalnie przyznać 2 gwiazdki. Brak gwiazdki oznacza niską jakość badania.

Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

Tab. 141. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2 - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek.

Ocena jakości badań wtórnych	Singh 2022
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" pytania i kryteria powinny zawierać: • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiekolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. Dla odpowiedzi „Tak" powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak" oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: • plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyleń od protokołu.	Nie
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Singh 2022
Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" przegląd powinien zawierać jedno z następujących: • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.	
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni: • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język). Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni również: • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę", • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania.	Nie
5. Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" jedno z poniższych: • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.	Tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" jedno z poniższych: • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Singh 2022
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni także: • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).	Częściowo tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? **Badania kliniczne z randomizacją.** Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • nieukrytej alokacji, oraz • braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). Dla odpowiedzi „Tak" autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. **Nierandomizowane badania.**	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Singh 2022
Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • czynników zakłócających, oraz • błędu selekcji. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.	
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak".	Nie
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? **Badania kliniczne z randomizacją.** Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. **Nierandomizowane badania.** Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, • osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.	Tak
12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Singh 2022
Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.	
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.	Tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiejkolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak": • nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub • jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.	Tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie") i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.	Tak
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy: • nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub • autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Singh 2022
Interpretacja wyniku: Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu. Krytyczne domeny AMSTAR 2: • Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) • Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) • Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) • Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9) • Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) • Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15) Ocena ogólna przeglądu: • Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. • Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. • Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. • Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. * Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.	Krytycznie niska

Pokrzywka

Tab. 142. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2 - pokrzywka.

Ocena jakości badań wtórnych	Phinyo 2021	Snidvongs 2017
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" pytania i kryteria powinny zawierać: • populacje,	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Phinyo 2021	Snidvongs 2017
• interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).		
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiekolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. Dla odpowiedzi „Tak" powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak" oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: • plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyleń od protokołu.	Tak	Tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" przegląd powinien zawierać jedno z następujących: • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.	Tak	Tak
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni: • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,	Tak	Częściowo tak

Ocena jakości badań wtórnych	Phinyo 2021	Snidvongs 2017
• uzasadnić ograniczenia (np. język). Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni również: • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę", • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania.		
5. Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" jedno z poniższych: • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.	Tak	Tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" jedno z poniższych: • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.	Tak	Tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.	Nie	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:	Częściowo tak	Częściowo tak

Ocena jakości badań wtórnych	Phinyo 2021	Snidvongs 2017
• populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni także: • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).		
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? **Badania kliniczne z randomizacją.** Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • nieukrytej alokacji, oraz • braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). Dla odpowiedzi „Tak" autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. **Nierandomizowane badania.** Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • czynników zakłócających, oraz • błędu selekcji. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.	Tak	Tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Nie	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	Phinyo 2021	Snidvongs 2017
Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak".		
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? **Badania kliniczne z randomizacją.** Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. **Nierandomizowane badania.** Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, • osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.	Tak	Tak
12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.	Tak	Tak
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Phinyo 2021	Snidvongs 2017
Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.		
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiejkolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak": • nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub • jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.	Tak	Tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie") i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.	Tak	Tak
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy: • nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub • autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.	Tak	Tak
Interpretacja wyniku: Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu. Krytyczne domeny AMSTAR 2: • Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) • Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) • Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)	Niska	Niska

Ocena jakości badań wtórnych	Phinyo 2021	Snidvongs 2017
• Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9) • Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) • Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15) Ocena ogólna przeglądu: • Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. • Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. • Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. • Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. * Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.		

Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 143. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 144. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa bilastyny (Bellix®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (*European Medicines Agency*, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency*, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (*European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports*, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (*Therapeutic Goods Administration*, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 12.11.2024 r.

EMA

[Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/psusa/psusa-00003163-201603]

Karmienie piersią

Wydzielanie bilastyny w mleku nie było badane u ludzi. Dostępne dane farmakokinetyczne u zwierząt wykazały wydzielanie bilastyny w mleku. Należy podjąć decyzję czy przerwać lub powstrzymać się od leczenia bilastyną, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia bilastyną dla matki.

W badaniu laktacji, bilastynę wykryto w mleku karmiących samic szczurów, którym podano doustnie pojedynczą dawkę (20mg/kg mc.). Stężenia bilastyny w mleku były w przybliżeniu połową stężenia stwierdzanego w osoczu matki. Znaczenie tych wyników dla ludzi nie jest znane.

[Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/psusa/psusa-00003163-201703]

Działania niepożądane

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): kołatanie serca, częstoskurcz i reakcje nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, duszność, wysypka, miejscowy obrzęk i rumień) obserwowano w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

URPL

Brak danych

FDA

Brak danych

Lareb

Brak danych

MHRA

Brak danych

ADRReports

[Dostęp: https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages]

Zaburzenia układu krwiotwórczego i limfatycznego - 25

Zaburzenia serca - 248

Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne - 9

Zaburzenia ucha i błędnika - 118

Zaburzenia endokrynologiczne - 10

Zaburzenia oka - 19

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe - 402

Ogólne zaburzenia i stany związane z podaniem leku - 495

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych - 48

Zaburzenia układu odpornościowego - 77

Zakażenia i infestacje - 77

Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne - 60

Wyniki badań laboratoryjnych - 183

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania - 96

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej - 520

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone - 17

Zaburzenia układu nerwowego - 218

Ciąża, połóg i stany okołoporodowe - 3

Problemy z produktem - 14

Zaburzenia psychiczne - 114

Zaburzenia nerek i dróg moczowych - 44

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi - 20

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia - 220

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej - 410

Okoliczności społeczne - 14

Procedury chirurgiczne i medyczne - 10

Zaburzenia naczyniowe - 77

TGA

Brak danych

Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

BIL vs DESLO

Badanie Bachert 2009

Skuteczność

Tab. 145. Wyniki z zakresu oceny skuteczności od wartości wyjściowej do 14. dnia [Bachert 2009].

Punkt końcowy	BIL			DESLO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Całkowity wynik oceny nasilenia objawów (TSS)								
AUC TSS (14 dni)	233	98,4	886,8	242	100,5	849,3	-2,10 (-158,37; 154,17)	0,9790
Procentowa zmiana od wartości wyjściowej do 7 dnia	233	-41,7	555,6	242	-42,9	546	1,20 (-97,91; 100,31)	0,9811
Procentowa zmiana od wartości wyjściowej do 14 dnia	233	-48,9	589,2	242	-49,5	603,5	0,60 (-106,67; 107,87)	0,9913
Ocena nasilenia objawów nosowych (NSS)								
AUC NSS (14 dni)	233	62,6	500,6	242	63,8	462	-1,20 (-87,93; 85,53)	0,9784
Procentowa zmiana od wartości wyjściowej do 7 dnia	233	-41,1	589,2	242	-45	552,2	3,90 (-98,89; 106,69)	0,9407
Procentowa zmiana od wartości wyjściowej do 14 dnia	233	-48,3	589,2	242	-51,9	606,6	3,60 (-103,95; 111,15)	0,9477
Ocena nasilenia objawów niezwiązanych z nosem (NNSS)								
AUC NNSS (14 dni)	233	36,5	454,8	242	37,2	479,1	-0,70 (-84,70; 83,30)	0,9870
Procentowa zmiana od wartości wyjściowej do 7 dnia	233	-39,6	731,1	242	-36,8	847,8	-2,80 (-145,01; 139,41)	0,9692
Procentowa zmiana od wartości wyjściowej do 14 dnia	233	-47,1	865,4	242	-43,7	762,2	-3,40 (-150,28; 143,48)	0,9638
Globalne wrażenie kliniczne badacza								
GCI badacza	233	5,8	4,3	242	5,5	3,8	0,30 (-0,43; 1,03)	0,4215

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

Jakość życia

Tab. 146. Zmiana w zakresie jakości życia dla poszczególnych domen w kwestionariuszu RQLQ od wartości wyjściowej do 14. dnia [Bachert 2009].

Domena RQLQ	BIL			DESLO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Aktywność	233	-2	1,6	242	-1,9	1,6	-0,10 (-0,39; 0,19)	0,4962
Sen	233	-1,1	1,5	242	-1,3	1,6	0,20 (-0,08; 0,48)	0,1604

Domena RQLQ	BIL			DESLO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Objawy inne niż katar sienny	233	-1,3	1,3	242	-1,3	1,3	0,00 (-0,23; 0,23)	1,0000
Problemy praktyczne	233	-2,2	1,8	242	-2,1	1,8	-0,10 (-0,42; 0,22)	0,5453
Objawy nosowe	233	-1,9	1,6	242	-1,9	1,6	0,00 (-0,29; 0,29)	1,0000
Objawy oczne	233	-1,6	1,6	242	-1,6	1,4	0,00 (-0,27; 0,27)	1,0000
Emocje	233	-1,4	1,5	242	-1,2	1,3	-0,20 (-0,45; 0,05)	0,1217
Zmiana RQLQ ogółem	233	-1,6	1,2	242	-1,6	1,2	0,00 (-0,22; 0,22)	1,0000

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; DESLO - desloratadyna; RQLQ - kwestionariusz jakości życia dotyczący nieżytu nosa i spojówek (ang. *rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire*).

Bezpieczeństwo

Tab. 147. Zdarzenia niepożądane do 14. dnia [Bachert 2009].

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

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

BIL vs LEVO

Tab. 148. Wyniki z zakresu oceny skuteczności - porównanie BIL vs LEVO, badania Grace 2021 i Vanitha 2021.

Punkt końcowy	Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
		BIL vs LEVO	Metaanaliza
Zmiana w zakresie bezwzględnego poziomu eozynofilii (AEC) od wartości wyjściowej do 14. dnia [/µl^]	Grace 2021	1,10 (-27,35; 29,55)	-0,59 (-9,07; 7,89)
	Vanitha 2021	-0,75 (-9,64; 8,13)	
Zmiana w zakresie TNSS od wartości wyjściowej do 14. dnia	Grace 2021	-0,20 (-6,14; 5,74)	-0,48 (-1,18; 0,22)
	Vanitha 2021	-0,48 (-1,19; 0,22)	

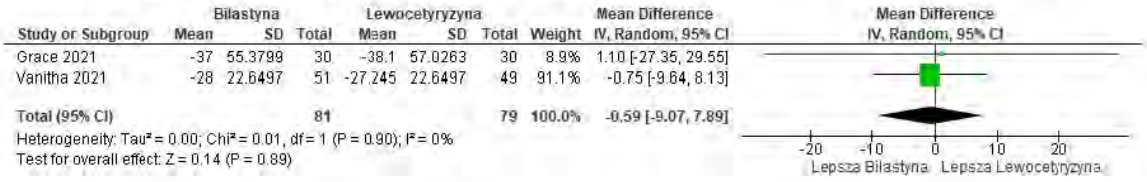
OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); TNSS - całkowity wynik objawów nosowych (ang. *Total Nasal Symptom Score*); BIL - bilastyna; LEVO - lewocetyryzyna; CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*);

Punkt końcowy	Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
		BIL vs LEVO	Metaanaliza

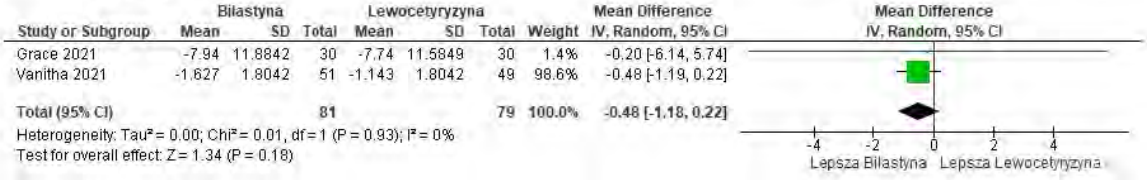
* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan

^domyślna jednostka - w publikacjach brak określenia

Rys. 18 Zmiana w zakresie bezwzględnego poziomu eozynofilii (AEC) od wartości wyjściowej do 14. dnia - statystyka MD.



Rys. 19 Zmiana w zakresie TNSS od wartości wyjściowej do 14. dnia - statystyka MD.



Badanie Grace 2021

Skuteczność

Tab. 149. Wyniki z zakresu oceny skuteczności od wartości wyjściowej do 14. dnia [Grace 2021].

Punkt końcowy	BIL			LEVO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie bezwzględnego poziomu eozynofilii (AEC) od wartości wyjściowej do 14. dnia [/µl^]	30	-37,00	55,38	30	-38,10	57,03	1,10 (-27,35; 29,55)	0,9398
Zmiana w zakresie TNSS od wartości wyjściowej do 14. dnia	30	-7,94	11,88	30	-7,74	11,58	-0,20 (-6,14; 5,74)	0,9476

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

^domyślna jednostka - w publikacji brak określenia

Badanie Vanitha 2021

Skuteczność

Tab. 150. Wyniki z zakresu oceny skuteczności od wartości wyjściowej do 14. dnia [Vanitha 2021].

Punkt końcowy	BIL			LEVO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie TNSS od wartości wyjściowej do 14. dnia	51	-1,63	1,8	49	-1,14	1,8	-0,48 (-1,19; 0,22)	0,1830
Zmiana poziomu IgE w surowicy od wartości wyjściowej do 14. dnia [IU/ml^]	51	-33,12	129,6	49	-49,65	129,6	16,54 (-34,27; 67,34)	0,5250
Zmiana poziomu w zakresie bezwzględnego poziomu eozynofilii (AEC) w surowicy od wartości wyjściowej do 14. dnia [/µl^]	51	-28,00	22,6	49	-27,25	22,6	-0,75 (-9,64; 8,13)	0,8680

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

^domyślna jednostka - w publikacji brak określenia

BIL vs RUPA

Badanie Grace 2021

Skuteczność

Tab. 151. Wyniki z zakresu oceny skuteczności od wartości wyjściowej do 14. dnia [Grace 2021].

Punkt końcowy	BIL			RUPA			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie bezwzględnego poziomu eozynofilii (AEC) od wartości wyjściowej do 14. dnia [/µl^]	30	-37,00	55,38	30	-35,20	52,69	-1,80 (-29,15; 25,55)	0,8978
Zmiana w zakresie TNSS od wartości wyjściowej do 14. dnia	30	-7,94	11,88	30	-7,77	11,63	-0,17 (-6,12; 5,78)	0,9555

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

^ domyślna jednostka - w publikacji brak określenia

BIL vs CET

Badanie Kuna 2009

Skuteczność

Tab. 152. Wyniki z zakresu oceny skuteczności od wartości wyjściowej do 7. i 14. dnia [Kuna 2009].

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
AUC TSS (14 dni)	226	76,5	47,9	227	72,3	46,6	4,20 (-4,50; 12,90)	0,3447
Zmiana w zakresie AUC TSS od wartości wyjściowej do 14. dnia	226	-65,2	49	227	-71,5	52,3	6,30 (-3,03; 15,63)	0,1865
Zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 14. dnia	226	-4,76	3,83	227	-5,32	4,21	0,56 (-0,18; 1,30)	0,1393
Różnica w natychmiastowym TSS ocenianym przez pacjentów rano i wieczorem (14 dni)	226	-1,46	17,2	227	1,12	15,8	-2,58 (-5,62; 0,46)	0,0969
Zmiana procentowa w wynikach poszczególnych objawów od wartości wyjściowej do 7. dnia								
Kichanie	226	-52,4	50,3	227	-55	49	2,60 (-6,55; 11,75)	0,5777
Katar	226	-44,5	42	227	-46,9	47,8	2,40 (-5,89; 10,69)	0,5705
Swędzenie nosa	226	-51	46,3	227	-54,8	47	3,80 (-4,79; 12,39)	0,3865
Niedrożność nosa	226	-43,8	42,1	227	-40,2	48,5	-3,60 (-11,96; 4,76)	0,3993
Swędzenie oczu	226	-49,6	51,2	227	-48,5	57,5	-1,10 (-11,13; 8,93)	0,8298
Łzawienie	226	-57,2	53,6	227	-60,3	53,4	3,10 (-6,75; 12,95)	0,5378
Zaczerwienienie oczu	226	-60	51,4	227	-53,4	53,4	-6,60 (-16,25; 3,05)	0,1809
Zmiana procentowa w wynikach poszczególnych objawów od wartości wyjściowej do 14. dnia								
Kichanie	226	-64,3	44,4	227	-63,7	43,8	-0,60 (-8,72; 7,52)	0,8849
Katar	226	-57,4	41,6	227	-58,4	43,7	1,00 (-6,86; 8,86)	0,8031
Swędzenie nosa	226	-59,5	41,7	227	-61,9	43,7	2,40 (-5,47; 10,27)	0,5501
Niedrożność nosa	226	-48,5	39	227	-50,6	43,9	2,10 (-5,55; 9,75)	0,5906
Swędzenie oczu	226	-64,4	46,6	227	-59,1	54,1	-5,30 (-14,60; 4,00)	0,2645
Łzawienie	226	-70,9	46,6	227	-67	50,6	-3,90 (-12,86; 5,06)	0,3939
Zaczerwienienie oczu	226	-65,2	50,8	227	-65,3	50,9	0,10 (-9,27; 9,47)	0,9833

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

Tab. 153. Wyniki z zakresu oceny skuteczności od wartości wyjściowej do 14. dnia [Kuna 2009].

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

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
AUC NNSS - refleksyjna ocena pacjenta w dniu 14.	226	21,79	21,8	227	22,19	22,5	-0,40 (-4,48; 3,68)	0,8477
AUC NNSS - natychmiastowa ocena pacjenta w dniu 14.	226	23,46	21,7	227	23,73	22,8	-0,27 (-4,37; 3,83)	0,8973
Zmiana w zakresie NNSS od wartości wyjściowej do 14. dnia	226	-1,65	1,89	227	-1,76	2,03	0,11 (-0,25; 0,47)	0,5509
Globalne wrażenie kliniczne badacza (CGI) w dniu 14.	226	5	3,9	227	4,7	3,6	0,30 (-0,39; 0,99)	0,3954

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

Jakość życia

Tab. 154. Wyniki z zakresu jakości życia od wartości wyjściowej do 14. dnia [Kuna 2009].

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana procentowa ogólnego dyskomfortu związanego z nieżytem nosa (skala VAS) [mm] od wartości wyjściowej do 14. dnia	226	-54,6	33,8	227	-54,6	34,7	0,00 (-6,31; 6,31)	1,0000

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

Bezpieczeństwo

Tab. 155. Zdarzenia niepożądane do 14. dnia [Kuna 2009].

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

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

Badanie Sastre 2012

Skuteczność

Tab. 156. Pole pod krzywą (AUC) wyników objawów refleksyjnych i natychmiastowych u pacjentów leczonych przez 28 dni [Sastre 2012].

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
AUC rT6SS	212	184,6	93,1	214	182,7	89,1	1,90 (-15,41; 19,21)	0,8297
AUC iT6SS	212	185	95,5	214	182,3	89,4	2,70 (-14,87; 20,27)	0,7634
AUC rT4NSS	212	145,6	64,8	214	146,6	63,6	-1,00 (-13,19; 11,19)	0,8724
AUC iT4NSS	212	143,6	67,2	214	144,6	63,7	-1,00 (-13,44; 11,44)	0,8748
AUC rT2OSS	212	39	36,6	214	36,1	35,4	2,90 (-3,94; 9,74)	0,4064
AUC iT2OSS	212	41,4	37,6	214	37,9	36	3,50 (-3,49; 10,49)	0,3271
Czas do maksymalnej odpowiedzi dla rT6SS^	212	14,29	8,2	214	14,93	8,3	-0,64 (-2,21; 0,93)	0,4236

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; CET - cetyryzyna; AUC - obszar pod krzywą (ang. *area under curve*); TSS - całkowity wynik oceny (ang. *total symptom score*); rT6SS - refleksyjny całkowity wynik 6 symptomów (ang. *reflective total 6-symptom score*); iT6SS - natychmiastowy całkowity wynik 6 symptomów (ang. *instantaneous total 6-symptom score*); rT4NSS - refleksyjny całkowity wynik 4 symptomów (ang. *reflective total 4-symptom score*); iT4SS - natychmiastowy całkowity wynik 4 symptomów (ang. instantaneous total 4-symptom score); rT2OSS -

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

refleksyjny całkowity wynik 2 objawów ocznych (ang. *reflective total 2-ocular symptom score*); iT2OSS – natychmiastowy całkowity wynik 2 objawów ocznych (ang. *instantaneous total 2-ocular symptom score*).

° - brak zdefiniowania jednostki w badaniu

Bezpieczeństwo

Tab. 157. Zdarzenia niepożądane do 4. tygodnia [Sastre 2012].

Zdarzenie niepożądane	BIL n/N (%)	CET n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Ból brzucha	1/214 (0,5%)	2/217 (0,9%)	0,50 (0,05; 5,61)	0,5778	-0,45 (-2,02; 1,11)	0,5695	-
Ból w górnej części brzucha	3/214 (1,4%)	2/217 (0,9%)	1,53 (0,25; 9,24)	0,6440	0,48 (-1,54; 2,50)	0,6420	-
Suchość w ustach	0/214 (0,0%)	1/217 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,31)	0,5055	-0,46 (-1,73; 0,81)	0,4778	-
Dyspepsja	3/214 (1,4%)	0/217 (0,0%)	7,20 (0,37; 140,21)	0,1926	1,40 (-0,40; 3,21)	0,1283	-
Nudności	1/214 (0,5%)	4/217 (1,8%)	0,25 (0,03; 2,26)	0,2167	-1,38 (-3,39; 0,63)	0,1796	-
Zmęczenie	6/214 (2,8%)	2/217 (0,9%)	3,10 (0,62; 15,54)	0,1687	1,88 (-0,67; 4,43)	0,1482	-
Zapalenie nosa i gardła	2/214 (0,9%)	3/217 (1,4%)	0,67 (0,11; 4,07)	0,6661	-0,45 (-2,47; 1,57)	0,6637	-
Zwiększony apetyt	3/214 (1,4%)	0/217 (0,0%)	7,20 (0,37; 140,21)	0,1926	1,40 (-0,40; 3,21)	0,1283	-
Zawroty głowy	2/214 (0,9%)	1/217 (0,5%)	2,04 (0,18; 22,64)	0,5623	0,47 (-1,10; 2,05)	0,5550	-
Ból głowy	23/214 (10,7%)	11/217 (5,1%)	2,26 (1,07; 4,75)	**0,0324**	5,68 (0,61; 10,75)	**0,0282**	17,61 NNTH (9,30; 165,24) NNTH
Senność	8/214 (3,7%)	15/217 (6,9%)	0,52 (0,22; 1,26)	0,1487	-3,17 (-7,40; 1,05)	0,1409	-
Ból gardła i krtani	1/214 (0,5%)	3/217 (1,4%)	0,33 (0,03; 3,25)	0,3451	-0,92 (-2,72; 0,89)	0,3196	-

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

BIL vs LORA

Badanie Locks 2017

Jakość życia

Tab. 158. Zmiana od wartości wyjściowej do 10. dnia w zakresie jakości życia dla poszczególnych domen w kwestionariuszu RQLQ [Locks 2017].

Domena RQLQ	BIL			LORA			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Ciężkość choroby	35	-26,6	30,4	32	-26	24,7	-0,60 (-13,82; 12,62)	0,9294
Objawy nosowe	35	-3,51	2,9	32	-3,94	3,31	0,43 (-1,07; 1,93)	0,5752

Domena RQLQ	BIL			LORA			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Objawy ogólne	35	-17	13,1	32	-17,7	17,2	0,70 (-6,67; 8,07)	0,8529
Problemy praktyczne	35	-7,83	6,99	32	-8,53	7,01	0,70 (-2,66; 4,06)	0,6840
Emocje	35	-9,77	11,7	32	-14,4	10,3	4,63 (-0,64; 9,90)	0,0898
Całkowita zmiana wyniku RQLQ	35	-34,9	27,8	32	-40,7	31,5	5,80 (-8,48; 20,08)	0,4289

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; LORA - loratadyna; RQLQ - kwestionariusz jakości życia dotyczący nieżytu nosa i spojówek (ang. *rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire*).

Pokrzywka

BIL vs LEVO

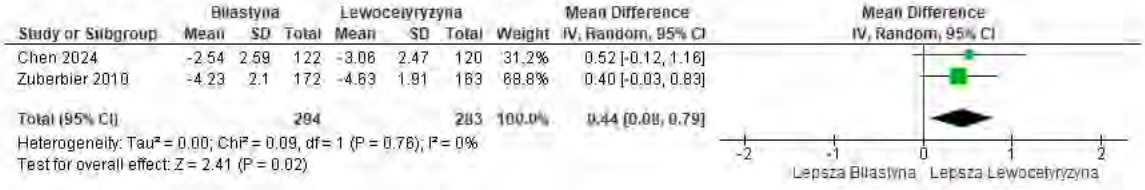
Tab. 159. Wyniki z zakresu skuteczności - BIL vs LEVO.

Punkt końcowy	Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
		BIL vs LEVO	Metaanaliza
Zmiana w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	Chen 2024	0,52 (-0,12; 1,16)	**0,44 (0,08; 0,79)**
	Zuberbier 2010	0,40 (-0,03; 0,83)	
Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	Chen 2024	0,17 (-0,50; 0,84)	0,22 (-0,19; 0,64)
	Zuberbier 2010	0,26 (-0,27; 0,79)	
Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez pacjenta (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	Chen 2024	-0,09 (-0,75; 0,57)	0,12 (-0,30; 0,54)
	Zuberbier 2010	0,26 (-0,29; 0,81)	
Zmiana w zakresie dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS) od wartości wyjściowej do 2. tygodnia [mm]	Podder 2020	-2,40 (-3,74; -1,06)	-3,30 (-10,46; 3,87)
	Zuberbier 2010	4,50 (-1,34; 10,34)	
	Shah 2022	-12,60 (-19,02; -6,18)	
Zmiana w zakresie dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia [mm]	Podder 2020	7,80 (3,40; 12,20)	**6,54 (2,91; 10,17)**
	Zuberbier 2010	3,88 (-2,53; 10,29)	

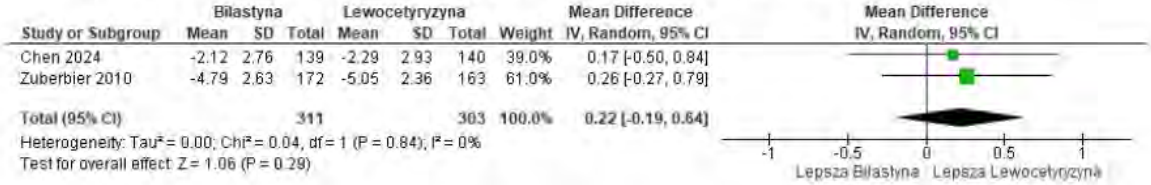
OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

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

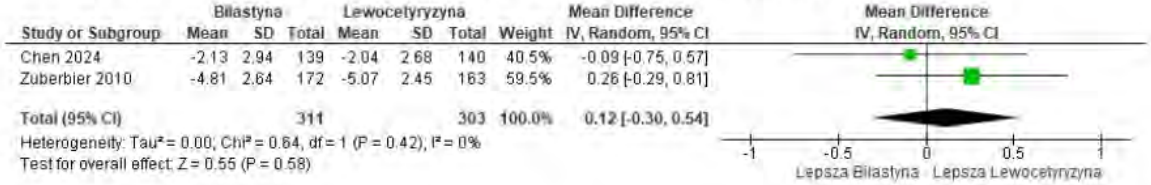
Rys. 20 Zmiana w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - BIL vs LEVO, statystyka MD.



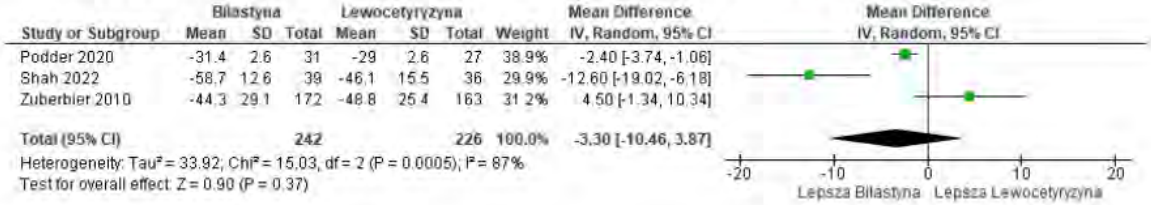
Rys. 21 Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - BIL vs LEVO, statystyka MD.



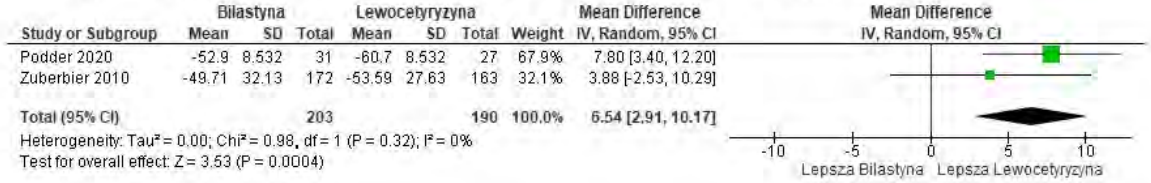
Rys. 22 Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez pacjenta (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - BIL vs LEVO, statystyka MD.



Rys. 23 Zmiana w zakresie dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS) od wartości wyjściowej do 2. tygodnia - BIL vs LEVO, statystyka MD.



Rys. 24 Zmiana w zakresie dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - BIL vs LEVO, statystyka MD.



Tab. 160 Wyniki w zakresie jakości życia - BIL vs LEVO.

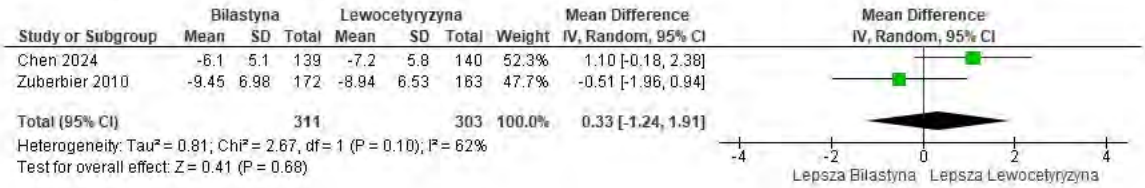
Punkt końcowy		Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
			BIL vs LEVO	Metaanaliza
Zmiana w zakresie *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia		Chen 2024	1,10 (-0,18; 2,38)	0,33 (-1,24; 1,91)
		Zuberbier 2010	-0,51 (-1,96; 0,94)	
Wpływ leczenia na zaburzenia snu [%]	Brak	Chen 2024	-0,06 (-0,17; 0,05)	**-0,08 (-0,16; -0,00)**
		Zuberbier 2010	-0,10 (-0,20; 0,00)	
	W pewnym stopniu	Chen 2024	0,05 (-0,06; 0,15)	0,04 (-0,02; 0,11)
		Zuberbier 2010	0,04 (-0,04; 0,13)	
	Umiarkowany	Chen 2024	-0,01 (-0,06; 0,05)	0,03 (-0,05; 0,11)

Punkt końcowy		Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
			BIL vs LEVO	Metaanaliza
		Zuberbier 2010	0,08 (0,02; 0,13)	
	Duży	Chen 2024	0,01 (-0,02; 0,03)	0,00 (-0,02; 0,02)
		Zuberbier 2010	-0,01 (-0,04; 0,03)	
	Bardzo duży	Chen 2024	0,01 (-0,01; 0,03)	-0,00 (-0,02; 0,02)
		Zuberbier 2010	-0,01 (-0,05; 0,02)	

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

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

Rys. 25 Zmiana w zakresie *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - BIL vs LEVO, statystyka MD.



Rys. 26 Wpływ leczenia na zaburzenia snu - brak - BIL vs LEVO, statystyka RD.

Rys. 27 Wpływ leczenia na zaburzenia snu - w pewnym stopniu - BIL vs LEVO, statystyka RD.

Rys. 28 Wpływ leczenia na zaburzenia snu - umiarkowany - BIL vs LEVO, statystyka RD.

Rys. 29 Wpływ leczenia na zaburzenia snu - duży - BIL vs LEVO, statystyka RD.

Rys. 30 Wpływ leczenia na zaburzenia snu - bardzo duży - BIL vs LEVO, statystyka RD.

Tab. 161 Wyniki w zakresie bezpieczeństwa - BIL vs LEVO.

Punkt końcowy	Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
		BIL vs LEVO	Metaanaliza
Zdarzenia niepożądane	Chen 2024	-0,04 (-0,15; 0,07)	-0,02 (-0,10; 0,05)
	Zuberbier 2010	-0,01 (-0,11; 0,09)	
Senność	Chen 2024	-0,01 (-0,06; 0,03)	-0,01 (-0,04; 0,02)
	Zuberbier 2010	-0,01 (-0,06; 0,04)	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Chen 2024	-0,09 (-0,18; 0,00)	-0,03 (-0,15; 0,09)
	Zuberbier 2010	0,03 (-0,06; 0,13)	

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

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

Tab. 162 Zdarzenia niepożądane - BIL vs LEVO, statystyka RD.

Tab. 163 Senność - BIL vs LEVO, statystyka RD.

Tab. 164 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - BIL vs LEVO, statystyka RD.

Badanie Chen 2024

Skuteczność

Tab. 165. Wyniki z zakresu oceny skuteczności - Chen 2024.

Punkt końcowy	BIL			LEVO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
TSS								
Zmiana w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	122	-2,54	2,59	120	-3,06	2,47	0,52 (-0,12; 1,16)	0,1113
Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	139	-2,12	2,76	140	-2,29	2,93	0,17 (-0,50; 0,84)	0,6183
Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez pacjenta (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	139	-2,13	2,94	140	-2,04	2,68	-0,09 (-0,75; 0,57)	0,7895
Wynik poszczególnych domen TSS								
Intensywność swędzenia w ciągu dnia	139	-0,81	0,48	140	-0,88	0,51	0,07 (-0,05; 0,18)	0,2408
Intensywność swędzenia w ciągu nocy	139	-1	0,48	140	-1,07	0,48	0,07 (-0,05; 0,18)	0,2263

Punkt końcowy	BIL			LEVO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Liczba bąbli w ciągu dnia	139	-0,67	0,54	140	-0,75	0,54	0,08 (-0,05; 0,21)	0,2190
Liczba bąbli w ciągu nocy	139	-0,83	0,54	140	-0,87	0,51	0,05 (-0,08; 0,17)	0,4292
Maksymalny rozmiar bąbli w ciągu dnia	139	-0,84	0,60	140	-0,88	0,60	0,04 (-0,11; 0,18)	0,5798
Maksymalny rozmiar bąbli w ciągu nocy	139	-1,03	0,66	140	-1,02	0,66	-0,01 (-0,16; 0,14)	0,8998
UCS								
Zmiana w zakresie refleksyjnego UCS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	139	-1,62	1,63	140	-2,05	1,59	0,43 (0,05; 0,81)	**0,0265**
Zmiana w zakresie UCS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	139	-1,3	1,8	140	-1,5	1,8	0,20 (-0,22; 0,62)	0,3542

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; LEVO - lewocetyryzyna; UCS - złożony wynik pokrzywki (ang. *Urticaria Composite Score*); TSS - całkowity wynik objawów (ang. *Total Symptom Score*).

Tab. 166 Wyniki z zakresu oceny skuteczności po 4. tygodniach leczenia - Chen 2024 c.d.

Zdarzenie niepożądane	BIL n/N (%)	LEVO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Globalne wrażenie kliniczne (GCI) badacza							
Wyraźna poprawa	71/139 (51,1%)	71/140 (50,7%)	1,01 (0,63; 1,62)	0,9514	0,00 (-0,11; 0,12)	0,951	-
Umiarkowana wyraźna poprawa	41/139 (29,5%)	48/140 (34,3%)	0,80 (0,48; 1,33)	0,3911	-0,05 (-0,16; 0,06)	0,390	-
Minimalna lekka poprawa	20/139 (14,4%)	13/140 (9,3%)	1,64 (0,78; 3,45)	0,1901	0,05 (-0,02; 0,13)	0,186	-
Brak zmian lub pogorszenie	1/139 (0,7%)	4/140 (2,9%)	0,25 (0,03; 2,23)	0,2129	-0,02 (-0,05; 0,01)	0,176	-
Brak oceny	6/139 (4,3%)	4/140 (2,9%)	1,53 (0,42; 5,56)	0,5149	0,01 (-0,03; 0,06)	0,512	-

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

Jakość życia

Tab. 167. Zmiana w zakresie Dermatology Life Quality Index (DLQI) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia [Chen 2024].

Punkt końcowy	BIL			LEVO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	139	-6,1	5,1	140	-7,2	5,8	1,10 (-0,18; 2,38)	0,0936

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; ; LEVO - lewocetyryzyna.

Tab. 168. Wpływ leczenia na zaburzenia snu po 4. tygodniach leczenia [Chen 2024].

Punkt końcowy	BIL n/N (%)	LEVO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Wpływ leczenia na zaburzenia snu							
Brak	80/139 (57,6%)	89/140 (63,6%)	0,78 (0,48; 1,26)	0,3041	-0,06 (-0,17; 0,05)	0,303	-
W pewnym stopniu	43/139 (30,9%)	37/140 (26,4%)	1,25 (0,74; 2,10)	0,4056	0,05 (-0,06; 0,15)	0,405	-
Umiarkowany	7/139 (5,0%)	8/140 (5,7%)	0,88 (0,31; 2,48)	0,8018	-0,01 (-0,06; 0,05)	0,802	-
Duży	2/139 (1,4%)	1/140 (0,7%)	2,03 (0,18; 22,64)	0,5653	0,01 (-0,02; 0,03)	0,558	-
Bardzo duży	1/139 (0,7%)	0/140 (0,0%)	3,04 (0,12; 75,35)	0,4967	0,01 (-0,01; 0,03)	0,474	-

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

Bezpieczeństwo

Tab. 169. Zdarzenia niepożądane po 4. tygodniach leczenia [Chen 2024].

Zdarzenie niepożądane	BIL n/N (%)	LEVO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	42/139 (30,2%)	48/141 (34,0%)	0,84 (0,51; 1,39)	0,4932	-0,04 (-0,15; 0,07)	0,493	-
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	23/139 (16,5%)	36/141 (25,5%)	0,58 (0,32; 1,04)	0,0670	-0,09 (-0,18; 0,00)	0,063	-
Poważne AE	0/139 (0,0%)	0/141 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,01; 0,01)	1,000	-
Przerwanie leczenia ze względu na AE związane z leczeniem	1/139 (0,7%)	2/141 (1,4%)	0,50 (0,05; 5,62)	0,5773	-0,01 (-0,03; 0,02)	0,569	-
Najczęstsze AE związane z leczeniem (≥3% w każdej grupie)							
Arytmia zatokowa	5/139 (3,6%)	4/141 (2,8%)	1,28 (0,34; 4,86)	0,7190	0,01 (-0,03; 0,05)	0,719	-
Podwyższony poziom trójglicerydów we krwi	1/139 (0,7%)	7/141 (5,0%)	0,14 (0,02; 1,14)	0,0664	-0,04 (-0,08; 0,00)	**0,031**	23,56 NNTH (12,35; 253,60) NNTH
Hiperurykemia	1/139 (0,7%)	6/141 (4,3%)	0,16 (0,02; 1,37)	0,0952	-0,04 (-0,07; 0,00)	0,055	-
Senność	2/139 (1,4%)	6/141 (4,3%)	0,33 (0,07; 1,66)	0,1774	-0,03 (-0,07; 0,01)	0,154	-

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

Badanie Podder 2020

Skuteczność

Tab. 170. Wyniki z zakresu skuteczności od wartości wyjściowej do 2., 4. i 6. tygodnia [Podder 2020].

Punkt końcowy	BIL			LEVO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie UAS								
Od wartości wyjściowej do 2. tygodnia	31	-9,7	5,25	27	-4,9	5,25	-4,80 (-7,51; -2,09)	0,0010
Od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	31	-24	4,48	27	-19,9	4,48	-4,10 (-6,41; -1,79)	0,0010
Od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	31	-31,6	1,5	27	-27,4	1,7	-4,20 (-5,03; -3,37)	0,0000

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL – bilastyna; LEVO – lewocetyryzyna; UAS - skala aktywności pokrzywki (ang. *Urticaria Activity Score*)

Jakość życia

Tab. 171. Wyniki z zakresu jakości życia (skala VAS) od wartości wyjściowej do 2. i 4. tygodnia [Podder 2020].

Punkt końcowy	BIL			LEVO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Dyskomfort związany z pokrzywką (skala VAS)								
Od wartości wyjściowej do 2. tygodnia [mm]	31	-31,4	2,6	27	-29	2,6	-2,40 (-3,74; -1,06)	0,0010
Od wartości wyjściowej do 4. tygodnia [mm]	31	-52,9	8,53	27	-60,7	8,53	7,80 (3,40; 12,20)	0,0010

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL – bilastyna; LEVO – lewocetyryzyna; UAS - skala aktywności pokrzywki (ang. *Urticaria Activity Score*)

*Wartości przeliczone z mm, zaokrąglone do pełnych jednostek

Bezpieczeństwo

Tab. 172. Zdarzenia niepożądane po 6. tygodniach leczenia [Podder 2020].

Zdarzenie niepożądane	BIL n/N (%)	LEVO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Senność	4/31 (12,9%)	17/27 (63,0%)	0,09 (0,02; 0,32)	0,0003	-0,50 (-0,72; -0,28)	0,000	2,00 NNTH (1,39; 3,53) NNTH

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

Badanie Shah 2022

Jakość życia

Tab. 173. Wyniki z zakresu jakości życia od wartości wyjściowej do 2. tygodnia [Shah 2022].

Punkt końcowy	BIL			LEVO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS) od wartości wyjściowej do 2. tygodnia [mm*]	39	-58,7	12,6	36	-46,1	15,5	-12,60 (-19,02; -6,18)	0,0003

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; LEVO - lewocetyryzyna; VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*)

*Jednostka przeliczona z cm na potrzeby metaanalizy.

Tab. 174. Wyniki z zakresu jakości życia od wartości wyjściowej do 2. tygodnia c.d [Shah 2022].

Punkt końcowy	BIL n/N (%)	LEVO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Polepszenie jakości życia w skali CU-Q2oL od wartości wyjściowej do 2. tygodnia	18/39 (46,2%)	8/36 (22,2%)	3,00 (1,10; 8,21)	0,0325	0,24 (0,03; 0,45)	0,024	4,18 NNTB (2,24; 31,12) NNTB
Polepszenie jakości życia w skali CU-Q2oL o >25% od wartości wyjściowej do 2. tygodnia	17/39 (43,6%)	7/36 (19,4%)	3,20 (1,13; 9,06)	0,0283	0,24 (0,04; 0,44)	0,019	4,14 NNTB (2,25; 25,56) NNTB

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); NNTB - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); BIL - bilastyna; LEVO - lewocetyryzyna; CU-Q2oL - kwestionariusz jakości życia u chorych z pokrzywką przewlekłą (ang. *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*)

Bezpieczeństwo

Tab. 175 Wyniki z zakresu bezpieczeństwa w 2. tygodniu leczenia [Shah 2022].

Punkt końcowy	BIL			LEVO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Średnia wartość w zakresie senności związanej z pokrzywką (skala VAS) po 2. tygodniach [cm]	39	0,74	0,94	36	2,19	1,33	-1,45 (-1,98; -0,92)	0,0000

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; LEVO - lewocetyryzyna; VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*)

Badanie Zuberbier 2010

Skuteczność

Tab. 176. Wyniki z zakresu skuteczności od wartości wyjściowej do 2. i 4 tygodnia [Zuberbier 2010].

Punkt końcowy	BIL			LEVO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 2. tygodnia	172	-3,99	2,07	163	-4,35	1,95	0,36 (-0,07; 0,79)	0,1021
Zmiana w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	172	-4,23	2,1	163	-4,63	1,91	0,40 (-0,03; 0,83)	0,0688
Zmiana w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - domena świądu	172	-1,48	0,73	163	-1,56	0,67	0,08 (-0,07; 0,23)	0,2964
Zmiana w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - domena liczby bąbli	172	-1,37	0,73	163	-1,47	0,7	0,10 (-0,05; 0,25)	0,2015
Zmiana w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - domena maksymalnego rozmiaru bąbla	172	-1,37	0,83	163	-1,6	0,75	0,23 (0,06; 0,40)	0,0081
Zmiana w zakresie AUC TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	172	-115,21	58,05	163	-126,5	52,55	11,29 (-0,56; 23,14)	0,0627
Zmiana w zakresie AUC TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - domena świądu	172	-40,47	20,04	163	-42,75	18,41	2,28 (-1,84; 6,40)	0,2786
Zmiana w zakresie AUC TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - domena liczby bąbli	172	-37,32	20,15	163	-40,08	19,26	2,76 (-1,46; 6,98)	0,2008
Zmiana w zakresie AUC TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - domena maksymalnego rozmiaru bąbla	172	-37,42	22,63	163	-43,67	20,6	6,25 (1,62; 10,88)	0,0085
Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez pacjenta (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	172	-4,81	2,64	163	-5,07	2,45	0,26 (-0,29; 0,81)	0,3505
Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 2. tygodnia	172	-4,79	2,39	163	-4,84	2,27	0,05 (-0,45; 0,55)	0,8444
Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	172	-4,79	2,63	163	-5,05	2,36	0,26 (-0,27; 0,79)	0,3411
Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 2. tygodnia - domena świądu	172	-1,67	0,94	163	-1,69	0,84	0,02 (-0,17; 0,21)	0,8373
Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - domena świądu	172	-1,69	0,94	163	-1,74	0,85	0,05 (-0,14; 0,24)	0,6096

Punkt końcowy	BIL			LEVO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 2. tygodnia - domena liczby bąbli	172	-1,52	0,88	163	-1,52	0,83	0,00 (-0,18; 0,18)	1,0000
Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - domena liczby bąbli	172	-1,56	0,93	163	-1,58	0,94	0,02 (-0,18; 0,22)	0,8450
Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 2. tygodnia - domena maksymalnego rozmiaru bąbla	172	-1,6	0,95	163	-1,63	1,02	0,03 (-0,18; 0,24)	0,7810
Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - domena maksymalnego rozmiaru bąbla	172	-1,55	1,14	163	-1,73	0,97	0,18 (-0,05; 0,41)	0,1199

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; LEVO - lewocetyryzyna; VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*); TSS - całkowity wynik objawów (ang. *Total Symptom Score*); AUC - obszar pod krzywą (ang. *area under curve*).

Jakość życia

Tab. 177 Wyniki z zakresu jakości życia od wartości wyjściowej do 2. i 4. tygodnia [Zuberbier 2010].

Punkt końcowy	BIL			LEVO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS) od wartości wyjściowej do 2. tygodnia [mm]	172	-44,3	29,1	163	-48,8	25,4	4,50 (-1,34; 10,34)	0,1320
Zmiana w zakresie dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia [mm]	172	-49,71	32,13	163	-53,59	27,63	3,88 (-2,53; 10,29)	0,2361

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; LEVO - lewocetyryzyna; VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*); TSS - całkowity wynik objawów (ang. *Total Symptom Score*); AUC - obszar pod krzywą (ang. *area under curve*).

Tab. 178. Zmiana w zakresie Dermatology Life Quality Index (DLQI) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia [Zuberbier 2010].

Punkt końcowy	BIL			LEVO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	172	-9,45	6,98	163	-8,94	6,53	-0,51 (-1,96; 0,94)	0,4901

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; LEVO - lewocetyryzyna.

Tab. 179. Wpływ leczenia na zaburzenia snu w 14. i 28. dniu badania [Zuberbier 2010].

Punkt końcowy		BIL n/N (%)	LEVO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Wpływ leczenia na zaburzenia snu - w 14. dniu badania	Brak	89/163 (54,6%)	103/154 (66,9%)	0,60 (0,38; 0,94)	**0,0258**	-0,12 (-0,23; -0,02)	**0,024**	8,14 NNTB (4,36; 61,73) NNTB
	W pewnym stopniu	51/163 (31,3%)	38/154 (24,7%)	1,39 (0,85; 2,28)	0,1911	0,07 (-0,03; 0,16)	0,188	-
	Umiarkowany	15/163 (9,2%)	5/154 (3,2%)	3,02 (1,07; 8,52)	**0,0368**	0,06 (0,01; 0,11)	**0,026**	16,79 NNTH (8,93; 141,06) NNTH
	Duży	7/163 (4,3%)	7/154 (4,5%)	0,94 (0,32; 2,75)	0,9135	0,00 (-0,05; 0,04)	0,914	-
	Bardzo duży	1/163 (0,6%)	1/154 (0,6%)	0,94 (0,06; 15,23)	0,9679	0,00 (-0,02; 0,02)	0,968	-
Wpływ leczenia na zaburzenia snu - w 28. dniu badania	Brak	106/169 (62,7%)	115/159 (72,3%)	0,64 (0,40; 1,03)	0,0644	-0,10 (-0,20; 0,00)	0,062	-
	W pewnym stopniu	38/169 (22,5%)	29/159 (18,2%)	1,30 (0,76; 2,23)	0,3412	0,04 (-0,04; 0,13)	0,339	-
	Umiarkowany	18/169 (10,7%)	5/159 (3,1%)	3,67 (1,33; 10,14)	**0,0121**	0,08 (0,02; 0,13)	**0,006**	13,32 NNTH (7,76; 47,13) NNTH
	Duży	4/169 (2,4%)	5/159 (3,1%)	0,75 (0,20; 2,83)	0,6675	-0,01 (-0,04; 0,03)	0,668	-
	Bardzo duży	3/169 (1,8%)	5/159 (3,1%)	0,56 (0,13; 2,37)	0,4278	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,425	-

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

Bezpieczeństwo

Tab. 180. Zdarzenia niepożądane po 4. tygodniach leczenia [Zuberbier 2010].

Zdarzenie niepożądane	BIL n/N (%)	LEVO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Zdarzenia niepożądane							
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	62/173 (35,8%)	61/165 (37,0%)	0,95 (0,61; 1,48)	0,8289	-0,01 (-0,11; 0,09)	0,823	-
Ból głowy	24/173 (13,9%)	26/165 (15,8%)	0,86 (0,47; 1,57)	0,6258	-0,02 (-0,09; 0,06)	0,626	-
Senność	10/173 (5,8%)	11/165 (6,7%)	0,86 (0,35; 2,08)	0,7360	-0,01 (-0,06; 0,04)	0,736	-
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem							
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	52/173 (30,1%)	44/165 (26,7%)	1,18 (0,74; 1,90)	0,4897	0,03 (-0,06; 0,13)	0,489	
Ból głowy	21/173 (12,1%)	20/165 (12,1%)	1,00 (0,52; 1,93)	0,9961	0,00 (-0,07; 0,07)	0,996	
Senność	10/173 (5,8%)	11/165 (6,7%)	0,86 (0,35; 2,08)	0,7360	-0,01 (-0,06; 0,04)	0,736	
Zmęczenie związane z leczeniem	5/173 (2,9%)	0/165 (0,0%)	10,80 (0,59; 196,96)	0,1081	0,03 (0,00; 0,06)	**0,038**	34,60 NNTH (17,79; 624,46) NNTH
Poważne AE	0/173 (0,0%)	0/165 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,01; 0,01)	1,000	-
Zgon	0/173 (0,0%)	0/165 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,01; 0,01)	1,000	-

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

Badanie Rajendran 2024

Bezpieczeństwo

Tab. 181. Zdarzenia niepożądane po 6. miesiącach [Rajendran 2024].

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

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

BIL vs CET

Badanie Sinha 2023 B

Skuteczność

Tab. 182. Wyniki z zakresu oceny skuteczności od wartości wyjściowej do 6. tygodnia [Sinha 2023 B].

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	32	-4,59	0,98	31	-4,06	0,94	-0,53 (-1,00; -0,06)	**0,0323**
Zmiana w zakresie skali liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	32	-2,05	0,57	31	-1,73	0,53	-0,32 (-0,59; -0,05)	**0,0244**
Zmiana w zakresie skali rozmiaru bąbla od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	32	-1,62	0,7	31	-1,71	0,69	0,09 (-0,25; 0,43)	0,6092
Zmiana w zakresie interferencji bąbli ze snem (SIWS) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	32	-1,86	0,61	31	-1,13	0,65	-0,73 (-1,04; -0,42)	**0,0000**
Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia (SIE) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	32	-1,62	0,55	31	-1,41	0,56	-0,21 (-0,48; 0,06)	0,1385
Zmiana w zakresie skali stopnia zajęcia obszaru skóry (SESI) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	32	-1,59	0,61	31	-1,41	0,56	-0,18 (-0,47; 0,11)	0,2269

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

Bezpieczeństwo

Tab. 183. Zdarzenia niepożądane po 6. tygodniach leczenia [Sinha 2023 B].

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

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

Tab. 184 . Zmiana w zakresie sedacji w skali VAS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia [Sinha 2023 B].

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie sedacji w skali VAS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia [mm^]	32	-0,56	1,94	31	3,85	6,28	-4,41 (-6,72; -2,10)	0,0004

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL - bilastyna; CET - cetyryzyna; VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analog Scale*).

^ jednostka domyślna - brak zdefiniowania w badaniu

Aneks 15. Zestawienie danych wykorzystanych w celu przeprowadzenia porównań pośrednich

Pokrzywka

BIL vs RUPA

Skuteczność

Zmiana w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia

Tab. 185 Zmiana w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania BIL vs RUPA (CET).

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

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); MTSS - średni wynik całkowitego nasilenia objawów (ang. *mean total symptom score*)

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

Tab. 186 Zmiana w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania RUPA vs CET [Dakhale 2014].

Punkt końcowy	RUPA			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	33	-4,44	1,78	31	-3,24	1,79	-1,20 (-2,08; -0,32)	**0,0092**

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); RUPA - rupatadyna; CET - cetyryzyna; MTSS - średni wynik całkowitego nasilenia objawów (ang. *mean total symptom score*).

Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia

Tab. 187 Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania BIL vs RUPA (CET).

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

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

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

Tab. 188 Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania RUPA vs CET [Dakhale 2014].

Punkt końcowy	RUPA			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	33	-2,27	1,32	31	-1,61	1,32	-0,66 (-1,31; -0,01)	**0,0500**

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); RUPA - rupatadyna; CET - cetyryzyna.

Zmiana w zakresie rozmiaru bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia

Tab. 189 Zmiana w zakresie rozmiaru bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania BIL vs RUPA (CET).

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Zmiana w zakresie rozmiaru bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	BIL vs CET	Sinha 2023 B	0,09 (-0,25; 0,43)	**0,68 (0,01; 1,35)**
	RUPA vs CET	Dakhale 2014	-0,59 (-1,17; -0,01)	

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

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

Tab. 190 Zmiana w zakresie rozmiaru bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania RUPA vs CET [Dakhale 2014].

Punkt końcowy	RUPA			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie rozmiaru bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	33	-1,30	1,18	31	-0,71	1,18	-0,59 (-1,17; -0,01)	**0,0500**

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); RUPA - rupatadyna; CET - cetyryzyna.

Zmiana w zakresie interferencji bąbli ze snem (SIWS) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia

Tab. 191 Zmiana w zakresie interferencji bąbli ze snem (SIWS) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania BIL vs RUPA (CET).

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Zmiana w zakresie interferencji bąbli ze snem (SIWS) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	BIL vs CET	Sinha 2023 B	-0,73 (-1,04; -0,42)	-0,48 (-0,99; 0,03)
	RUPA vs CET	Dakhale 2014	-0,25 (-0,66; 0,16)	

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); SIWS - skala wpływu bąbli na sen (ang. *Scale for Interference of Wheals with Sleep*)

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

Tab. 192 Zmiana w zakresie interferencji bąbli ze snem (SIWS) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania RUPA vs CET [Dakhale 2014].

Punkt końcowy	RUPA			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie interferencji bąbli ze snem (SIWS) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	33	-1,12	0,842	31	-0,87	0,842	-0,25 (-0,66; 0,16)	0,2400

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); RUPA - rupatadyna; CET - cetyryzyna; SIWS - skala wpływu bąbli na sen (ang. *Scale for Interference of Wheals with Sleep*).

Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia (SIE) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia

Tab. 193 Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia (SIE) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania BIL vs RUPA (CET).

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

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); SIE - skala intensywności rumienia (ang. *Scale for Intensity of Erythema*)

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

Tab. 194 Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia (SIE) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania RUPA vs CET [Dakhale 2014].

Punkt końcowy	RUPA			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia (SIE) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	33	-1,18	1,2	31	-0,58	1,2	-0,60 (-1,19; -0,01)	**0,0500**

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); RUPA - rupatadyna; CET - cetyryzyna; SIE - skala intensywności rumienia (ang. *Scale for Intensity of Erythema*)

Zmiana w zakresie skali stopnia zajęcia obszaru skóry (SESI) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia

Tab. 195 Zmiana w zakresie skali stopnia zajęcia obszaru skóry (SESI) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania BIL vs RUPA (CET).

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Zmiana w zakresie skali stopnia zajęcia obszaru skóry (SESI) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	BIL vs CET	Sinha 2023 B	-0,18 (-0,47; 0,11)	0,02 (-0,58; 0,62)
	RUPA vs CET	Dakhale 2014	-0,20 (-0,73; 0,33)	

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); SESI – skala stopnia zajęcia obszaru skóry (ang. *Scale for Extent of Skin Area Involvement*)

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

Tab. 196 Zmiana w zakresie skali stopnia zajęcia obszaru skóry (SESI) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania RUPA vs CET [Dakhale 2014].

Punkt końcowy	RUPA			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie skali stopnia zajęcia obszaru skóry (SESI) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	33	-1,30	1,075	31	-1,10	1,075	-0,20 (-0,73; 0,33)	0,4600

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); RUPA - rupatadyna; CET - cetyryzyna; SESI - skala stopnia zajęcia obszaru skóry (ang. *Scale for Extent of Skin Area Involvement*)

Bezpieczeństwo

Zmiana w zakresie sedacji w skali VAS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia

Tab. 197 Zmiana w zakresie sedacji w skali VAS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania BIL vs RUPA (CET).

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Zmiana w zakresie sedacji w skali VAS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	BIL vs CET	Sinha 2023 B	-4,41 (-6,72; -2,10)	-2,35 (-5,15; 0,45)
	RUPA vs CET	Dakhale 2014	-2,06 (-3,64; -0,48)	

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analog Scale*)

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

Tab. 198 Zmiana w zakresie sedacji w skali VAS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania RUPA vs CET [Dakhale 2014].

Punkt końcowy	RUPA			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie sedacji w skali VAS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia [mm]	33	0,58	2,65	31	2,64	3,69	-2,06 (-3,64; -0,48)	**0,0132**

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); RUPA - rupatadyna; CET - cetyryzyna; VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analog Scale*)

Zdarzenia niepożądane

Tab. 199 Zdarzenia niepożądane po 6. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs RUPA (CET).

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	OR (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	BIL vs CET	Sinha 2023 B	0,20 (0,06; 0,70)	0,47 (0,09; 2,44)
	RUPA vs CET	Dakhale 2014	0,43 (0,14; 1,29)	

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

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

Tab. 200 Zdarzenia niepożądane po 6. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania RUPA vs CET [Dakhale 2014].

Zdarzenie niepożądane	RUPA n/N (%)	CET n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	7/33 (21,2%)	12/31 (38,7%)	0,43 (0,14; 1,29)	0,1301	-0,17 (-0,40; 0,05)	0,121	-

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

Sedacja

Tab. 201 Sedacja po 6. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs RUPA (CET).

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	OR (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Sedacja	BIL vs CET	Sinha 2023 B	0,19 (0,04; 0,99)	0,48 (0,06; 3,74)
	RUPA vs CET	Dakhale 2014	0,40 (0,11; 1,48)	

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

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

Tab. 202 Sedacja po 6. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania RUPA vs CET [Dakhale 2014].

Zdarzenie niepożądane	RUPA n/N (%)	CET n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Sedacja	4/33 (12,1%)	8/31 (25,8%)	0,40 (0,11; 1,48)	0,1693	-0,14 (-0,33; 0,05)	0,158	-

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

BIL vs DESLO

Skuteczność

Zmiana w zakresie nasilenia świądu od wartości wyjściowej do 4. tygodnia

Tab. 203 Zmiana w zakresie nasilenia świądu od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - wyniki dla porównania BIL vs DESLO (PLB).

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Zmiana w zakresie nasilenia świądu od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	BIL vs PLB	Zuberbier 2010	-0,47 (-0,63; -0,31)	0,01 (-0,78; 0,80)
	DESLO vs PLB	Nettis 2004, Monroe 2003	-0,48 (-1,25; 0,30)	

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

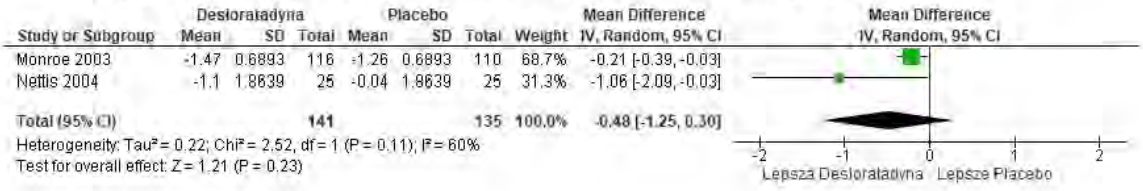
* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan

Tab. 204 Zmiana w zakresie nasilenia świądu od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - wyniki dla porównania DESLO vs PLB.

Badanie	Interwencja			Komparator			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Nettis 2004	25	-1,10	1,86	25	-0,04	1,86	-1,06 (-2,09; -0,03)	**0,0500**
Monroe 2003	116	-1,47	0,69	110	-1,26	0,69	-0,21 (-0,39; -0,03)	**0,0230**
Metaanaliza							-0,48 (-1,25; 0,30)	0,227

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

Rys. 31 Zmiana w zakresie nasilenia świądu od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - wyniki dla porównania DESLO vs PLB - statystyka MD.



Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 4. tygodnia

Tab. 205 Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - wyniki dla porównania BIL vs DESLO (PLB).

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

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

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

Tab. 206 Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - wyniki dla porównania DESLO vs PLB [Nettis 2004].

Punkt końcowy	DESLO			PLB			MD/WMD (95% CI)	Wartość P
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	25	-1,20	1,758	25	-0,20	1,758	-1,00 (-1,97; -0,03)	**0,0500**

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); DESLO - desloratadyna; PLB - placebo

Bezpieczeństwo

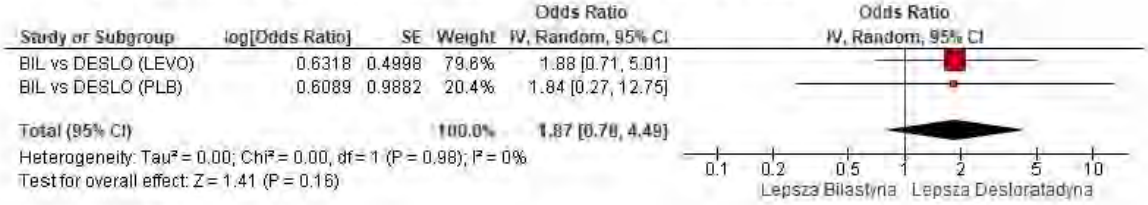
Senność

Tab. 207 Senność po 4. tygodniach leczenia - BIL vs DESLO.

Porównanie	log(OR)	SE	OR (95% CI)
BIL vs DESLO (LEVO)	0,6318	0,4998	1,88 (0,71; 5,01)
BIL vs DESLO (PLB)	0,6089	0,9882	1,84 (0,27; 12,75)
Metaanaliza			1,87 (0,78; 4,49)

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*).

Rys. 32 Senność po 4. tygodniach leczenia - BIL vs DESLO - statystyka OR.



Tab. 208 Senność po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs DESLO (LEVO).

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	OR lub RR (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Senność	BIL vs LEVO	Chen 2024, Zuberbier 2010	0,79 (0,38; 1,64)	1,88 (0,71; 5,01)
	DESLO vs LEVO	NCT00264303	0,42 (0,22; 0,81)	

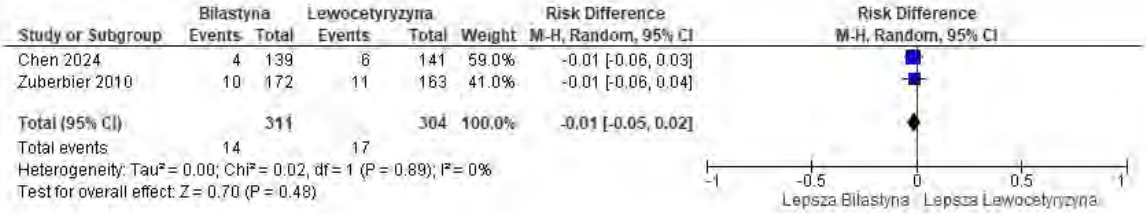
OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RR - współczynnik ryzyka (ang. risk ratio);
* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan

Tab. 209 Senność po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs LEVO.

Badanie	BIL n/N (%)	LEVO n/N (%)	OR		RD	
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P
Chen 2024	4/139 (2,9%)	6/141 (4,3%)	0,67 (0,18; 2,42)	0,5371	-0,01 (-0,06; 0,03)	0,534
Zuberbier 2010	10/173 (5,8%)	11/165 (6,7%)	0,86 (0,35; 2,08)	0,7360	-0,01 (-0,06; 0,04)	0,736
Metaanaliza			0,79 (0,38; 1,64)	0,5304	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,488

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); BIL - bilastyna; LEVO - lewocetyryzyna.

Rys. 33 Senność po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs LEVO - statystyka RD.



Tab. 210 Senność po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania DESLO vs LEVO [NCT00264303].

Badanie	DESLO n/N (%)	LEVO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
NCT00264303	14/448 (3,1%)	31/438 (7,1%)	0,42 (0,22; 0,81)	**0,0091**	-0,04 (-0,07; -0,01)	**0,007**	25,30 NNTH (14,61; 94,29) NNTH

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); DESLO - desloratadyna; LEVO - lewocetyryzyna.

Tab. 211 Senność po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs DESLO (PLB).

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	OR lub RR (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Senność	BIL vs PLB	Zuberbier 2010	1,82 (0,65; 5,12)	1,84 (0,27; 12,75)
	DESLO vs PLB	NCT01916967	0,99 (0,19; 5,04)	

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	OR lub RR (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RR - współczynnik ryzyka (ang. risk ratio);

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

Tab. 212 Senność po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs DESLO (PLB).

Badanie	DESLO n/N (%)	PLB n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
NCT01916967	3/80 (3,8%)	3/79 (3,8%)	0,99 (0,19; 5,04)	0,9875	0,00 (-0,06; 0,06)	0,987	-

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); DESLO - desloratadyna; PLB - placebo.

Zdarzenia niepożądane

Tab. 213 Zdarzenia niepożądane po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs DESLO (PLB).

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	OR (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	BIL vs PLB	Zuberbier 2010	1,31 (0,84; 2,04)	0,78 (0,33; 1,82)
	DESLO vs PLB	NCT01916967	1,69 (0,81; 3,49)	

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

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

Tab. 214 Zdarzenia niepożądane po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania DESLO vs PLB [NCT01916967].

Badanie	DESLO n/N (%)	PLB n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
NCT01916967	24/80 (30,0%)	16/79 (20,3%)	1,69 (0,81; 3,49)	0,1588	0,10 (-0,04; 0,23)	0,154	-

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); DESLO - desloratadyna; PLB - placebo.

Ból głowy

Tab. 215 Ból głowy po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs DESLO (LEVO).

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	OR (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Ból głowy	BIL vs LEVO	Zuberbier 2010	0,86 (0,47; 1,57)	0,62 (0,29; 1,33)
	DESLO vs LEVO	NCT00264303	1,38 (0,87; 2,18)	

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	OR (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie

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

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

Tab. 216 Ból głowy po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania DESLO vs LEVO [NCT00264303].

Badanie	DESLO n/N (%)	LEVO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
NCT00264303	48/448 (10,7%)	35/438 (8,0%)	1,38 (0,87; 2,18)	0,1656	0,03 (-0,01; 0,07)	0,163	-

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); DESLO - desloratadyna; LEVO - lewocetyryzyna.

BIL vs LORA

Skuteczność

Zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia

Tab. 217 Zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - wyniki dla porównania BIL vs LORA (LEVO).

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

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

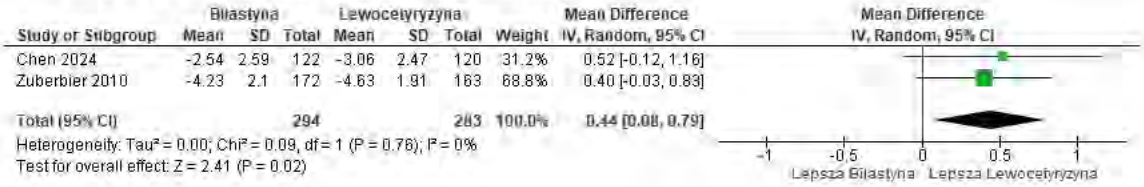
* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan

Tab. 218 Zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - wyniki dla porównania BIL vs LEVO.

Badanie	Interwencja			Komparator			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Chen 2024	122	-2,54	2,59	120	-3,06	2,47	0,52 (-0,12; 1,16)	0,1113
Zuberbier 2010	172	-4,23	2,10	163	-4,63	1,91	0,40 (-0,03; 0,83)	0,0688
Metaanaliza							0,44 (0,08; 0,79)	**0,016**

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

Rys. 34 Zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - wyniki dla porównania BIL vs LEVO - statystyka MD.



Tab. 219 Zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - wyniki dla porównania LORA vs LEVO [Anuradha 2010].

Punkt końcowy	LORA			LEVO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	26	-0,39	0,70	25	-1,08	0,70	0,69 (0,30; 1,08)	**0,0010**

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); LORA - loratadyna; LEVO - lewocetyryzyna

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane

Tab. 220 Zdarzenia niepożądane po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs LORA (LEVO).

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	OR (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	BIL vs LEVO	Zuberbier 2010, Chen 2024	0,90 (0,65; 1,26)	0,51 (0,11; 2,51)
	LORA vs LEVO	Anuradha 2010	1,75 (0,37; 8,24)	

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

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

Tab. 221 Zdarzenia niepożądane po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs LEVO.

Badanie	BIL n/N (%)	LEVO n/N (%)	OR		RD	
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P
Chen 2024	42/139 (30,2%)	48/141 (34,0%)	0,84 (0,51; 1,39)	0,4932	-0,04 (-0,15; 0,07)	0,493
Zuberbier 2010	62/173 (35,8%)	61/165 (37,0%)	0,95 (0,61; 1,48)	0,8289	-0,01 (-0,11; 0,09)	0,829
Metaanaliza			0,90 (0,65; 1,26)	0,5383	-0,02 (-0,10; 0,05)	0,531

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); BIL - bilastyna; LEVO - lewocetyryzyna.

Tab. 222 Zdarzenia niepożądane po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs LEVO - statystyka RD.

Tab. 223 Zdarzenia niepożądane po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania LORA vs LEVO [Anuradha 2010].

Badanie	LORA n/N (%)	LEVO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Anuradha 2010	5/26 (19,2%)	3/25 (12,0%)	1,75 (0,37; 8,24)	0,4813	0,07 (-0,13; 0,27)	0,474	-

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); LORA - loratadyna; LEVO - lewocetyryzyna.

Ból głowy

Tab. 224 Ból głowy po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs LORA (LEVO).

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	OR (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Ból głowy	BIL vs LEVO	Zuberbier 2010	0,86 (0,47; 1,57)	0,29 (0,01; 7,69)
	LORA vs LEVO	Anuradha 2010	3,00 (0,12; 77,17)	

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

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

Tab. 225 Ból głowy po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania LORA vs LEVO [Anuradha 2010].

Badanie	LORA n/N (%)	LEVO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Anuradha 2010	1/26 (3,8%)	0/25 (0,0%)	3,00 (0,12; 77,17)	0,5073	0,04 (-0,06; 0,14)	0,457	-

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); LORA - loratadyna; LEVO - lewocetyryzyna.

Senność

Tab. 226 Senność po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs LORA (LEVO).

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	OR (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Senność	BIL vs LEVO	Zuberbier 2010, Chen 2024	0,79 (0,38; 1,64)	1,30 (0,17; 9,90)
	LORA vs LEVO	Anuradha 2010	0,61 (0,09; 4,01)	

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

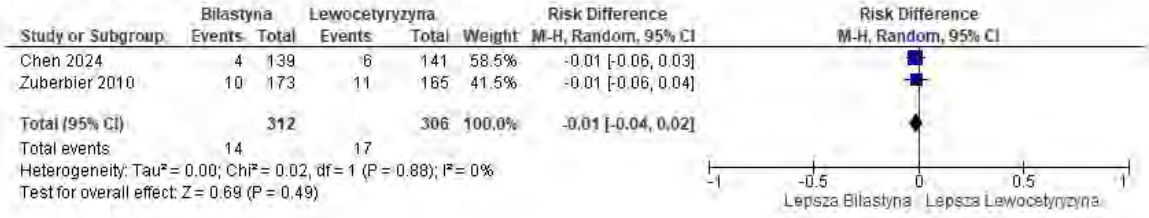
* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan

Tab. 227 Senność po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs LEVO.

Badanie	BIL n/N (%)	LEVO n/N (%)	OR		RD	
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P
Zuberbier 2010	10/173 (5,8%)	11/165 (6,7%)	0,86 (0,35; 2,08)	0,7360	-0,01 (-0,06; 0,04)	0,736
Chen 2024	4/139 (2,9%)	6/141 (4,3%)	0,67 (0,18; 2,42)	0,5371	-0,01 (-0,06; 0,03)	0,534
Metaanaliza			0,79 (0,38; 1,64)	0,5304	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,4882

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); BIL - bilastyna; LEVO - lewocetyryzyna.

Tab. 228 Senność po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs LEVO - statystyka RD.



Tab. 229 Senność po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania LORA vs LEVO [Anuradha 2010].

Badanie	LORA n/N (%)	LEVO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Anuradha 2010	2/26 (7,7%)	3/25 (12,0%)	0,61 (0,09; 4,01)	0,6077	-0,04 (-0,21; 0,12)	0,605	-

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); LORA - loratadyna; LEVO – lewocetyryzyna.

Aneks 16. Skale wykorzystywane w analizie

Skala VAS

Analogowa, wizualna skala oceny jakiejś zmiennej subiektywnej cechy lub postawy, która może przybierać wartości w sposób ciągły (nieskokowy) i nie daje się precyzyjnie zmierzyć dostępnymi urządzeniami [Sybilski 2018]. Jest wiarygodnym narzędziem umożliwiającym określenie nasilenia tej zmiennej [MP 2012].

Skala ma postać linijki o długości 10 cm (100mm). Pacjent wskazuje palcem lub suwakiem nasilenie bólu od 0 - zupełny brak bólu do 10 (100) - najsilniejszy wyobrażalny ból. Stosuje się również zmodyfikowane skale zawierające na skrajnych biegunach rysunki twarzy - uśmiechniętej (brak bólu) i wykrzywionej grymasem bólu (najsilniejszy ból) lub opatrzone dodatkowo słownymi określeniami bólu pod osią graficzną (graficzna skala opisowa) [MP 2012].

Rys. 35 Skala VAS [MP 2012].

Aby uzyskać prawidłowe wyniki, należy upewnić się, że chory rozumie, co oznaczają wartości skrajne [MP 2012]. Uważa się, że około 11-25% chorych nie jest w stanie wybrać odpowiedniego dla siebie punktu na linii i uważa skalę za nadmiernie skomplikowaną [Portal Fizjoterapeuty 2020].

Całkowity wynik oceny nasilenia objawów TSS

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

Ocena nasilenia objawów nosowych NSS/TNSS

Objawy nosowe (NSS, ang. nasal symptom score; TNSS, ang. *total nasal symptom score*) tj. zatkanie nosa, wyciek z nosa, kichanie i swędzenie oceniane są korzystając ze 4-punktowej skali od 0 do 3, gdzie:

- 0 = brak objawów,
- 1 = łagodne objawy, pojawiające się sporadycznie, ale nieuciążliwe,
- 2 = umiarkowane objawy, występujące często i dokuczliwe,

- 3 = silne objawy, obecne nieprzerwanie i zakłócające pracę lub sen [Bachert 2009].

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

Ocena nasilenia objawów niezwiązanych z nosem NNSS

Objawy niezwiązane z nosem (NNSS, ang. non-nasal symptom score) tj. swędzenie oczu, pieczenie, zaczerwienienie, uczucie ciała obcego w oku, łzawienie oraz świąd uszu i/lub podniebienia oceniane są korzystając ze 4-punktowej skali od 0 do 3, gdzie:

- 0 = brak objawów,
- 1 = łagodne objawy, pojawiające się sporadycznie, ale nieuciążliwe,
- 2 = umiarkowane objawy, występujące często i dokuczliwe,
- 3 = silne objawy, obecne nieprzerwanie i zakłócające pracę lub sen [Bachert 2009].

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

Ogólna ocena kliniczna GCI

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

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

Refleksyjny całkowity wynik 6 symptomów rT6SS

Refleksyjny całkowity wynik 6 symptomów (rT6SS, ang. *reflective total 6-symptom score*) to ocena przez pacjentów nasilenia sześciu objawów - czterech objawów nosowych (wyciek z nosa, świąd nosa, kichanie, zatkanie nosa) oraz dwóch ocznych (zaczerwienienie oczu, łzawienie). Wszystkie objawy były oceniane w 4-punktowej skali od 0 do 3, gdzie:

- 0 = brak objawów,
- 1 = łagodne objawy, pojawiające się sporadycznie, ale nieuciążliwe,
- 2 = umiarkowane objawy, występujące często i dokuczliwe,
- 3 = silne objawy, obecne nieprzerwanie i zakłócające pracę lub sen [Sastre 2012].

Wynik skali stanowi suma punktów z poszczególnych objawów [Sastre 2012].

Skala dotyczy oceny nasilenia objawów w określonym okresie w przeszłości [Sastre 2012].

Natychmiastowy całkowity wynik 6 symptomów iT6SS

Natychmiastowy całkowity wynik 6 symptomów (iT6SS , ang. *instantaneous total 6-symptom score*) to ocena przez pacjentów nasilenia sześciu objawów - czterech objawów nosowych (wyciek z nosa, świąd nosa, kichanie, zatkanie nosa) oraz dwóch ocznych (zaczerwienienie oczu, łzawienie). Wszystkie objawy były oceniane w 4-punktowej skali od 0 do 3, gdzie:

- 0 = brak objawów,
- 1 = łagodne objawy, pojawiające się sporadycznie, ale nieuciążliwe,
- 2 = umiarkowane objawy, występujące często i dokuczliwe,
- 3 = silne objawy, obecne nieprzerwanie i zakłócające pracę lub sen [Sastre 2012].

Wynik skali stanowi suma punktów z poszczególnych objawów [Sastre 2012].

Skala dotyczy oceny nasilenia objawów w konkretnym momencie [Sastre 2012].

Refleksyjny całkowity wynik 4 symptomów nosowych rT4NSS

Refleksyjny całkowity wynik 4 symptomów nosowych (rT4NSS, ang. *reflective total 4-nasal symptom score*) to ocena przez pacjentów nasilenia czterech objawów nosowych (wyciek z nosa, świąd nosa, kichanie, zatkanie nosa). Wszystkie objawy były oceniane w 4-punktowej skali od 0 do 3, gdzie:

- 0 = brak objawów,
- 1 = łagodne objawy, pojawiające się sporadycznie, ale nieuciążliwe,
- 2 = umiarkowane objawy, występujące często i dokuczliwe,
- 3 = silne objawy, obecne nieprzerwanie i zakłócające pracę lub sen [Sastre 2012].

Wynik skali stanowi suma punktów z poszczególnych objawów [Sastre 2012].

Skala dotyczy oceny nasilenia objawów w określonym okresie w przeszłości [Sastre 2012].

Natychmiastowy całkowity wynik 4 symptomów nosowych iT4NSS

Natychmiastowy całkowity wynik 4 symptomów nosowych (iT4NSS, ang. *instantaneous total 4-nasal symptom score*) to ocena przez pacjentów nasilenia sześciu objawów - czterech objawów nosowych (wyciek z nosa, świąd nosa, kichanie, zatkanie nosa) oraz dwóch ocznych (zaczerwienienie oczu, łzawienie). Wszystkie objawy były oceniane w 4-punktowej skali od 0 do 3, gdzie:

- 0 = brak objawów,
- 1 = łagodne objawy, pojawiające się sporadycznie, ale nieuciążliwe,
- 2 = umiarkowane objawy, występujące często i dokuczliwe,

- 3 = silne objawy, obecne nieprzerwanie i zakłócające pracę lub sen [Sastre 2012].

Wynik skali stanowi suma punktów z poszczególnych objawów [Sastre 2012].

Skala dotyczy oceny nasilenia objawów w konkretnym momencie [Sastre 2012].

Refleksyjny całkowity wynik 2 symptomów ocznych rT2OSS

Refleksyjny całkowity wynik 2 symptomów ocznych (rT2OSS, ang. *reflective total 2-ocular symptom score*) to ocena przez pacjentów nasilenia dwóch ocznych (zaczerwienienie oczu, łzawienie). Wszystkie objawy były oceniane w 4-punktowej skali od 0 do 3, gdzie:

- 0 = brak objawów,
- 1 = łagodne objawy, pojawiające się sporadycznie, ale nieuciążliwe,
- 2 = umiarkowane objawy, występujące często i dokuczliwe,
- 3 = silne objawy, obecne nieprzerwanie i zakłócające pracę lub sen [Sastre 2012].

Wynik skali stanowi suma punktów z poszczególnych objawów [Sastre 2012].

Skala dotyczy oceny nasilenia objawów w określonym okresie w przeszłości [Sastre 2012].

Natychmiastowy całkowity wynik 2 symptomów ocznych iT2OSS

Natychmiastowy całkowity wynik 2 symptomów ocznych (iT2OSS, ang. *instantaneous total 2-ocular symptom score*) to ocena przez pacjentów nasilenia dwóch ocznych (zaczerwienienie oczu, łzawienie). Wszystkie objawy były oceniane w 4-punktowej skali od 0 do 3, gdzie:

- 0 = brak objawów,
- 1 = łagodne objawy, pojawiające się sporadycznie, ale nieuciążliwe,
- 2 = umiarkowane objawy, występujące często i dokuczliwe,
- 3 = silne objawy, obecne nieprzerwanie i zakłócające pracę lub sen [Sastre 2012].

Wynik skali stanowi suma punktów z poszczególnych objawów [Sastre 2012].

Skala dotyczy oceny nasilenia objawów w konkretnym momencie [Sastre 2012].

Średni wynik całkowitego nasilenia objawów MTSS

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

Liczba bąbli

Liczba bąbli oceniana jest w 4-punktowej skali:

- 0 = brak bąbli,
- 1 = 1-10 bąbli,
- 2 = 11-20 bąbli,
- 3 = >20 bąbli [Nettis 2004].

Rozmiar bąbli

Do zmierzenia rozmiaru bąbla użyto taśmy mierniczej. Ten parametr uwzględniał największą średnicę największego bąbla na ciele i klasyfikował rozmiar bąbla odpowiednio według 4-punktowej skali:

- 0 = brak zmian,
- 1 = poniżej 1,27 cm,
- 2 = 1,27-2,54 cm,
- 3 = powyżej 2,54 cm [Nettis 2004].

Skala wpływu bąbli na sen SIWS

Skala wpływu bąbli na sen (SIWS, ang. *Scale for Interference of Wheals with Sleep*) jest 4-stopniową skalą, której oceny dokonuje pacjent:

- 0 = brak wpływu,
- 1 = łagodny wpływ,
- 2 = umiarkowany wpływ,
- 3 = silny wpływ [Dakhale 2014].

Skala stopnia zajęcia obszaru skóry SESI

Skala stopnia zajęcia obszaru skóry (SESI, ang. *Scale for Extent of Skin Area Involvement*) obliczana jest przy użyciu „reguły dziewiątek" (stosowanej do obliczania procentu oparzenia) i oceniana w zależności od zaangażowanej powierzchni ciała [Dakhale 2014].

Zgodnie z tzw. regułą dziewiątek ciało dzieli się na pola stanowiące 9% lub 18% całkowitej powierzchni. U osób dorosłych głowa i każda kończyna górna stanowią 9%, natomiast przód tułowia, tył tułowia i każda kończyna dolna stanowią po 18%. Wyjątkiem są okolice krocza, które stanowią 1% [Help4skin].

Skala intensywności rumienia SIE

Skalę intensywności rumienia (SIE, ang. *Scale for Intensity of Erythema*) oceniano na podstawie koloru bąbla; gdy intensywność rumienia różniła się pomiędzy dwoma bąblami, stosowano wyższą skalę [Dakhale 2014].

Nasilenie świądu PS

Nasilenie świądu (PS, ang. *pruritus score*) oceniane jest w 5-punktowej skali:

- 0 = brak,
- 1 = łagodne, niezbyt dokuczliwe,
- 2 = umiarkowane, dokuczliwe,
- 3 = silne, znacznie utrudniające sen/codzienne czynności,
- 4 = bardzo silne, wymagające wizyty u lekarza [Dubertret 2007].

Skala aktywności pokrzywki UAS7

Skala aktywności pokrzywki (UAS7, ang. *Urticaria Activity Score*) to siedmiodniowa ocena aktywności objawów pokrzywki (świąd, bąble), wspomagająca ocenę częstotliwości występowania zmian oraz intensywności objawów [Podder 2020].

Maksymalna punktacja dla skali UAS7 to 42 pkt. Każdego dnia można otrzymać najwyżej łącznie 6 pkt - w obu kategoriach (bąble, świąd) po 3 pkt [Błaszczyk 2018].

Rys. 36 Kwestionariusz UAS7 - polska wersja [Błaszczyk 2018].

Kwestionariusz UAS7

Punktacja	**Liczba bąbli (ostatnie 24h)**	
0	brak	brak
1	łagodne	20 bąbli lub mniej
2	umiarkowane	21-50 bąbli
3	intensywne	powyżej 50 bąbli lub duże/ zlewające się bąble
Punktacja	**Intensywność świądu (ostatnie 24h)**	
0	brak	brak
1	łagodny	obecny, lecz nie denerwujący lub kłopotliwy
2	umiarkowany	kłopotliwy, lecz nie zaburza funkcjonowania w ciągu dnia czy snu
3	intensywny	silny, który jest dostatecznie kłopotliwy, by zaburzać funkcjonowanie w ciągu dnia czy sen
Kolejny dzień tygodnia	**Punktacja – bąble**	**Punktacja – świąd**
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Dermatologiczny Indeks Jakości Życia (DLQI) to miernik jakości życia pacjentów, oceniający wpływ choroby na codzienne funkcjonowanie pacjenta. Został opracowany przez Finleya i Khana, a jego celem jest prostota, a także rutynowe i szybkie użycie. Ocenia on stan chorego z ostatniego tygodnia. Bada zaburzenia funkcjonowania, które zostały spowodowane dermatozą, natomiast nie skupia się na wywoływanych chorobą emocjach [Błaszczyk 2018].

DLQI to samooceniany kwestionariusz, który składa się z 10 pytań pogrupowanych w 6 domen (objawy i odczucia związane z chorobą, aktywność w ciągu dnia, czas wolny, praca i szkoła, relacje z innymi osobami, leczenie). Pacjenci odpowiadają na pytania w 4-punktowej skali (0-3):

- 0 = wcale,
- 1 = trochę,

- 2 = bardzo,
- 3 = bardzo mocno [Podder 2020].

Wyniki wszystkich pytań są sumowane - maksymalny wynik to 30 punktów. Wysoki wynik DLQI oznacza większe pogorszenie jakości życia pacjenta [Podder 2020].

Rys. 37 Kwestionariusz DLQI - polska wersja [Błaszczyk 2018].

Kwestionariusz DLQI - polska wersja

1.	W jakim stopniu odczuwał/a Pan/Pani w ostatnim tygodniu **swędzenie**, **bolesność**, **pieczenie** lub **mrowienie** skóry?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	☐ ☐ ☐ ☐	
2.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia był/a Pan/Pani **zakłopotany/a** lub **zażenowany/a** stanem swojej skóry?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	☐ ☐ ☐ ☐	
3.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne przeszkadzały Panu/Pani w **robieniu zakupów**, **wykonywaniu prac domowych** lub **ogrodniczych?**	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	☐ ☐ ☐ ☐	Nie dotyczy ☐
4.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani **ubiór**?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	☐ ☐ ☐ ☐	Nie dotyczy ☐
5.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani **życie towarzyskie** lub **spędzanie wolnego czasu**?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	☐ ☐ ☐ ☐	Nie dotyczy ☐
6.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne przeszkadzały Panu/Pani w **uprawianiu sportu**?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	☐ ☐ ☐ ☐	Nie dotyczy ☐
7.	Czy w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne uniemożliwiały Panu/Pani pracę lub naukę?	Tak Nie	☐ ☐	Nie dotyczy ☐
	Jeśli odpowiedział Pan/Pani „Nie", to w jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne Pana/Pani utrudniały Panu/Pani pracę zawodową lub naukę?	Bardzo Trochę Wcale	☐ ☐ ☐	
8.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne stanowiły problem w kontakcie z partnerem lub partnerką, przyjaciółmi lub rodziną?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	☐ ☐ ☐ ☐	Nie dotyczy ☐
9.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia stan Pana/Pani skóry utrudniał współżycie seksualne?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	☐ ☐ ☐ ☐	Nie dotyczy ☐
10.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia leczenie dolegliwości skórnych stanowiło dla Pana/Pani problem, taki jak np. utrudnienie utrzymania porządku czy nadmierne zaabsorbowanie czasu?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	☐ ☐ ☐ ☐	Nie dotyczy ☐

Kwestionariusz oceny jakości życia chorych na alergiczny nieżyt nosa RQLQ

RQLQ (ang. *the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*) ocenia wpływ objawów i leczenia na fizyczne, społeczne i emocjonalne samopoczucie pacjenta, w oparciu o siedem domen (ograniczenia aktywności, funkcje emocjonalne, objawy oczne, objawy niezwiązane z katarem siennym, objawy nosowe, problemy praktyczne i problemy ze snem). Pacjenci oceniają każdy element w skali siedmiopunktowej od 0 (tzn. brak kłopotów/ani razu) do 6 (tzn. bardzo kłopotliwe/cały czas), przy czym wysoki wynik wskazuje na niską jakość życia [Bachert 2009].

Kwestionariusz jakości życia u chorych z pokrzywką przewlekłą CU-Q2oL

Kwestionariusz jakości życia u chorych z pokrzywką przewlekłą (ang. *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*) jest narzędziem specyficznym umożliwiającym badanie jakości życia chorych z pokrzywką przewlekłą [Błaszczyk 2018].

Kwestionariusz ten został opracowany w 2005 r. przez Baiardiniego i wsp. Narzędzie to zostało zwalidowane na język polski, a pytania są zrozumiałe i proste. Jest rzetelny, trafny oraz czuły i charakteryzuje się krótkim czasem wypełnienia [Błaszczyk 2018].

Składa się z 23 pytań pogrupowanych w 6 domen (świąd, obrzęki/stan psychiczny, funkcjonowanie, sen, jedzenie/ograniczenia, zażenowanie). Odpowiedzi stopniowane są wg 5-stopniwej skali Likerta [Błaszczyk 2018].

Maksymalna liczba punktów możliwa do osiągnięcia w CU-Q2oL to: I (świąd) - 10 pkt, II (obrzęk/stan psychiczny) - 25 pkt, III (funkcjonowanie) - 30 pkt, IV (sen) - 20 pkt, V (jedzenie/ograniczenia) - 20 pkt, VI (zażenowanie) - 10 pkt. Następnie punkty są przeliczane na skalę 100-stopniową wg odpowiedniego wzoru [Błaszczyk 2018].

Rys. 38 Kwestionariusz CU-Q2oL - polska wersja [Błaszczyk 2018].

Kwestionariusz CU-Q2oL – polska wersja

W jakim stopniu dokuczały Pani następujące objawy?

1. Swędzenie
   Wcale. Trochę. Umiarkowanie. Mocno. Bardzo mocno.
2. Bąble
   Wcale. Trochę. Umiarkowanie. Mocno. Bardzo mocno.
3. Opuchnięcie oczu
   Wcale. Trochę. Umiarkowanie. Mocno. Bardzo mocno.
4. Opuchnięcie ust
   Wcale. Trochę. Umiarkowanie. Mocno. Bardzo mocno.

Proszę wskazać, czy pokrzywka w ciągu ostatnich 15 dni ograniczała Panią/Pana w następujących czynnościach życia codziennego.

1. Praca
   Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
2. Aktywność fizyczna
   Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
3. Sen
   Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
4. Czas wolny
   Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
5. Stosunki społeczne
   Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
6. Odżywianie
   Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.

Za pomocą poniższych pytań chcemy zbadać dokładnie trudności i problemy, które mogą być związane z pokrzywką (dotyczy to ostatnich 15 dni).

1. Czy ma Pani/Pan problemy z zasypianiem?
   Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
2. Czy budzi się Pani/Pan w ciągu nocy?
   Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
3. Czy w ciągu dnia jest Pani/Pan zmęczona/y, ponieważ w ciągu nocy Pani/Pan nie wypoczywa?
   Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
4. Czy ma Pani/Pan problemy z koncentracją?
   Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
5. Czy jest Pani/Pan podenerwowana/y?
   Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
6. Czy czuje Pani/Pan pogorszenie nastroju?
   Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
7. Czy musiała Pani/Pan ograniczyć rodzaj spożywanych pokarmów?
   Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
8. Czy wprawiają Panią/Pana w zakłopotanie zmiany, które z powodu pokrzywki pojawiają się na ciele?
   Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
9. Czy czuje się Pani/Pan zakłopotana/y w miejscach publicznych?
   Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
10. Czy ma Pani/Pan problemy z używaniem kosmetyków (np. perfum, kremów, płynów do kąpieli, kosmetyków do makijażu)?
    Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
11. Czy musiała Pani/Pan ograniczać rodzaj używanych ubrań?
    Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
12. Czy zmniejszyła się Pani/Pana aktywność sportowa z powodu pokrzywki
    Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
13. Czy przeszkadzają Pani/Panu skutki uboczne lekarstw stosowanych przeciw objawom pokrzywki?
    Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.

Spis rysunków

Rys. 1 Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) — diagram PRISMA. 27

Rys. 2 Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) — diagram PRISMA. 29

Rys. 3 Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) — diagram PRISMA. 31

Rys. 4 Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) — diagram PRISMA. 33

Rys. 5 Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) — diagram PRISMA. 35

Rys. 6. Procentowe podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych domenach - alergiczne zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek. 56

Rys. 7. Podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych RCT dla poszczególnych ocenianych punktów końcowych - alergiczne zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek. 57

Rys. 8. Procentowe podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych domenach - pokrzywka. 58

Rys. 9. Podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych RCT dla TSS/MTSS oraz liczby bąbli - pokrzywka. 59

Rys. 10. Podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych RCT dla intensywność rumienia, nasilenie świądu oraz sedacja/senność - pokrzywka. 59

Rys. 11. Podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych RCT dla AE - pokrzywka. 60

Rys. 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane. 186

Rys. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane — procentowo. 187

Rys. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane — TSS/MTSS oraz liczba bąbli. 188

Rys. 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane — intensywność rumienia, nasilenie świądu oraz sedacja/senność. 188

Rys. 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane — AE. 189

Rys. 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane — procentowo. 189

Rys. 18 Zmiana w zakresie bezwzględnego poziomu eozynofilii (AEC) od wartości wyjściowej do 14. dnia - statystyka MD. 209

Rys. 19 Zmiana w zakresie TNSS od wartości wyjściowej do 14. dnia - statystyka MD. 209

Rys. 20 Zmiana w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - BIL vs LEVO, statystyka MD. 215

Rys. 21 Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - BIL vs LEVO, statystyka MD. 216

Rys. 22 Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez pacjenta (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - BIL vs LEVO, statystyka MD. 216
Rys. 23 Zmiana w zakresie dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS) od wartości wyjściowej do 2. tygodnia - BIL vs LEVO, statystyka MD. 216
Rys. 24 Zmiana w zakresie dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - BIL vs LEVO, statystyka MD. 216
Rys. 25 Zmiana w zakresie *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - BIL vs LEVO, statystyka MD. 217
Rys. 26 Wpływ leczenia na zaburzenia snu - brak - BIL vs LEVO, statystyka RD.**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
Rys. 27 Wpływ leczenia na zaburzenia snu - w pewnym stopniu - BIL vs LEVO, statystyka RD. 217
Rys. 28 Wpływ leczenia na zaburzenia snu - umiarkowany - BIL vs LEVO, statystyka RD. . 218
Rys. 29 Wpływ leczenia na zaburzenia snu - duży - BIL vs LEVO, statystyka RD. 218
Rys. 30 Wpływ leczenia na zaburzenia snu - bardzo duży - BIL vs LEVO, statystyka RD. ... 218
Rys. 31 Zmiana w zakresie nasilenia świądu od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - wyniki dla porównania DESLO vs PLB - statystyka MD. 235
Rys. 32 Senność po 4. tygodniach leczenia - BIL vs DESLO - statystyka OR..... 236
Rys. 33 Senność po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs LEVO - statystyka RD. 237
Rys. 34 Zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - wyniki dla porównania BIL vs LEVO - statystyka MD. 240
Rys. 35 Skala VAS [MP 2012]. 243
Rys. 36 Kwestionariusz UAS7 - polska wersja [Błaszczyk 2018]. 249
Rys. 37 Kwestionariusz DLQI - polska wersja [Błaszczyk 2018]. 251
Rys. 38 Kwestionariusz CU-Q2oL - polska wersja [Błaszczyk 2018]. 253

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek. 15

Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS - pokrzywka. 15

Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek. 18

Tab. 4. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek. 18

Tab. 5. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek. 19

Tab. 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym - pokrzywka. 19

Tab. 7. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym - pokrzywka. 20

Tab. 8. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym - pokrzywka. 21

Tab. 9. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy (alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek). 36

Tab. 10. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy (pokrzywka). 40

Tab. 11. Opracowania wtórne - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek. 50

Tab. 12. Opracowania wtórne - pokrzywka. 53

Tab. 13. Całkowity wynik oceny nasilenia objawów (TSS) - BIL vs DESLO. 61

Tab. 14. Ocena nasilenia objawów nosowych (NSS) - BIL vs DESLO. 61

Tab. 15. Ocena nasilenia objawów niezwiązanych z nosem (NNSS) - BIL vs DESLO. 62

Tab. 16. Globalne wrażenie kliniczne badacza (GCI) - BIL vs DESLO. 62

Tab. 17. Zmiana w zakresie TNSS od wartości wyjściowej do 14. dnia - BIL vs LEVO. 63

Tab. 18. Zmiana w zakresie bezwzględnego poziomu eozynofilii (AEC) od wartości wyjściowej do 14. dnia - BIL vs LEVO. 64

Tab. 19 Zmiana w zakresie poziomu IgE w surowicy od wartości wyjściowej do 14. dnia - BIL vs LEVO. 64

Tab. 20. Zmiana w zakresie TNSS od wartości wyjściowej do 14. dnia - BIL vs RUPA. 65

Tab. 21. Zmiana w zakresie bezwzględnego poziomu eozynofilii (AEC) od wartości wyjściowej do 14. dnia - BIL vs RUPA. 65

Tab. 22. Całkowity wynik oceny nasilenia objawów (TSS) - BIL vs CET. 65

Tab. 23. Ocena nasilenia objawów nosowych (NSS) - BIL vs CET. 66

Tab. 24. Ocena nasilenia objawów niezwiązanych z nosem (NNSS) - BIL vs CET. 66

Tab. 25. Globalne wrażenie kliniczne badacza (CGI) - BIL vs CET. 67

Tab. 26. Zmiana procentowa w wynikach poszczególnych objawów od wartości wyjściowej do 7. i 14. dnia - BIL vs CET. 67

Tab. 27Wyniki objawów refleksyjnych i natychmiastowych u pacjentów leczonych przez 28 dni - BIL vs CET. 68

Tab. 28. Zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - BIL vs LEVO. 69

Tab. 29 Zmiana w zakresie poszczególnych domen TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - BIL vs LEVO [Chen 2024] 69

Tab. 30 Całkowity wynik oceny nasilenia objawów (TSS) - BIL vs LEVO [Zuberbier 2010]. .. 70

Tab. 31 Zmiana w zakresie UCS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - BIL vs LEVO. 72

Tab. 32 Globalne wrażenie kliniczne badacza (CGI) - BIL vs LEVO 72

Tab. 33. Zmiana w zakresie UAS (skala VAS) od wartości wyjściowej do 2., 4. i 6. tygodnia - BIL vs LEVO. 73

Tab. 34. Zmiana w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - BIL vs CET. 73

Tab. 35. Zmiana w zakresie skali liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - BIL vs CET. 73

Tab. 36. Zmiana w zakresie skali rozmiaru bąbla od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - BIL vs CET. 74

Tab. 37. Zmiana w zakresie interferencji bąbli ze snem (SIWS) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - BIL vs CET. 74

Tab. 38. Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia (SIE) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - BIL vs CET. 75

Tab. 39. Zmiana w zakresie skali stopnia zajęcia obszaru skóry (SESI) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - BIL vs CET. 75

Tab. 40 Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego całkowitego wyniku oceny nasilenia objawów (TSS) w 4. tygodniu - BIL vs LORA. 76

Tab. 41 Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego nasilenia świądu w 4. tygodniu - BIL vs DESLO. 76

Tab. 42 Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego liczby bąbli w 4. tygodniu - BIL vs DESLO. 77

Tab. 43 Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego średniego całkowitego wyniku oceny nasilenia objawów w 6. tygodniu - BIL vs RUPA. 78

Tab. 44 Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego liczby bąbli w 6. tygodniu - BIL vs RUPA. 78

Tab. 45 Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego rozmiaru bąbli w 6. tygodniu - BIL vs RUPA. 79

Tab. 46 Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego interferencji bąbli ze snem (SIWS) w 6. tygodniu - BIL vs RUPA. 79

Tab. 47 Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego skali intensywności rumienia (SIE) w 6. tygodniu - BIL vs RUPA. 80

Tab. 48 Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego skali stopnia zajęcia obszaru skóry (SESI) w 6. tygodniu - BIL vs RUPA. 80

Tab. 49Zmiana w zakresie jakości życia dla poszczególnych domen w kwestionariuszu RQLQ od wartości wyjściowej do 14. dnia - BIL vs DESLO. 81

Tab. 50. Zmiana procentowa ogólnego dyskomfortu związanego z nieżytem nosa (skala VAS) od wartości wyjściowej do 14. dnia - BIL vs CET. 82

Tab. 51Zmiana w zakresie jakości życia dla poszczególnych domen w kwestionariuszu RQLQ od wartości wyjściowej do 10. dnia - BIL vs LORA. 82

Tab. 52Zmiana zakresie *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - BIL vs LEVO. 83

Tab. 53. Wpływ leczenia na zaburzenia snu w 4. tygodniu leczenia - BIL vs LEVO. 84

Tab. 54. Wpływ leczenia na zaburzenia snu w 2. tygodniu leczenia - BIL vs LEVO [Chen 2024]. 85

Tab. 55 Zmiana w zakresie dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS) od wartości wyjściowej do 2. i 4. tygodnia - BIL vs LEVO. 85

Tab. 56. Zmiana w zakresie jakości życia według kwestionariusza CU-Q2oL od wartości wyjściowej do 2. tygodnia - BIL vs LEVO..... 86

Tab. 57. Zdarzenia niepożądane w 2. tygodniu leczenia - Bachert 2009, BIL vs DESLO. 87

Tab. 58 Zdarzenia niepożądane w 2. tygodniu leczenia - Kuna 2009, BIL vs CET. 88

Tab.59 Zdarzenia niepożądane w 4. tygodniu leczenia - Sastre 2012, BIL vs CET. 89

Tab. 60. Średnia wartość w zakresie senności związanej z pokrzywką (skala VAS) w 2. tygodniu leczenia - BIL vs LEVO. 89

Tab. 61. Zdarzenia niepożądane w 4. tygodniu leczenia - **Chen 2024 i Zuberbier 2010, BIL vs LEVO.** 90

Tab. 62 Zdarzenia niepożądane w 4. tygodniu leczenia - Chen 2024, BIL vs LEVO. 91

Tab. 63. Zdarzenia niepożądane w 4. tygodniu leczenia - Zuberbier 2010, BIL vs LEVO. 92

Tab. 64. Zdarzenia niepożądane w 6. tygodniu leczenia - Podder 2009, BIL vs LEVO..... 92

Tab. 65. Zdarzenia niepożądane w 24. tygodniu leczenia - Rajendran 2024, BIL vs LEVO. 93

Tab. 66. Zdarzenia niepożądane w 6. tygodniu leczenia - Sinha 2023 B, BIL vs CET. ... 94

Tab. 67. Zmiana w zakresie sedacji w skali VAS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - Sinha 2023 B, BIL vs CET. 94

Tab. 68 Profil bezpieczeństwa BIL vs LORA w 4. tygodniu leczenia - wynik porównania pośredniego, statystyka OR. 95

Tab. 69 Profil bezpieczeństwa BIL vs DESLO w 4. tygodniu leczenia - wynik porównania pośredniego, statystyka OR. 95

Tab. 70 Profil bezpieczeństwa BIL vs DESLO w 4. tygodniu leczenia - wynik porównania pośredniego metodą wariancji odwrotnej (ang. *generic-inverse variance*), statystyka OR. 96

Tab. 71 Profil bezpieczeństwa BIL vs RUPA w 6. tygodniu leczenia - wynik porównania pośredniego, statystyka OR. 96

Tab. 72 Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego sedacji w skali VAS w 6. tygodniu - BIL vs CET. 97
Tab. 73. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków - Bellix (dane na dzień 14.11.2024) [*adrreports.eu*]. 98
Tab. 74. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków - preparat Bellix (dane na dzień 14.11.2024) [*vigiaccess.org*]. 99
Tab. 75. Charakterystyka i wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej. 103
Tab. 76. Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) - bilastyna vs desloratadyna. 108
Tab. 77. Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) - bilastyna vs cetyryzyna. 108
Tab. 78. Zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS) - bilastyna vs desloratadyna. 109
Tab. 79. Zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS) - bilastyna vs lewocetyryzyna. 109
Tab. 80. Zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS) - bilastyna vs rupatadyna. .. 109
Tab. 81. Zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS) - bilastyna vs cetyryzyna. ... 109
Tab. 82. Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) - bilastyna vs lewocetyryzyna. 110
Tab. 83. Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) - bilastyna vs cetyryzyna. 110
Tab. 84. Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) - bilastyna vs loratadyna. 111
Tab. 85. Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) - bilastyna vs rupatadyna. 111
Tab. 86. Zmiana w zakresie skali liczby bąbli - bilastyna vs cetyryzyna. 111
Tab. 87. Zmiana w zakresie skali liczby bąbli - bilastyna vs desloratadyna. 111
Tab. 88. Zmiana w zakresie skali liczby bąbli - bilastyna vs rupatadyna. 112
Tab. 89. Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia - bilastyna vs cetyryzyna. .. 112
Tab. 90. Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia - bilastyna vs rupatadyna. . 112
Tab. 91. Zmiana w zakresie nasilenia świądu - bilastyna vs desloratadyna. 113
Tab. 92. Zdarzenia niepożądane - bilastyna vs desloratadyna. 113
Tab. 93. Zdarzenia niepożądane - bilastyna vs cetyryzyna. 114
Tab. 94. Zdarzenia niepożądane - bilastyna vs lewocetyryzyna. 114
Tab. 95. Zdarzenia niepożądane - bilastyna vs lewocetyryzyna. 115
Tab. 96. Zdarzenia niepożądane - bilastyna vs cetyryzyna. 115
Tab. 97. Zdarzenia niepożądane - bilastyna vs loratadyna. 115
Tab. 98. Zdarzenia niepożądane - bilastyna vs desloratadyna. 115
Tab. 99. Zdarzenia niepożądane - bilastyna vs rupatadyna. 116

Tab. 100. Ocena siły dowodów w skali GRADE (alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek). 121
Tab. 101. Ocena siły dowodów w skali GRADE (pokrzywka). 125
Tab. 102. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Medline (PubMed), 10.10.2024. 131
Tab. 103. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane Library, 10.10.2024. 132
Tab. 104. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase, 10.10.2024. 133
Tab. 105. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 25.09.2024. 134
Tab. 106. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 25.09.2024. 134
Tab. 107. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 25.09.2024. 134
Tab. 108. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne. 136
Tab. 109. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne. 136
Tab. 110. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne. 137
Tab. 111. Prace włączone do przeglądu - badania efektywności praktycznej. 138
Tab. 112. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne. 138
Tab. 113. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne. 139
Tab. 114. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej. 141
Tab. 115. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne. 141
Tab. 116. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne. 142
Tab. 117. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej. 148
Tab. 118. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne. 149
Tab. 119. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie *ClinicalTrials.gov*. 151
Tab. 120. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie *clinicaltrialsregister.eu*. 152
Tab. 121. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie *ClinicalTrials.gov*. 153
Tab. 122. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie *clinicaltrialsregister.eu*. 154
Tab. 123. Kryteria włączenia i wykluczenia - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek. 155
Tab. 124. Kryteria włączenia i wykluczenia - pokrzywka. 157

Tab. 125. Wyjściowe dane demograficzne - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek. 163
Tab. 126. Wyjściowe dane demograficzne - pokrzywka. 164
Tab. 127. Przyczyny nieukończenia badania (alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek). 166
Tab. 128. Przyczyny nieukończenia badania (pokrzywka). 167
Tab. 129. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek. 170
Tab. 130. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej - pokrzywka. 172
Tab. 131. Metodyka badań (alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek). 181
Tab. 132. Metodyka badań (alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek) c.d. ... 182
Tab. 133. Metodyka badań (pokrzywka). 182
Tab. 134. Metodyka badań (pokrzywka) c.d. 183
Tab. 135. Metodyka badań (pokrzywka) c.d. 184
Tab. 136. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań efektywności praktycznej. 190
Tab. 137. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2 - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek. 191
Tab. 138. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2 - pokrzywka. 196
Tab. 139. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych. 203
Tab. 140. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych. 203
Tab. 141. Wyniki z zakresu oceny skuteczności od wartości wyjściowej do 14. dnia [Bachert 2009]. 207
Tab. 142. Zmiana w zakresie jakości życia dla poszczególnych domen w kwestionariuszu RQLQ od wartości wyjściowej do 14. dnia [Bachert 2009]. 207
Tab. 143. Zdarzenia niepożądane do 14. dnia [Bachert 2009]. 208
Tab. 144. Wyniki z zakresu oceny skuteczności - porównanie BIL vs LEVO, badania Grace 2021 i Vanitha 2021. 208
Tab. 145. Wyniki z zakresu oceny skuteczności od wartości wyjściowej do 14. dnia [Grace 2021]. 209
Tab. 146. Wyniki z zakresu oceny skuteczności od wartości wyjściowej do 14. dnia [Vanitha 2021]. 210
Tab. 147. Wyniki z zakresu oceny skuteczności od wartości wyjściowej do 14. dnia [Grace 2021]. 210
Tab. 148. Wyniki z zakresu oceny skuteczności od wartości wyjściowej do 7. i 14. dnia [Kuna 2009]. 211
Tab. 149. Wyniki z zakresu oceny skuteczności od wartości wyjściowej do 14. dnia [Kuna 2009]. 211
Tab. 150. Wyniki z zakresu jakości życia od wartości wyjściowej do 14. dnia [Kuna 2009]. 212

Tab. 151. Zdarzenia niepożądane do 14. dnia [Kuna 2009]. 213
Tab. 152. Pole pod krzywą (AUC) wyników objawów refleksyjnych i natychmiastowych u pacjentów leczonych przez 28 dni [Sastre 2012]. 213
Tab. 153. Zdarzenia niepożądane do 4. tygodnia [Sastre 2012]. 214
Tab. 154. Zmiana od wartości wyjściowej do 10. dnia w zakresie jakości życia dla poszczególnych domen w kwestionariuszu RQLQ [Locks 2017]. 214
Tab. 155. Wyniki z zakresu skuteczności - BIL vs LEVO. 215
Tab. 156 Wyniki w zakresie jakości życia - BIL vs LEVO. 216
Tab. 157 Wyniki w zakresie bezpieczeństwa - BIL vs LEVO. 218
Tab. 158 Zdarzenia niepożądane - BIL vs LEVO, statystyka RD. 219
Tab. 159 Senność - BIL vs LEVO, statystyka RD. 219
Tab. 160 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - BIL vs LEVO, statystyka RD. 219
Tab. 161. Wyniki z zakresu oceny skuteczności - Chen 2024. 219
Tab. 162 Wyniki z zakresu oceny skuteczności po 4. tygodniach leczenia - Chen 2024 c.d. 220
Tab. 163. Zmiana w zakresie Dermatology Life Quality Index (DLQI) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia [Chen 2024]. 220
Tab. 164. Wpływ leczenia na zaburzenia snu po 4. tygodniach leczenia [Chen 2024]. 221
Tab. 165. Zdarzenia niepożądane po 4. tygodniach leczenia [Chen 2024]. 221
Tab. 166. Wyniki z zakresu skuteczności od wartości wyjściowej do 2., 4. i 6. tygodnia [Podder 2020]. 222
Tab. 167. Wyniki z zakresu jakości życia (skala VAS) od wartości wyjściowej do 2. i 4. tygodnia [Podder 2020]. 222
Tab. 168. Zdarzenia niepożądane po 6. tygodniach leczenia [Podder 2020]. 222
Tab. 169. Wyniki z zakresu jakości życia od wartości wyjściowej do 2. tygodnia [Shah 2022]. 223
Tab. 170. Wyniki z zakresu jakości życia od wartości wyjściowej do 2. tygodnia c.d [Shah 2022]. 223
Tab. 171 Wyniki z zakresu bezpieczeństwa w 2. tygodniu leczenia [Shah 2022]. 223
Tab. 172. Wyniki z zakresu skuteczności od wartości wyjściowej do 2. i 4 tygodnia [Zuberbier 2010]. 224
Tab. 173 Wyniki z zakresu jakości życia od wartości wyjściowej do 2. i 4. tygodnia [Zuberbier 2010]. 225
Tab. 174. Zmiana w zakresie Dermatology Life Quality Index (DLQI) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia [Zuberbier 2010]. 225
Tab. 175. Wpływ leczenia na zaburzenia snu w 14. i 28. dniu badania [Zuberbier 2010]. 226
Tab. 176. Zdarzenia niepożądane po 4. tygodniach leczenia [Zuberbier 2010]. 227
Tab. 177. Zdarzenia niepożądane po 6. miesiącach [Rajendran 2024]. 227
Tab. 178. Wyniki z zakresu oceny skuteczności od wartości wyjściowej do 6. tygodnia [Sinha 2023 B]. 228

Tab. 179. Zdarzenia niepożądane po 6. tygodniach leczenia [Sinha 2023 B]. 228
Tab. 180 . Zmiana w zakresie sedacji w skali VAS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia [Sinha 2023 B]. 229
Tab. 181 Zmiana w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia -wyniki dla porównania BIL vs RUPA (CET). 230
Tab. 182 Zmiana w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania RUPA vs CET [Dakhale 2014]. 230
Tab. 183 Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania BIL vs RUPA (CET). 230
Tab. 184 Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania RUPA vs CET [Dakhale 2014]. 231
Tab. 185 Zmiana w zakresie rozmiaru bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania BIL vs RUPA (CET). 231
Tab. 186 Zmiana w zakresie rozmiaru bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania RUPA vs CET [Dakhale 2014]. 231
Tab. 187 Zmiana w zakresie interferencji bąbli ze snem (SIWS) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania BIL vs RUPA (CET). 231
Tab. 188 Zmiana w zakresie interferencji bąbli ze snem (SIWS) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania RUPA vs CET [Dakhale 2014]. 232
Tab. 189 Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia (SIE) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania BIL vs RUPA (CET). 232
Tab. 190 Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia (SIE) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania RUPA vs CET [Dakhale 2014]. 232
Tab. 191 Zmiana w zakresie skali stopnia zajęcia obszaru skóry (SESI) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania BIL vs RUPA (CET). 232
Tab. 192 Zmiana w zakresie skali stopnia zajęcia obszaru skóry (SESI) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania RUPA vs CET [Dakhale 2014]. 233
Tab. 193 Zmiana w zakresie sedacji w skali VAS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania BIL vs RUPA (CET). 233
Tab. 194 Zmiana w zakresie sedacji w skali VAS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia - wyniki dla porównania RUPA vs CET [Dakhale 2014]. 233
Tab. 195 Zdarzenia niepożądane po 6. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs RUPA (CET). 234
Tab. 196 Zdarzenia niepożądane po 6. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania RUPA vs CET [Dakhale 2014]. 234
Tab. 197 Sedacja po 6. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs RUPA (CET). 234
Tab. 198 Sedacja po 6. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania RUPA vs CET [Dakhale 2014]. 235
Tab. 199 Zmiana w zakresie nasilenia świądu od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - wyniki dla porównania BIL vs DESLO (PLB). 235
Tab. 200 Zmiana w zakresie nasilenia świądu od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - wyniki dla porównania DESLO vs PLB. 235

Tab. 201 Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - wyniki dla porównania BIL vs DESLO (PLB). 236
Tab. 202 Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - wyniki dla porównania DESLO vs PLB [Nettis 2004]. 236
Tab. 203 Senność po 4. tygodniach leczenia - BIL vs DESLO. 236
Tab. 204 Senność po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs DESLO (LEVO). 237
Tab. 205 Senność po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs LEVO. 237
Tab. 206 Senność po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania DESLO vs LEVO [NCT00264303]. 237
Tab. 207 Senność po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs DESLO (PLB). 237
Tab. 208 Senność po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs DESLO (PLB). 238
Tab. 209 Zdarzenia niepożądane po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs DESLO (PLB). 238
Tab. 210 Zdarzenia niepożądane po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania DESLO vs PLB [NCT01916967]. 238
Tab. 211 Ból głowy po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs DESLO (LEVO). 238
Tab. 212 Ból głowy po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania DESLO vs LEVO [NCT00264303]. 239
Tab. 213 Zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - wyniki dla porównania BIL vs LORA (LEVO). 239
Tab. 214 Zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - wyniki dla porównania BIL vs LEVO. 239
Tab. 215 Zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia - wyniki dla porównania LORA vs LEVO [Anuradha 2010]. 240
Tab. 216 Zdarzenia niepożądane po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs LORA (LEVO). 240
Tab. 217 Zdarzenia niepożądane po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs LEVO. 240
Tab. 218 Zdarzenia niepożądane po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs LEVO - statystyka RD. 241
Tab. 219 Zdarzenia niepożądane po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania LORA vs LEVO [Anuradha 2010]. 241
Tab. 220 Ból głowy po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs LORA (LEVO). 241
Tab. 221 Ból głowy po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania LORA vs LEVO [Anuradha 2010]. 241
Tab. 222 Senność po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs LORA (LEVO). 242

Tab. 223 Senność po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs LEVO..... 242
Tab. 224 Senność po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania BIL vs LEVO - statystyka RD. 242
Tab. 225 Senność po 4. tygodniach leczenia - wyniki dla porównania LORA vs LEVO [Anuradha 2010]. 242

Bibliografia

Adrreports	http://www.adrreports.eu [dostęp: 2024.11.14].
Anuradha 2010	Anuradha P, Maiti R, Jyothirmai J, Mujeebuddin O, Anuradha M. Loratadine versus levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: A comparative study of efficacy and safety. Indian J Pharmacol. 2010 Feb;42(1):12-6. doi: 10.4103/0253-7613.62399. PMID: 20606830; PMCID: PMC2885633.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
APD Bellix	Bilastyna (Bellix®) w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024.
Bachert 2009	Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, Gorina MM, van de Heyning P, Loureiro A; Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. Allergy. 2009 Jan;64(1):158-65
Błaszczyk 2018	Błaszczyk A. Pokrzywka przewlekła - aspekty demograficzne i patogenetyczne. Rozprawa na stopień doktorski. Katedra i Klinika Dermatologii UM w Poznaniu. Poznań, 2018 r.
Chen 2024	Chen X, Han X, Cheng B, Li H, Liu L, Geng S, Li L, Li J, Guo Q, Zhang G, Fang H, Zhang J. Efficacy and safety of bilastine vs. levocetirizine for the treatment of chronic idiopathic urticaria: A multicenter, double-blind, double-dummy, phase III, non-inferiority, randomized clinical trial. Chin Med J (Engl). 2024 Jun 20;137(12):1480-1482
Clinicaltrials	http://www.clinicaltrials.gov [dostęp: 2024.10.10].
Clinicaltrialsregister	http://www.clinicaltrialsregister.eu [dostęp: 202 .10.10].
Cochrane Handbook v 6.3	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022.
Dakhale 2014	Dakhale GN, Shinde AT, Mahatme MS, Hiware SK, Mishra DB, Mukhi JI, Salve AM. Clinical effectiveness and safety of cetirizine versus rupatadine in chronic spontaneous urticaria: a randomized, double-blind, 6-week trial. Int J Dermatol. 2014 May;53(5):643-9. doi: 10.1111/ijd.12250. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24320728.
[EAACI 2024]	https://pta.med.pl/wp-content/uploads/2024/08/PJA_Art_54279-10.pdf [dostęp: 2024.11.21]
EMA 2016	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/psusa/psusa-00003163-201603 [dostęp: 2024.11.12]
EMA 2017	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/psusa/psusa-00003163-201703 [dostęp: 2024.11.12]
Grace 2021	Grace, Nagur & Ahmed, Syed & E, Bhuvaneswari & Quadri, Syed & B, Veena & N, Monica & Kumar, Valishetti. (2021). To evaluate efficacy and safety of rupatadine, bilastine, and levocetrizine in allergic rhinitis at teritary care hospital, Telangana. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 140-143
Help4skin	https://www.help4skin.pl/oparzenia/podzial-oparzen-ich-rodzaje-i-charakterystyka#:~:text=Aby%20precyzyjnie%20oceni%C4%87%20wielko%C5%9B%C4%87%20oparzonej,ko%C5%84czyna%20dolna%20stanowi%C4%85%20po%2018%25. [dostęp: 2024.11.18]

Inui 2019	Inui, S. (2019), Effect of bilastine on chronic spontaneous urticaria refractory to other antihistamines. J Cutan Immunol Allergy, 2: 55-56
Kumaran 2024	Kumaran MS, Mehta H, Hemalatha M, Parsad D. Exploring the safety profile of bilastine in chronic spontaneous urticaria: A real-world analysis in the Indian population. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2024 Jul 11:1-3. doi: 10.25259/IJDVL_61_2024. Epub ahead of print. PMID: 39152847.
Kuna 2009	Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, van Cauwenberge P, Agache I, Fouquert L, Roger A, Sologuren A, Valiente R; Bilastine International Working Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. Clin Exp Allergy. 2009 Sep;39(9):1338-47
Locks 2017	Locks RB, Dos Santos K, da Silva J. Quality of life in patients with allergic rhinitis: a clinical trial comparing the use of bilastine versus loratadine. Clin Otolaryngol. 2017 Apr;42(2):218-224
Monroe 2003	Monroe E, Finn A, Patel P, Guerrero R, Ratner P, Bernstein D. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Journal of the American Academy of Dermatology 2003;48(4):535-41. [MEDLINE: 12664016]
MP 2012	https://www.mp.pl/bol/bol/ostry/72858,skale-oceny-bolu [dostęp: 2024.11.18]
NCT00264303	CUTE (Chronic Urticaria Treatment Evaluation); dostęp online: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00264303
NCT01916967	An Efficacy and Safety Study of Desloratadine (MK-4117) in Japanese Participants With Chronic Urticaria (MK-4117-201); dostęp online: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01916967
Nettis 2004	Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clinical & Experimental Allergy 2004;34(9):1401-7. [MEDLINE: 15347373]
Phinyo 2021	Phinyo P, Koompawichit P, Nochaiwong S, Tovanabutra N, Chiewchanvit S, Chuamanochan M. Comparative Efficacy and Acceptability of Licensed Dose Second-Generation Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Network Meta-Analysis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Feb;9(2):956-970.e57
Podder 2020	Podder I, Das A, Ghosh S, Biswas D, Sengupta S, Chowdhury SN. Effectiveness, safety, and tolerability of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A double-blind, parallel group, randomized controlled trial. Dermatol Ther. 2020 Nov;33(6):e13946
Portal Fizjoterapeuty 2020	https://fizjoterapeuty.pl/fizjoterapia/skala-vas.html#:~:text=Stosowanie%20skali%20VAS,-Je%C5%BCeli%20wzd%C5%82u%C5%BC%20przebiegu&text=Podstaw%C4%85%20prawid%C5%82owego%20pomiaru%20jest%20to,t%C4%99%20skal%C4%99%20za%20nadmiernie%20skomplikowan%C4%85. [dostęp: 2024.11.18]
Rajendran 2024	Rajendran R, Shariff VNSA, Chandran V, Kalappan D.(2024).Levocetirizine versus Bilastine as Monotherapy in the Management of Chronic Spontaneous Urticaria: A Randomised Controlled Trial,J Clin of Diagn Res. 18(5), WC01-WC07
Rapiejko 2024	Rapiejko, P. (2024). 13 powodów, dla których warto stosować bilastynę . Alergoprofil, 20(2), 17-22.
Sastre 2012	Sastre J, Mullol J, Valero A, Valiente R; Bilastine Study Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2012 Jan;28(1):121-30
Shah 2020	Shah B, De A, Sarda A, Kochhar AM, Dhoot D, Deshmukh G, Barkate H. Effect of bilastine on chronic spontaneous urticaria refractory to levocetrizine: Real world experience in India. Dermatol Ther. 2021 Jan;34(1):e14557

Shah 2022	Shah B, Dhoot D, Choudhary A, Jangid N, Mistry D, Shah S, Kamat S, Barkate H. A Comparative, Three-Arm, Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effectiveness and Tolerability of Bilastine vs Fexofenadine vs Levocetirizine at the Standard Dose and Bilastine vs Fexofenadine at Higher Than the Standard Dose (Up-Dosing) vs Levocetirizine and Hydroxyzine (in Combination) in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2022 Feb 18;15:261-270
Singh 2022	Singh Randhawa A, Mohd Noor N, Md Daud MK, Abdullah B. Efficacy and Safety of Bilastine in the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Front Pharmacol. 2022 Jan 10;12:731201
Sinha 2023 B	Sinha VV, Kalikar MV, Mukhi JI, Giradkar AB, Sontakke S. Comparative study of efficacy and safety of cetirizine and bilastine in patients of chronic spontaneous urticaria: Open-label, randomized, parallel-group study. Perspect Clin Res. 2023 Oct-Dec;14(4):180-186
Snidvongs 2017	Snidvongs K, Seresirikachorn K, Khattiyawittayakun L, Chitsuthipakorn W. Sedative Effects of Levocetirizine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. Drugs. 2017 Feb;77(2):175-186
Sybilski 2018	Sybilski A. Wizualna skala analogowa - proste narzędzie do codziennego monitorowania leczenia alergicznego nieżytu nosa. Pediatr Med Rodz 2018, 14(3), p. 277-281.
Vanitha 2021	Vanitha M, Sowmini K, Kumari KS, Reddy RN.Efficacy of Oral Bilastine in Comparison with Levocetirizine in Allergic Rhinitis-A Randomised Clinical Study.J Clin of Diagn Res.2021; 15(8):FC01-FC04
VigiAccess	http://www.vigiaccess.org [dostęp: 2024.11.14].
Zuberbier 2010	Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E, Medina I, Wesel F, Uhl P, Antépara I, Jáuregui I, Valiente R; Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Allergy. 2010 Apr;65(4):516-28