

## **ANALIZA KLINICZNA**

### **OMALIZUMAB W TERAPII PRZEWLEKŁEJ POKRZYWKI SPONTANICZNEJ**

Wersja 2.0



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

## SPIS TREŚCI

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>6</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>9</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>14</b>
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>15</b>
2.1. Definicja .....	15
2.2. Epidemiologia.....	16
2.3. Patogeneza .....	19
2.4. Obraz kliniczny.....	20
2.5. Wpływ na jakość życia .....	21
2.6. Diagnostyka .....	21
2.7. Leczenie CSU .....	23
2.1. Charakterystyka skal stosowanych do oceny nasilenia pokrzywki .....	24
<b>3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA W CSU .....</b>	<b>26</b>
3.1. Leczenie nefarmakologiczne.....	26
3.2. Leczenie farmakologiczne .....	27
<b>4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH .....</b>	<b>29</b>
4.1. Status rejestracyjny i refundacyjny terapii.....	29
4.2. Rekomendacje Agencji HTA .....	31
<b>5. KOSZTY TERAPII .....</b>	<b>32</b>
5.1. Dawkowanie .....	32
5.2. Ceny leków.....	32
5.3. Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych .....	33
<b>6. [REDAKOWANE] .....</b>	<b>34</b>
<b>7. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW .....</b>	<b>36</b>
<b>8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW .....</b>	<b>38</b>
8.1. Omalizumab .....	38
8.2. Cyklosporyna .....	40
8.3. Leki refundowane w Polsce w ramach terapii standardowej .....	43
8.3.1. Cetyryzyna .....	43

8.3.2.	Lewocetyryzyna .....	46
8.3.3.	Loratadyna .....	49
8.3.4.	Desloratadyna .....	51
<b>9.</b>	<b>METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>55</b>
9.1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej .....	55
9.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia .....	55
9.2.1.	Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej .....	55
9.2.2.	Kryteria wykluczenia badań z analizy .....	56
9.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych .....	57
9.3.1.	Strategia wyszukiwania .....	57
9.3.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	58
9.3.3.	Selekcja odnalezionych publikacji .....	59
9.3.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych .....	59
9.4.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych .....	60
9.5.	Analiza statystyczna wyników .....	60
9.6.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych .....	61
<b>10.</b>	<b>WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>62</b>
10.1.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznej .....	62
10.2.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej .....	64
10.3.	Analiza homogeniczności .....	70
<b>11.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>71</b>
11.1.	Omalizumab .....	71
11.1.1.	Wpływ terapii na nasilenie objawów pokrzywki .....	71
11.1.2.	Wpływ terapii na nasilenie świądu .....	74
11.1.3.	Wpływ terapii na liczbę i wielkość bąbli pokrzywkowych .....	76
11.1.4.	Konieczność stosowania leczenia doraźnego .....	78
11.1.5.	Występowanie obrzęku naczynioruchowego .....	78
11.1.6.	Jakość życia .....	80
11.1.7.	Utrata z badania .....	81
11.1.8.	Bezpieczeństwo .....	82
11.1.9.	Analiza w podgrupach .....	84
11.2.	Cyklosporyna .....	87
11.2.1.	Wpływ terapii na nasilenie objawów pokrzywki .....	87
11.2.2.	Wpływ terapii na nasilenie świądu .....	89
11.2.3.	Wpływ terapii na liczbę i wielkość bąbli pokrzywkowych .....	89

11.2.4. Konieczność stosowania leczenia doraźnego .....	89
11.2.5. Występowanie obrzęku naczynioruchowego .....	90
11.2.6. Jakość życia .....	90
11.2.7. Utrata z badania .....	90
11.2.8. Bezpieczeństwo .....	91
11.3. Porównanie pośrednie OMA i CsA .....	92
<b>12. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA OMA .....</b>	<b>97</b>
<b>13. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>99</b>
<b>14. WNIOSKI .....</b>	<b>100</b>
<b>15. OPRACOWANIA WTÓRNE .....</b>	<b>102</b>
<b>16. OGRANICZENIA .....</b>	<b>104</b>
<b>17. DYSKUSJA .....</b>	<b>105</b>
<b>18. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŃNIA 2012 ROKU .....</b>	<b>110</b>
<b>19. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>111</b>
<b>20. SPIS TABEL .....</b>	<b>121</b>
<b>21. SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>125</b>
<b>22. ANEKS .....</b>	<b>126</b>
22.1. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach informacji medycznej .....	126
22.2. Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad .....	129
22.3. Charakterystyki badań .....	130
22.3.1. Badania dla OMA .....	130
22.3.2. Badania dla CsA .....	138
22.4. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej .....	142
22.4.1. Porównanie OMA vs PLC – dawka 300 mg OMA .....	142
22.4.2. Porównanie OMA vs PLC – dawka 150 mg OMA .....	180
22.4.3. Porównanie CsA vs PLC .....	198
22.5. Szczegółowe wyniki dla 4 i 8 tygodnia terapii OMA .....	206
22.6. Badania w toku .....	212
22.7. Badania wykluczone .....	216

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AAAI</b>	Amerykańska Akademia Astmy Alergicznej i Immunologii ( <i>American Academy of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> )
<b>AE</b>	Zdarzenie/a niepożądane ( <i>Adverse Event(s)</i> )
<b>AH</b>	Leki przeciwhistaminowe
<b>AH1 /II</b>	Leki przeciwhistaminowe, antagoniści receptora H1 I lub II generacji
<b>AH2</b>	Leki przeciwhistaminowe, antagoniści receptora H2
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BSC</b>	Leczenie standardowe ( <i>Best Standard Care</i> )
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>CIU</b>	Przewlekła pokrzywka idiopatyczna ( <i>Chronic Idiopathic Urticaria</i> )
<b>CsA</b>	Cyklosporyna A
<b>CSU</b>	Przewlekła pokrzywka spontaniczna ( <i>Chronic Spontaneous Urticaria</i> )
<b>CU</b>	Przewlekła pokrzywka ( <i>Chronic Urticaria</i> )
<b>CU-Q2oL</b>	Wskaźnik oceny jakości życia pacjentów z przewlekłą pokrzywką ( <i>Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire</i> )
<b>DLQI</b>	Wskaźnik oceny jakości życia zależny od dolegliwości skórnych ( <i>Dermatology Life Quality Index</i> )
<b>EAACI</b>	Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej ( <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i> )
<b>EDF</b>	Europejskie Forum Dermatologiczne ( <i>European Dermatology Forum</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GA2LEN</b>	Globalna sieć europejska ds. alergii i astmy ( <i>Global Allergy and Asthma European Network</i> )
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>H1</b>	Receptor histaminowy typu 1

<b>H2</b>	Receptor histaminowy typu 2
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IgE</b>	Immunoglobuliny E
<b>ISS</b>	Skala oceny nasilenia świądu ( <i>Itch Severity Score</i> )
<b>IVRS</b>	Interaktywny system odpowiedzi głosowych ( <i>Interactive voice response systems</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention-to-treat analysis</i> )
<b>LTRA</b>	Antagoniści receptora leukotrienowego ( <i>Leukotriene receptor antagonist</i> )
<b>mc.</b>	Masa ciała
<b>MD</b>	Średnia różnica ( <i>Mean Difference</i> )
<b>MHRA</b>	Agencja ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej ( <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified intention to treat analysis</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>NICE</b>	Brytyjska Agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego ( <i>Number needed to harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich ( <i>Number needed to treat</i> )
<b>nRCT</b>	Badanie nierandomizowane ( <i>Non-randomized controlled trial</i> )
<b>OB</b>	Okres obserwacji
<b>OI</b>	Okres interwencji
<b>OMA</b>	Omalizumab
<b>p</b>	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
<b>PLC</b>	Placebo

---

<b>PTA</b>	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
<b>PTD</b>	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
<b>RB</b>	Korzyść względna ( <i>Relative Benefit</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyk ( <i>Risk difference</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane ( <i>Serious adverse event(s)</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>UAS</b>	Skala oceny nasilenia pokrzywki ( <i>Urticaria Activity Score</i> )
<b>UAS7</b>	Tygodniowa skala oceny nasilenia pokrzywki ( <i>Urticaria Activity Score Over 7 Days</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WAO</b>	Światowa Organizacja Alergologiczna ( <i>World Allergy Organization</i> )
<b>VAS</b>	Wizualna skala analogowa ( <i>Visual Analogue Scale</i> )
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnica ( <i>Weighted Mean Difference</i> )



## STRESZCZENIE

### ■ Cel analizy

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu (OMA, preparat Xolair) w dawce 150 mg oraz 300 mg stosowanego w skojarzeniu z terapią standardową (BSC) względem technologii opcjonalnych u pacjentów w wieku przynajmniej 12 lat z ciężką (UAS7  $\geq$ 28, DLQI  $>$ 10) przewlekłą pokrzywką spontaniczną (CSU, ICD-10: L50.1), trwającą przynajmniej 6 mies., u których nie stwierdzono oczekiwanej poprawy kontroli objawów po przynajmniej 4-tygodniowej terapii obejmującej leki przeciwhistaminowe H1 II generacji (w dawce 4-krotnie przekraczającej dawkę standardową) i dodane do nich leki przeciwleukotrienowe lub przeciwhistaminowe H2 oraz u których wystąpiła konieczność włączenia systemowych glikokortykosteroidów (GKS) lub wydłużone okresy stosowania tych leków lub udokumentowana nieskuteczna terapia innymi lekami immunosupresyjnymi. Omalizumab porównano z terapią standardową (BSC) oraz z aktywnym komparatorem – cyklosporyną A (CsA).

### ■ Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań klinicznych bezpośrednio porównujących OMA z wybranymi komparatorami, a także prac oceniających poszczególne opcje ze wspólną grupą referencyjną. Poszukiwano randomizowanych (RCT) prób klinicznych.

### ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 795 pozycji literaturowych (w tym powtarzające się tytuły). Weryfikacji poddano także referencje dostępnych przeglądów systematycznych, strony towarzystw naukowych i rejestry badań w toku. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniało łącznie 6 badań RCT opisanych w 30 publikacjach, w tym 4 RCT dla porównania OMA vs PLC przy ciągłym stosowaniu BSC (m.in. AH1 oraz LTRA), spośród których 2 RCT obejmowały dawki OMA 150 mg i 300 mg, a 2 RCT obejmowały dawkę 300 mg OMA. Nie odnaleziono badań, w których porównywano bezpośrednio OMA z CsA. Zidentyfikowano natomiast 2 RCT, w których dokonano porównania CsA z PLC przy równoczesnym stosowaniu terapii BSC (AH1), potencjalnie umożliwiające porównanie pośrednie OMA i CsA przez wspólną grupę referencyjną PLC.

Populację w badaniach dla OMA stanowili pacjenci z CIU (2 RCT) lub CSU bez zidentyfikowanej przyczyny (2 RCT). Pacjenci byli oporni na terapię lekami przeciwhistaminowymi H1 II generacji (AH1 II), a czas trwania CSU w zależności od badania wynosił średnio 6,1–8,8 roku. Odnalezione badania dla OMA były spójne pod względem metodologii, populacji oraz stosowanych interwencji, w związku z czym uznano za zasadne przeprowadzenie kumulacji ich wyników dla tych samych okresów obserwacji i interwencji. Jakość metodologiczna RCT była wysoka, 2 RCT otrzymały 4/5 pkt. w skali Jadad, a dwa pozostałe 5/5 pkt. w skali Jadad.

Odnalezione badania RCT dla CsA obejmowały chorych z CSU opornych na terapię AH1. Odnalezione badania dla CsA różniły się okresami interwencji i obserwacji, zatem nie dokonano ich kumulacji ilościowej, przedstawiając dane osobno dla każdego z nich. Jedno z badań (Grattan 2000) miało średnią jakość metodologiczną (3/5 pkt. w skali Jadad), podczas gdy drugie miało wysoką jakość metodologiczną i uzyskało 5/5 pkt. w skali Jadad (Vena 2006).

Przeprowadzona analiza homogeniczności w celu oceny możliwości dokonania porównania pośredniego OMA vs CsA wykazała, że jedynie jedno spośród badań dla OMA (MYSTIQUE) mogłoby zostać porównane z 1 badaniem dla CsA (Grattan 2000) ze względu na identyczny 4-tygodniowy okres interwencji. Badanie MYSTIQUE jest jednak badaniem trwającym najkrócej spośród RCT dla OMA (w pozostałych RCT czas trwania terapii wynosił 12–24 tyg.). Ponadto badanie to przeprowadzono na niewielkiej próbie (46 osób) w porównaniu z pozostałymi 3 RCT (łącznie 654 osoby). Analiza homogeniczności wykazała także znaczne różnice pomiędzy badaniami MYSTIQUE oraz Grattan 2000 odnośnie średnich wartości w skali UAS7 w grupie PLC przed randomizacją, jak również po 4 tygodniach. Z ww powodów zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego bez dostosowania, zestawiając opisowo wyniki badań dla porównań OMA vs PLC i CsA vs PLC.

## ■ Wyniki analizy skuteczności

### *Wyniki porównania bezpośredniego OMA 300 mg vs PLC*

W porównaniu bezpośrednim wykazano istotną statystycznie przewagę OMA 300 mg w porównaniu z PLC odnośnie do:

- zmniejszenia nasilenia objawów pokrzywki wyrażonego poprzez:
  - redukcję w skali UAS7 (WMD = -11,38 [-13,36; -9,40] po 12 tyg. terapii),
  - skrócenie czasu do uzyskania minimalnej istotnej poprawy w skali UAS7 (HR = 2,69 [1,86; 3,90] po 12 tyg. terapii),
  - wyższy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (UAS7 = 0) oraz z UAS7 ≤ 6 (odpowiednio RB = 6,21 [3,68; 10,48] oraz RB = 4,07 [2,92; 5,68] po 12 tyg. terapii),
- zmniejszenia nasilenia świądu poprzez:
  - redukcję w skali ISS (WMD = -4,97 [-5,91; -4,02] po 12 tyg. terapii),
  - skrócenie czasu do uzyskania minimalnej istotnej poprawy w skali ISS (HR = 1,99 [1,47; 2,68] / 2,34 [1,63; 3,36] / 2,1 [1,5; 3,0] po 12 tyg. terapii w zależności od badania),
  - wyższy odsetek pacjentów, który uzyskał minimalną istotną poprawę w skali ISS (RB = 1,80 [1,52; 2,12] po 12 tyg. terapii)
- zmniejszenia liczby i wielkości bąbli pokrzywkowych poprzez:
  - redukcję w skali dla liczby bąbli pokrzywkowych (WMD = -6,47 [-7,60; -5,34] po 12 tyg. terapii),
  - redukcję w wielkości skali dla największego bąbla pokrzywkowego (WMD = -6,08 [-7,09; -5,08] po 12 tyg. terapii),
  - niższy odsetek pacjentów z całkowitym brakiem bąbli pokrzywkowych (RB = 5,25 [2,64; 10,45] po 12 tyg. terapii),
- zmniejszenia częstości występowania obrzęku naczynioruchowego poprzez:
  - redukcję w liczbie dni z obrzękiem naczynioruchowym (MD = -0,43 [-0,84; -0,02] po 12 tyg. terapii),
  - niższy odsetek pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (RR = 0,34 [0,19; 0,60] po 12 tyg. terapii),

- poprawy jakości życia chorych poprzez:
  - redukcję w skali DLQI (WMD = -4,30 [-5,56; -3,04] po 12 tyg. terapii),
  - redukcję w skali CU-2QoL (WMD = -12,03 [-16,02; -8,03] po 12 tyg. terapii).

Po zakończeniu terapii różnice pomiędzy OMA 300 mg i PLC uzyskane w trakcie leczenia ulegały zmniejszeniu, a po 12 tyg. i 16 tyg. od zakończenia leczenia nasilenie objawów choroby było podobne w obu grupach.

Analiza w podgrupach wykazała, że skuteczność OMA 300 mg oraz wielkość efektu zdrowotnego uzyskana w badaniach RCT dla populacji ogólnej odpowiada również skuteczności w subpopulacjach wyodrębnionych w zależności od czasu trwania CSU, stopnia nasilenia choroby oraz występowania obrzęku naczynioruchowego.

#### **Wyniki porównania bezpośredniego OMA 150 mg vs PLC**

W porównaniu bezpośrednim wykazano istotną statystycznie przewagę OMA 150 mg w porównaniu z PLC odnośnie:

- zmniejszenia nasilenia objawów pokrzywki wyrażonego poprzez:
  - redukcję w skali UAS7 (WMD = -6,96 [-9,65; -4,26] po 12 tyg. terapii),
  - skrócenie czasu do uzyskania minimalnej istotnej poprawy w skali UAS7 (HR = 1,67 [1,15; 2,44] po 12 tyg. terapii),
  - wyższy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (UAS7 = 0) oraz z UAS7 ≤ 6 (odpowiednio RB = 2,68 [1,39; 5,18] oraz RB = 2,73 [1,81; 4,12] po 12 tyg. terapii),
- zmniejszenia nasilenia świądu poprzez:
  - redukcję w skali ISS (WMD = -3,02 [-4,30; -1,73] po 12 tyg. terapii),
  - skrócenie czasu do uzyskania minimalnej istotnej poprawy w skali ISS (HR = 1,49 [1,04; 2,14]/ 1,6 [1,1; 2,3] po 12 tyg. terapii w zależności od badania),
  - wyższy odsetek pacjentów, który uzyskał minimalną istotną poprawę w skali ISS (RB = 1,48 [1,20; 1,84] po 12 tyg. terapii)
- zmniejszenia liczby i wielkości bąbli pokrzywkowych poprzez:
  - redukcję w skali dla liczby bąbli pokrzywkowych (WMD = -4,00 [-5,51; -2,49] po 12 tyg. terapii),
  - redukcję w wielkości skali dla największego bąbla pokrzywkowego (WMD = -3,41 [-4,75; -2,06] po 12 tyg. terapii),
  - niższy odsetek pacjentów z całkowitym brakiem bąbli pokrzywkowych (RB = 2,29 [1,06; 4,92] po 12 tyg. terapii),
- zmniejszenia częstości występowania obrzęku naczynioruchowego poprzez:
  - niższy odsetek pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (RR = 0,59 [0,37; 0,93] po 12 tyg. terapii),
- poprawy jakości życia chorych poprzez:
  - redukcję w skali DLQI (WMD = -2,04 [-3,60; -0,49] po 12 tyg. terapii).

Przy dłuższym czasie trwania terapii (24 tyg.) oraz po zakończeniu terapii różnice pomiędzy OMA 150 mg i PLC nie były istotne statystycznie, na co potencjalny wpływ mogła mieć wielkość próby badanej – dla 12-tygodniowego okresu interwencji dostępne były dane dla 2-ch badań obejmujących ponad 320 chorych, natomiast dla 24-tygodniowego okresu interwencji dostępne były dane dla 1 badania obejmującego 160 pacjentów.

Analiza w podgrupach wykazała, że skuteczność OMA 150 mg oraz wielkość efektu zdrowotnego uzyskana w badaniach RCT dla populacji ogólnej odpowiada również skuteczności w subpopulacjach wyodrębnionych w zależności od czasu trwania CSU, stopnia nasilenia choroby oraz występowania obrzęku naczynioruchowego.

#### **Wyniki porównania bezpośredniego CsA vs PLC**

W porównaniu bezpośrednim wykazano istotną statystycznie przewagę CsA w porównaniu z PLC odnośnie:

- zmniejszenia nasilenia objawów pokrzywki wyrażonego poprzez:
  - redukcję w skali UAS7 (MD = -10,40 [-17,62; -3,18] po 4 tyg. terapii),
  - redukcję w skali VAS (MD = -2,30 [-4,20; -0,40] po 4 tyg. terapii),
  - poprawę w skali nasilenia objawów pokrzywki (*severity score*, odpowiednio 62,3% vs 23,3% po 8 tyg. terapii),
  - wyższą szansę na uzyskanie poprawy w całkowitej ocenie ustąpienia objawów (OR: 3,9 vs 1,1 po 8 tyg. terapii),
- poprawy jakości życia chorych mierzoną w skali DLQI (odpowiednio 63,9% vs 33,9% po 16 tyg. terapii).

#### **Wyniki porównania pośredniego OMA vs CsA**

Analiza jakościowa wskazuje, że oba preparaty cechują się udowodnioną skutecznością w zakresie redukcji nasilenia objawów CSU, w tym objawów świądu oraz liczby i wielkości bąbli. Niemniej jednak dane dla OMA posiadają zdecydowanie większą wiarygodność, gdyż pochodzą z badań przeprowadzonych na większej liczbie próbie, w nieco dłuższym horyzoncie czasowym (do 24 tygodni), a efekty zdrowotne oceniano za pomocą powszechnie stosowanych i wystandaryzowanych narzędzi (skal), podczas gdy efektywność kliniczną CsA testowano tylko w dwóch badaniach obejmujących zdecydowanie mniejszą liczbę pacjentów, w krótszym okresie leczenia (do 16 tygodni), a wystandaryzowane skale oceny nasilenia objawów zastosowano tylko w jednym badaniu dotyczącym 4-tygodniowego okresu leczenia.

### **Wyniki analizy bezpieczeństwa**

#### **Wyniki OMA 300 mg vs PLC**

Stosowanie OMA 300 mg w porównaniu z PLC nie spowodowało istotnie statystycznie zwiększonego ryzyka wystąpienia AE/SAE ogółem oraz AE/SAE uznanych za związane z leczeniem. Stosowanie OMA 300 mg w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zwiększyło ryzyko wystąpienia: zakażeń górnych dróg oddechowych oraz zakażeń układu moczowego w trakcie 40-tyg. okresu trwania jednego badania (GLACIAL). Z kolei pacjenci stosujący PLC w porównaniu z OMA 300 mg mieli istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia bólu gardła w trakcie 40-tyg. okresu trwania badania GLACIAL.

#### **Wyniki OMA 150 mg vs PLC**

Stosowanie OMA 150 mg w porównaniu z PLC przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia AE ogółem po 24 tyg. stosowania leczenia. Zbliżone ryzyko zaobserwowano po 16 tyg. od zakończenia 24-tyg. terapii. Po 12 tyg. terapii nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami OMA 150 mg i PLC. Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE ogółem, a także AE uznanych za związane z leczeniem, zarówno po 12-tyg., jak i 24-tyg. okresie interwencji.

### **Wyniki CsA vs PLC**

W grupach stosujących CsA ryzyko wystąpienia AE ogółem było znamienne wyższe niż w grupie PLC, przy czym tylko w grupie otrzymującej terapię przez 8 tyg. zaobserwowana różnica była znamieną statystycznie. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do poszczególnych AE oraz SAE, co jednak może wynikać z małej liczebności próby.

### **Wnioski końcowe**

Terapia OMA, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, pozwala pacjentom cierpiącym na przewlekłą pokrzywkę spontaniczną na znaczne zmniejszenie objawów choroby, takich jak pokrzywka, świąd, bąble pokrzywkowe czy występowanie obrzęku naczynioruchowego, a także przyczynia się do poprawy ich jakości życia. Dawka 150 mg OMA cechuje się niższą skutecznością niż dawka 300 OMA, niemniej jednak poprzez wzgląd na obecność pacjentów, dla których niższa z ocenianych dawek pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie, nie należy marginalizować jej znaczenia terapeutycznego.

## 1. WSTĘP

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Xolair (omalizumab, OMA) stosowanego w terapii pacjentów w wieku przynajmniej 12 lat, z przewlekłą pokrzywką spontaniczną (CSU, ICD-10: L50.1), trwającą przynajmniej 6 mies., o ciężkiej postaci (UAS7  $\geq$ 28, DLQI  $>$ 10), oporną na leczenie zdefiniowane jako brak oczekiwanej poprawy kontroli objawów po przynajmniej 4-tygodniowej terapii obejmującej leki przeciwhistaminowe H1 II generacji (w dawce 4-krotnie przekraczającej dawkę standardową) i dodane do nich leki przeciwleukotrienowe lub przeciwhistaminowe H2, u których wystąpiła konieczność włączenia systemowych glikokortykosteroidów (GKS) lub wydłużone okresy stosowania tych leków lub udokumentowana nieskuteczna terapia innymi lekami immunosupresyjnymi.

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej.

### Populacja docelowa

- Dorośli i młodzież (wiek  $\geq$ 12 lat) z przewlekłą pokrzywką spontaniczną (CSU, ICD-10: L50.1), trwającą przynajmniej 6 mies., o ciężkiej postaci (UAS7  $\geq$ 28, DLQI  $>$ 10), oporną na leczenie zdefiniowane jako brak oczekiwanej poprawy kontroli objawów po przynajmniej 4-tygodniowej terapii obejmującej leki przeciwhistaminowe H1 II generacji (w dawce 4-krotnie przekraczającej dawkę standardową) i dodane do nich leki przeciwleukotrienowe lub przeciwhistaminowe H2, a także konieczność włączenia systemowych glikokortykosteroidów (GKS) lub wydłużone okresy stosowania tych leków lub udokumentowana nieskuteczna terapia innymi lekami immunosupresyjnymi.

### Interwencja

- Omalizumab (OMA) stosowany z projektem programu lekowego (OMA w terapii dodanej do leczenia standardowego (BSC), w dawce 150 mg lub 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie).

### Komparatory

- Cyklosporyna (CsA) w terapii dodanej do leczenia standardowego (BSC), w schematach dawkowania stosowanych w dostępnych badaniach klinicznych,
  - leczenie standardowe (BSC).

### Punkty końcowe

- zmiana w skalach nasilenia objawów CSU (UAS7, ISS),
  - zmiana w skali jakości życia (DLQI),
- odsetek pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym,
- zmiana w konieczności stosowania leczenia doraźnego,
  - zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie).

Wybór komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego (Rozdział 6).

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Definicja

Zgodnie z definicją EAACI/GA2LEN/EDF/WAO (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Global Allergy and Asthma European Network, European Dermatology Forum, World Allergy Organization*) z 2013 roku pokrzywka to choroba charakteryzująca się występowaniem bąbla pokrzywkowego i/lub obrzęku naczynioruchowego. W przypadku utrzymywania się objawów przez okres co najmniej 6 tyg. mówimy o pokrzywce przewlekłej (CU), którą z kolei – ze względu na czynnik wywołujący – dzielimy na spontaniczną i indukowaną (Rysunek 1). [1]

Zmiany skórne w postaci bąbla pokrzywkowego i/lub obrzęku naczynioruchowego mogą pojawić się również w innych stanach chorobowych niż pokrzywka, i należy je od nich odróżnić. Do zaburzeń ogólnoustrojowych o podobnych objawach zaliczamy m.in.: reakcję anafilaktyczną czy wrodzony obrzęk naczynioruchowy (Tabela 1). [1]

Zgodnie z aktualnie obowiązującą nomenklaturą w obrębie pokrzywki spontanicznej (CSU) wyodrębniono pokrzywki, których przyczyny nie są znane (przewlekła pokrzywka idiopatyczna (CIU), oraz pokrzywki, których przyczyna jest znana (pokrzywka infekcyjna). [1] U około 1/3 pacjentów z CIU istnieje podejrzenie, że ich choroba może mieć związek z procesami autoimmunologicznymi. [2]

Niniejsze opracowanie dotyczy przewlekłej pokrzywki spontanicznej (CSU) o nieznannej etiologii. Przez długi czas określenia CSU i CIU były utożsamiane. Aktualnie termin CSU jest uznawany za pojęcie szersze, obejmujące zarówno CIU, jak i pozostałe przypadki pokrzywki przewlekłej nieindukowanej. Tym niemniej w starszych badaniach klinicznych oraz w codziennej praktyce klinicznej oba określenia zazwyczaj odnoszą się do tej samej grupy schorzeń – CIU/CSU, których etiologia nie jest znana. W ramach klasyfikacji ICD-10 wyodrębniono kod L50.1 (pokrzywka idiopatyczna), jednak prawdopodobnie klasyfikacja nie uwzględnia aktualnych zmian w nazewnictwie, dlatego należy przyjąć, że kod L50.1 obejmuje także chorych ze zdiagnozowaną CSU.

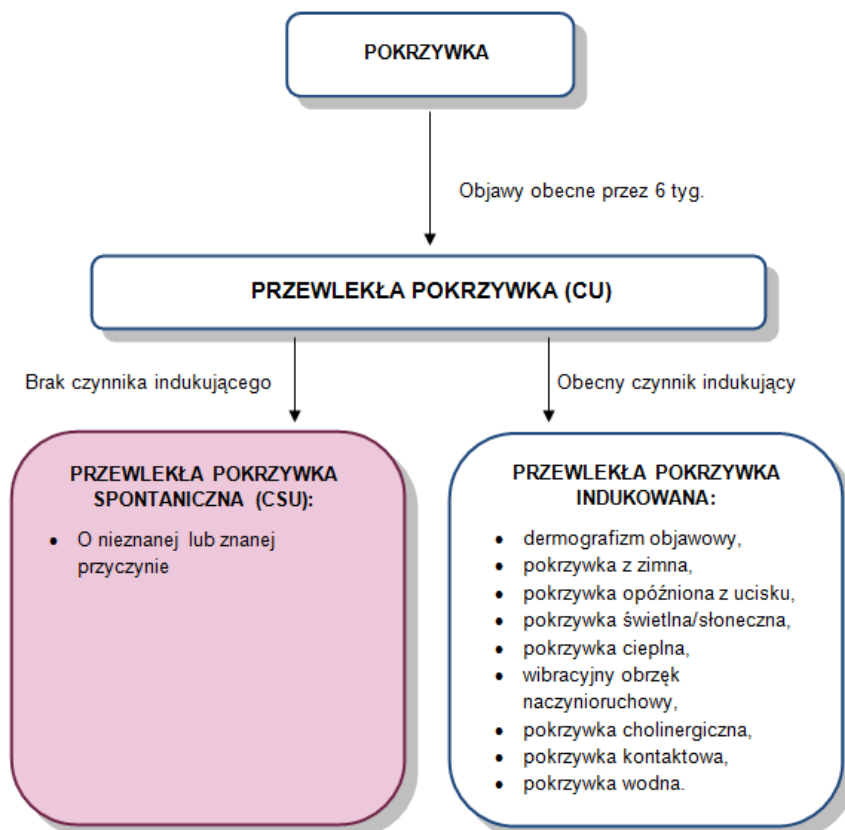
Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego OMA (Xolair) jest zarejestrowany w terapii CSU. W dostępnych badaniach klinicznych populacja chorych włączonych do badania nie obejmowała pacjentów z pokrzywką o znanej etiologii, co wykluczyło chorych z CSU o podłożu infekcyjnym. Populację pacjentów w badaniach stanowili zatem chorzy z CIU/CSU o nieznanym przyczynach.

W ramach niniejszej analizy dla zarówno dla CIU jak i CSU bez znanej etiologii stosowano określenie „przewlekła pokrzywka spontaniczna” (CSU). [3]

**Tabela 1.**  
Zaburzenia ogólnoustrojowe, w których bąbel pokrzywkowy i/lub obrzęk naczynioruchowy mogą wystąpić jako objaw [1]

Zaburzenia ogólnoustrojowe przebiegające z objawami pokrzywki	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skórna mastocytoza plamisto-grudkowa (pokrzywka barwn kowa),</li> <li>• pokrzywkowe zapalenie naczyń,</li> <li>• obrzęk naczynioruchowy mediowany bradykininą (np. wrodzony obrzęk naczyniowy),</li> <li>• reakcja anafilaktyczna wywołana wysiłkiem,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS), takie jak: rodzinny zespół autozapalny związany z oziębieniem (FCAS), zespół Muckle'a-Wellsa (MWS), noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (NOMID),</li> <li>• zespół Schnitzlera,</li> <li>• zespół Gleicha,</li> <li>• zespół Wella.</li> </ul>

**Rysunek 1.**  
Podział pokrzywki [1]



## 2.2. Epidemiologia

### Europa

W stosunkowo niedawno przeprowadzonych, dużych badaniach epidemiologicznych dotyczących populacji europejskiej chorobowość **pokrzywki przewlekłej (CU)** oszacowano na poziomie 0,6%, 95%CI [0,4%; 0,8%] (Hiszpania) i 0,8%, 95%CI [0,6%; 1,1%] (Niemcy). Wskazane wartości dotyczyły odsetka pacjentów dorosłych raportujących CU w chwili przeprowadzania badania (Hiszpania) lub odsetka osób (niezależnie od wieku), u których CU wystąpiła w przeciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie (Niemcy). Ponadto, w obydwu pracach określono chorobowość CU w skali całego życia (ang. *lifetime prevalence*), która kształtowała się na poziomie 1,8% (Niemcy) i 2,9%

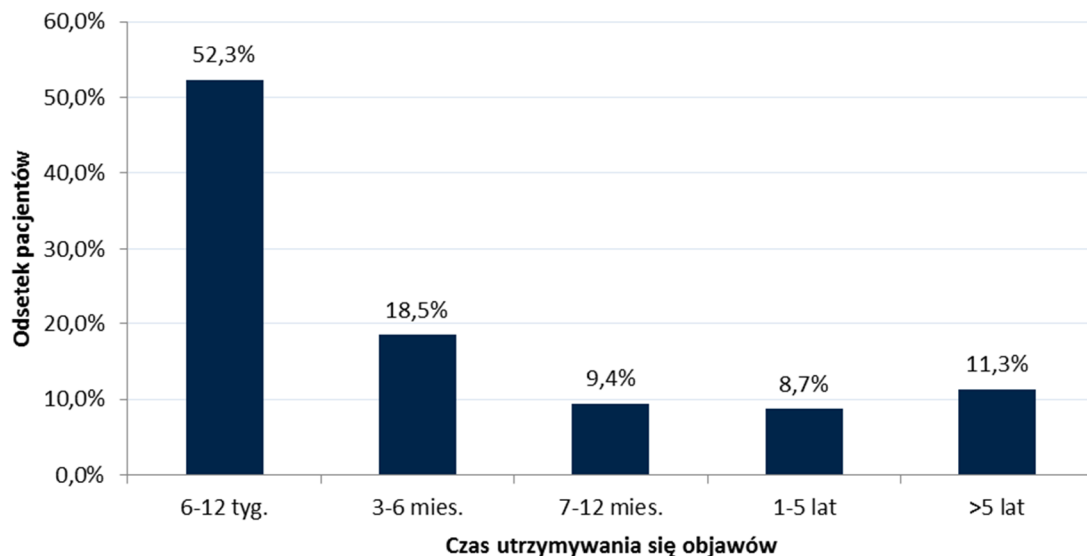


(Hiszpania). W obu badaniach schorzenie znacznie częściej – w 70-80% przypadków – dotyczyło kobiet niż mężczyzn (Tabela 2). W badaniu hiszpańskim w odniesieniu do chorych raportujących wystąpienie CU w którymkolwiek momencie swojego życia określono także czas utrzymywania się objawów. U ponad połowy badanych wynosił on 6-12 tyg., ale u 11% badanych choroba trwała ponad 5 lat. (Rysunek 2). [4, 5]

Tabela 2.  
Rozpowszechnienie CU na podstawie badań epidemiologicznych

Zmienna	Zuberbier 2010 [4]	Gaig 2004 [5]
Lokalizacja badania	Niemcy	Hiszpania
Populacja	Ogólna; dorośli i dzieci	Ogólna; dorośli
Wielkość próby	4093	5003
Rozpowszechnienie CU	W chwili badania	x
	W ciągu ostatnich 12 mies.	0,8% CI <sub>95%</sub> [0,6%; 1,1%]
	W ciągu całego życia	1,8% CI <sub>95%</sub> [1,4%; 2,3%]
Odsetek kobiet	70%	80%

Rysunek 2.  
Czas utrzymywania się objawów CU [5]



Zgodnie z analizą przeprowadzoną przez Maurer i wsp. 2011, **spośród wszystkich przypadków pokrzywki przewlekłej, przypadki CSU stanowią 66%–93%**. Ci sami autorzy oszacowali, że pełna kontrola objawów choroby za pomocą leków przeciwhistaminowych (AH1), stosowanych w zarejestrowanych dawkach, możliwa jest u <50% chorych na CSU. Podanie wyższej niż zarejestrowana dawki AH1 przyczynia się do poprawy odpowiedzi na leczenie, jednak co trzeci lub co czwarty chory pozostaje oporny na takie postępowanie terapeutyczne. [6]

**Polska**

[Redacted text block]

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

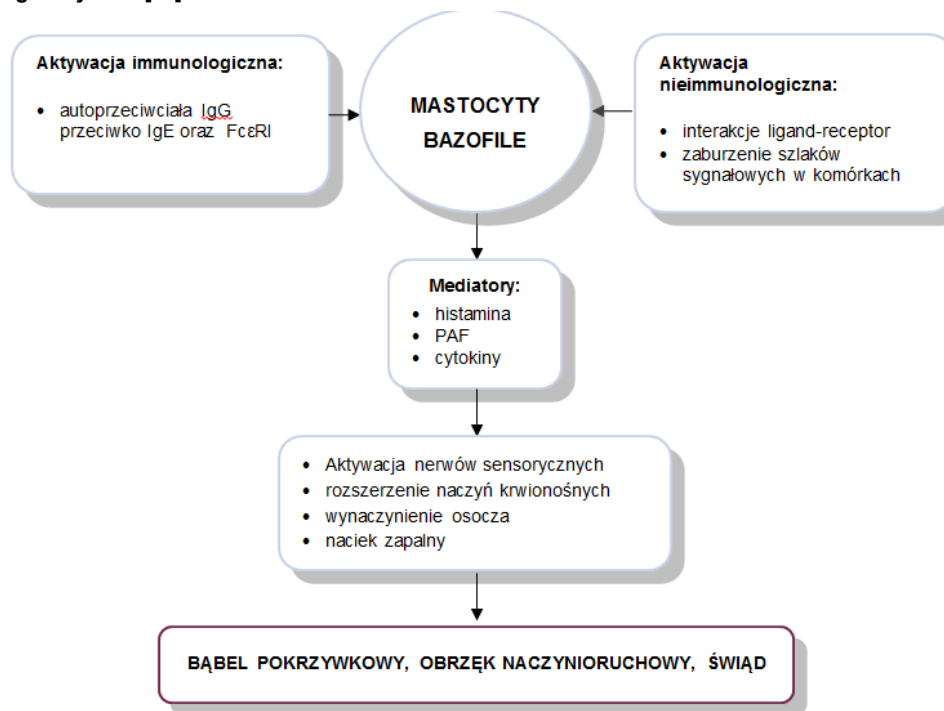
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



**Rysunek 3.**  
**Schemat patogenezy CSU [15]**



## 2.4. Obraz kliniczny

Najczęstszym objawem pokrzywki jest bąbel pokrzywkowy. Jest on wyniosły ponad powierzchnię skóry, swędzący i przybiera barwę porcelanowobiałą lub różową. Może mieć zróżnicowaną wielkość – od kilku milimetrów do 8–15 cm średnicy. Charakteryzuje się wyraźnym odgraniczeniem, powstaje szybko i ustępuje w przeciągu 4–24 godzin. [12]

Rzadziej występujący obrzęk naczyńioruchowy cechuje się nagłym, bolącym obrzękiem tkanki podskórnej lub skóry właściwej. Najczęściej jest on dobrze odgraniczony i niesymetryczny. Zazwyczaj obejmuje obszar twarzy, w szczególności oczy i usta. [4] Ustępuje w ciągu 72 godzin. [1, 16]

W CSU zarówno bąble pokrzywkowe, jak i obrzęk naczyńioruchowy, mogą pojawiać się codziennie lub okresowo, a stan ten utrzymuje się przez co najmniej 6 tygodni. Najczęściej obserwuje się 24-godzinny cykl zmian. Choroba ma charakter nawracający lub ciągły, a jej objawy mogą utrzymywać się nawet przez 10 lat od momentu pierwszego wystąpienia. [16, 17] W pierwszym przypadku samoistny nawrót zdarza się najczęściej w ciągu pierwszych 12 miesięcy. W drugim – częściej obserwowanym – pacjenci borykają się z chorobą w sposób ciągły. [16] Świąd często towarzyszy powstającym bąblom, natomiast ból skorelowany jest z wystąpieniem obrzęku naczyńioruchowego. [1]

Do oceny aktywności CSU międzynarodowe wytyczne rekomendują stosowanie skali UAS7 (ang. *Urticaria Activity Score*), która bazuje na określeniu przez pacjenta stopnia nasilenia kluczowych objawów, tj.: bąbli pokrzywkowych oraz świądu. Kwestionariusz wypełniany jest przez chorego

codziennie przez okres 7 dni, a suma punktów z całego tygodnia stanowi ostateczny wynik (Tabela 5). [1]

**Tabela 5.**  
**Skala oceny aktywności CSU – UAS7 [1]**

Punktacja <sup>a</sup>	Bąble pokrzywkowe	Świąd
0	Nie występują	Nie występuje
1	Łagodne (<20 bąbli/24 godz.)	Łagodny (występuje, ale nie jest dokuczliwy)
2	Umiarkowane (20-50 bąbli/24 godz.)	Umiarkowany (dokuczliwy, ale nie zaburza normalnej dziennej aktywności ani snu)
3	Intensywne (>50 bąbli/24 godz. lub rozległe, zlewające się obszary bąbli)	Intensywny (zaburza normalną dzienną aktywność lub sen)

a) Wynik dzienny mieści się w zakresie 0-6 pkt; wynik tygodniowy mieści się w zakresie 0-42 pkt

## 2.5. Wpływ na jakość życia

CSU towarzyszy pogorszenie jakości życia. W badaniu O'Donnell 1997 wykazano, że pacjenci z CU doświadczają porównywalnych ograniczeń związanych z funkcjonowaniem społecznym, poziomem energii i stanem emocjonalnym, jak osoby z chorobą niedokrwienną serca, a dotyczące ich ograniczenia wynikające z zaburzeń snu są większe niż te u osób z chorobą niedokrwienną serca. Ponadto, zaobserwowano że CU znacząco wpływa na życie codzienne chorych, dotykając takich jego aspektów jak: praca, dbanie o dom, życie towarzyskie, relacje rodzinne, sfera seksualna, zainteresowania i spędzanie wolnego czasu. [18] Z kolei w badaniu Baiardini 2003 wykazano, że jakość życia pacjentów z CU, mierzona za pomocą kwestionariusza SF-36, jest istotnie statystycznie niższa w porównaniu z osobami cierpiącymi na alergię układu oddechowego, w takich domenach jak: ogólne poczucie zdrowia, dolegliwości bólowe, funkcjonowanie fizyczne oraz aktywne pełnienie ról społecznych, co związane jest z powodowanymi chorobą ograniczeniami natury fizycznej i emocjonalnej. W tym samym badaniu oceniono także stopień satysfakcji z życia codziennego za pomocą skali SAT-P. Był on znamienne statystycznie niższy u chorych z CU w porównaniu z osobami cierpiącymi na alergię układu oddechowego. [19]

## 2.6. Diagnostyka

Standardowe postępowanie diagnostyczne w przypadku wystąpienia bąbli pokrzywkowych i/lub obrzęku naczynioruchowego obejmuje:

- szczegółowy wywiad lekarski,
- badanie fizykalne obejmujące, w razie potrzeby, przeprowadzenie testu prowokacyjnego. [1]

W przypadku podejrzenia CSU rekomendowanymi badaniami diagnostycznymi są morfologia krwi oraz oznaczenie odczynu Biernackiego (OB) lub białka C-reaktywnego (CRP), a także próba diagnostyczna, polegająca na unikaniu określonych środków farmakologicznych (np. NLPZ). Dodatkowe, wykonywane opcjonalnie w zależności od wyników wywiadu lekarskiego, badania

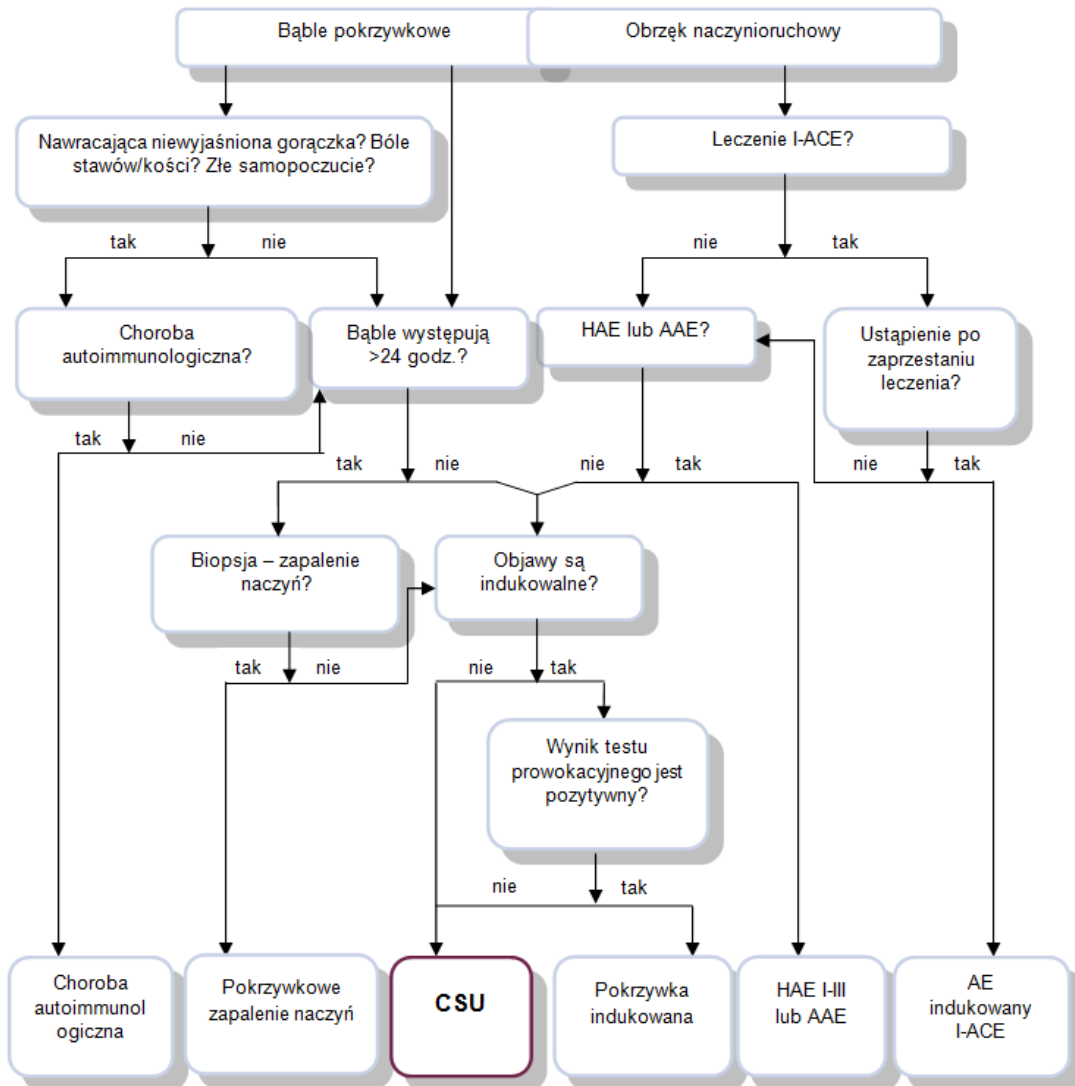
diagnostyczne przedstawia Tabela 6. Zalecany algorytm postępowania diagnostycznego w pokrzywce przedstawia Rysunek 4. [1]

**Tabela 6.**  
**Postępowanie diagnostyczne w przypadku podejrzenia CSU [1]**

Zalecane	Dodatkowe <sup>a</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morfologia krwi,</li> <li>• odczyn Biernackiego (OB) lub białka C-reaktywnego (CRP),</li> <li>• unikanie określonych środków farmakologicznych (np. NLPZ).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testy na obecność choroby infekcyjnej (np. <i>Helicobacter pylori</i>),</li> <li>• test pod kątem alergii typu I,</li> <li>• test na obecność funkcjonalnych autooprzeciwciał,</li> <li>• badanie hormonów tarczycy oraz autooprzeciwciał tarczycowych,</li> <li>• testy skórne (włącznie z testami fizykalnymi),</li> <li>• 3-tygodniowa dieta pozbawiona pseudoalergenów,</li> <li>• badanie tryptazy,</li> <li>• test skórny z surowicą autologiczną,</li> <li>• biopsja skóry ze zmian chorobowych.</li> </ul>

a) W oparciu o wynik wywiadu lekarskiego.

**Rysunek 4.**  
**Algorytm postępowania diagnostycznego w pokrzywce [1]**



I-ACE – inhibitory konwertazy angiotensyny, AE – obrzęk naczynioruchowy, HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy, AAE – nabyty obrzęk

## 2.7. Leczenie CSU

Sposób leczenia pokrzywki możemy podzielić na nefarmakologiczny oraz farmakologiczny. Do pierwszej grupy zaliczamy działania mające na celu wyeliminowanie czynnika wywołującego pokrzywkę. Jest to często najskuteczniejsza metoda w przypadku pokrzywki ostrej oraz fizykalnej. Jednak z powodu nierozpoznanej etiologii CSU, leczenie tym sposobem jest bardzo utrudnione. Jeśli pokrzywka ma charakter wtórny i stanowi objaw towarzyszący chorobie podstawowej, należy skupić się na wyleczeniu choroby, co powinno skutkować zmniejszeniem zmian skórnych. [16]

Leczenie farmakologiczne opiera się na działaniu skierowanym na leczenie objawowe pokrzywki. Polega ono na zahamowaniu wydzielania mediatorów oraz upośledzeniu oddziaływania tych mediatorów na tkanki docelowe. Do grupy najczęściej stosowanych leków zaliczamy antagonistów receptora histaminowego H1 (AH1). AH1 drugiej (II) generacji, niewykazujące działania sedatywnego, podawane są jako leki pierwszego wyboru i w większości przypadków poprawiają stan pacjenta. Dodatkowo, dzięki działaniu przeciwzapalnemu, hamują oddziaływanie mediatorów komórek tłuszczowych z tkankami docelowymi, przyczyniając się do zmniejszenia objawów towarzyszących pokrzywce. [20] W przypadku braku skuteczności AH1 (w tym w dawce zwiększonej do maksymalnie czterokrotności dawki standardowej) możliwe jest zastosowanie innych leków i terapii leczniczych:

- fototerapii – naświetlanie promieniowaniem UVA lub UVB przez okres 1–3 miesięcy połączone z podawaniem leków przeciwhistaminowych ma na celu zmniejszenie liczby mastocytów w górnych warstwach skóry właściwej, [20]
- glikokortykosteroidów (GKS) – zaleca się ich stosowanie jedynie w przypadku zaostrzenia objawów pokrzywki, ponieważ leki te niosą ze sobą duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, [21]
- antagonistów receptora histaminowego H2 (AH2) – hamują wydzielanie histaminy z komórek tłuszczowych poprzez blokowanie receptora histaminowego H2, [22]
- antagonistów receptora leukotrienowego (LTRA) – ich działanie skierowane jest przeciwko receptorom leukotrienowym, których aktywacja podobnie jak w przypadku receptorów histaminowych H1 wywołuje efekt zapalny, [22]
- cyklosporyny – stosowana ze względu na ukierunkowane działanie przeciwko mastocytom; hamuje wydzielanie mediatorów z komórek tłuszczowych oraz jako jedyny lek tego typu upośledza wydzielanie histaminy z bazofili; ze względu na duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych należy ją stosować wyłącznie w przypadkach ciężkiej CSU, [20]
- omalizumabu (OMA) – jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne anti-IgE; OMA łączy się z receptorem na powierzchni mastocytów, upośledza funkcję receptora IgE i tym samym spowalnia kaskadę zapalenia alergicznego. [23]

## 2.1. Charakterystyka skal stosowanych do oceny nasilenia pokrzywki

Nasilenie pokrzywki można oceniać w oparciu o szereg różnych skal, które skupiają się na objawach pokrzywki ogółem (skala UAS7), na wybranych objawach, np. ocenie nasilenia świądu (skala ISS), lub na ocenie jakości życia chorych (skala DLQI). Skale, które najczęściej pojawiają się w badaniach klinicznych dla OMA i CsA, opisano poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.  
Krótka charakterystyka skal stosowanych w ocenie nasilenia pokrzywki

Skala / Wskaźnik [ref]	Opis	Skala	Poprawę oznacza wynik
<b>Skale stosowane do oceny intensywności objawów</b>			
<b>UAS (Urticaria Activity Score), Skala oceny nasilenia pokrzywki [1]</b>	Ocena głównych cech przewlekłej pokrzywki spontanicznej przez pacjenta, liczby bąbli pokrzywkowych i intensywności świądu, według skali punktowej 0 do 3. Ocena może być przeprowadzona przez pacjenta.	0 pkt: brak, 1 pkt: <20 bąbli/24 godz.; łagodny świąd, 2 pkt: 20–50 bąbli/24 godz.; umiarkowany świąd, 3 pkt – >50 bąbli/24 godz.; intensywny świąd  Dzienna/dobowa punktacja w zakresie 0–6	malejący
<b>UAS7 (Urticaria Activity Score for 7 days), Tygodniowa skala oceny nasilenia pokrzywki [1]</b>	To wskaźnik oparty na UAS, gdzie sumuje się wyniki z 7 kolejnych dni	Punktacja w zakresie 0–42	malejący
<b>ISS (Itch Severity Score), Skala oceny nasilenia świądu [24, 25]</b>	Skala ISS zaliczana jest do skal wielowymiarowych oceniających intensywność świądu, składa się z 7 pytań dotyczących różnych domen życia pacjenta.	Sumaryczna punktacja w zakresie 0–21, gdzie 0 oznacza brak świądu, a 21 bardzo uciążliwy świąd.	malejący
<b>Severity Score Skala oceny nasilenia objawów choroby [26]</b>	Czteropunktowa skala wykorzystywana przez pacjenta do codziennej oceny intensywności bądź częstości objawów. Punkty z pięciu kategorii są sumowane.	Liczba zmian: 0 pkt: brak, 1 pkt: 1-10; 2 pkt: 11-20, 3 pkt: >20  Liczba niezależnych zdarzeń: 0 pkt: brak, 1 pkt: 1; 2 pkt: 2 lub 3, 3 pkt: >3  Średnia wielkość zmiany w calach: 0 pkt: brak, 1 pkt: <½; 2 pkt: ½-1, 3 pkt: >1  Średni czas trwania zmiany w godzinach (h): 0 pkt: 0 h, 1 pkt: do 4h; 2 pkt: >4–12h, 3 pkt: >12h  Intensywność świądu: 0 pkt: brak, 1 pkt: łagodny; 2 pkt: umiarkowany, 3 pkt: intensywny	malejący
<b>SGA of relief (Subject's Global Assessment of relief) Ogólna samoocena ustępowania objawów [27]</b>	Pięciopunktowa skala stosowana przez pacjenta do ogólnej oceny ustępowania objawów	Objawy: 0 pkt: kompletnie ustąpiły, 1 pkt: znaczne ustąpiły, 2 pkt: umiarkowanie ustąpiły, 3 pkt – brak zmiany, 4 pkt – nasiliły się.	malejący
<b>VAS (Visual Analogue Scale), Wizualna skala analogowa [24]</b>	Skala VAS zaliczana jest do jednowymiarowych skal. Pomiar intensywności objawu polega na wskazaniu jego wielkości na 10cm linii, gdzie jeden koniec oznaczono jako „brak” objawu, a drugi jako „największy do wyobrażenia” objaw.	x	malejący



Skala / Wskaźnik [ref]	Opis	Skala	Poprawę oznacza wynik
<b>Kwestionariusze stosowane do oceny jakości życia pacjenta</b>			
<b>CU-Q2oL (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire)</b> <b>Wskaźnik oceny jakości życia pacjentów z przewlekłą pokrzywką [28, 29]</b>	Prototypowy kwestionariusz stworzony we Włoszech składa się z 23 pytań dotyczących sześciu domen życia pacjenta i punktacja opiera się na podstawie skali Likerta. Poszczególne kraje adaptują skalę do swoich warunków. Polska adaptacja wskaźnika również składa się z 23 pytań podzielonych na 6 domen; punktację ustalono na podstawie 5 stopniowej skali Likerta.	Polska CU-Q2oL: Nigdy, rzadko, czasami, często, bardzo często.  Końcowa punktacja oceny skalowana do zakresu 0-100.	malejący
<b>DLQI (Dermatology Life Quality Index), Wskaźnik oceny jakości życia zależny od dolegliwości skórnych [30]</b>	Wskaźnik oceny jakości życia (sześciu domen) pacjentów z dolegliwościami skórnymi otrzymany na podstawie kwestionariusza składającego się z 10 pytań, na które odpowiada pacjent w skali 0-3.	Stopień wpływu objawów chorobowych na poszczególną domenę: 0 – minimalnie/brak, 1 – nieznacznie, 2 – umiarkowanie, 3 – znacząco/maksymalnie	malejący

### 3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA W CSU

W drodze niesystematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano i uznano za aktualne 3 dokumenty zawierające wytyczne praktyki klinicznej w pokrzywce, tj. wytyczne międzynarodowe z 2013 roku opracowane z inicjatywy EAACI, GA<sup>2</sup>LEN, EDF oraz WAO przy współudziale 21 towarzystw naukowych z całego świata, wytyczne AAAAI z 2014 roku oraz brytyjskie wytyczne BSACI z 2015 roku. Dodatkowo, ze względu na wagę lokalną, do analizy włączono zalecenia Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) z 2015 roku oraz dokument określający stanowisko zespołu ekspertów PTA i Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) z 2015 roku w sprawie wytycznych EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO 2013, z którego wynika, iż międzynarodowe wytyczne postępowania w pokrzywce całkowicie spełniają wymagane kryteria i są uznane za obowiązujące w Polsce. (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
Zestawienie analizowanych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w CSU

Dokument	Organizacja(e)	Ref.
<b>EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO 2013</b>	<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Global Allergy and Asthma European Network, European Dermatology Forum, World Allergy Organization</i>	[1, 32]
<b>AAAAI 2014</b>	<i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology</i>	[31]
<b>BSACI 2015</b>	<i>Standards of Care Committee of the British Society for Allergy and Clinical Immunology</i>	[33]
<b>PTA 2015</b>	Panel Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego	[34]
<b>PTA/PTD 2015</b>	Zespół ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego	[35]

Odnalezione dokumenty zawierają zalecenia odnośnie do postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pokrzywce ostrej i przewlekłej, w tym zarówno spontanicznej, jak i indukowanej. Z uwagi na przedmiot niniejszej analizy przedstawione zostały wyłącznie informacje dotyczące CSU.

#### 3.1. Leczenie nefarmakologiczne

Leczenie nefarmakologiczne pokrzywki polega na eliminacji czynnika wywołującego chorobę. Jego identyfikacja powinna być pierwszym elementem diagnostyki, warunkującym powodzenie leczenia. Z tego też powodu diagnostyka musi zawierać dokładne badanie podmiotowe, przedmiotowe, wiele badań dodatkowych oraz zróżnicowanych prób prowokacyjnych mających na celu znalezienie i potwierdzenie związku przyczynowego między czynnikiem sprawczym a objawami klinicznymi. Tym niemniej jednoznaczna identyfikacja tego czynnika w większości przypadków jest trudna, a często wręcz niemożliwa (w przypadku przewlekłej pokrzywki idiopatycznej). Także eliminacja

zidentyfikowanych czynników może być trudna lub niemożliwa (np. leków, czynników fizycznych – jak ciepło i zimno, elementów diety). [1]

## 3.2. Leczenie farmakologiczne

### Pierwsza linia leczenia

W pierwszej linii leczenia farmakologicznego CSU wszystkie wytyczne zgodnie zalecają podanie leku przeciwhistaminowego (AH1) II generacji, który – w odróżnieniu od leków I generacji – nie posiada lub posiada tylko w ograniczonym zakresie działanie sedatywne i antycholinergiczne (Tabela 9).

Wśród przedstawicieli tej grupy wymieniane są: cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna, desloratadyna, feksofenadyna, akrywastyna, azelastyna, bepotastyna, bilastyna, ebastyna, epinastyna, mekwitazyna, mizolastyna, olopatadyna, rupatadyna. Leki te mają dobry profil bezpieczeństwa. Znanych jest wiele nowoczesnych leków przeciwhistaminowych (AH), jednak jedynie siedem z nich testowanych było w leczeniu pokrzywki (cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, rupatadyna i bilastyna). [1, 31, 33]

Wytyczne BSACI 2015, prócz leków AH1 II, wskazują również na leki AH1 I generacji, tj.: chlorfenaminę, hydroksyzynę oraz prometazynę. [33]

### Kolejne linie leczenia

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie I linii wszystkie wytyczne zalecają zwiększenie dawki podawanego AH, maksymalnie czterokrotnie w porównaniu do dawki zarejestrowanej. [1, 31, 33, 34]

Wytyczne AAAAI 2014 wskazują ponadto na możliwość dodania do stosowanego leczenia opierającego się na lekach AH1 II generacji:

- innego AH1 II generacji i/lub
- antagonisty receptorów histaminowych H2 (AH2) i/lub
- leku antyleukotrienowego (LTRA) i/lub
- AH1 I generacji (przed snem). [31]

W kolejnym kroku wytyczne AAAAI 2014 wskazują na możliwość zwiększenia do maksymalnie tolerowanej dawki silnie działającego leku przeciwhistaminowego, na przykład hydroksyzyny lub doksepiny. [31]

Wytyczne brytyjskie z 2015 roku, oprócz zwiększenia dawki podawanego AH, zalecają alternatywnie dodanie innego leku AH I lub II generacji. [33]

## Pacjenci nieodpowiadający na leczenie

U chorych, u których poprzednie leczenie nie było skuteczne, wytyczne AAAAI 2014, PTA 2015 oraz międzynarodowe wytyczne EAACI/GA2LEN/EDF/WAO zalecają włączenie do terapii OMA lub CsA. Wytyczne EAACI/GA2LEN/EDF/WAO oraz PTA 2015 dopuszczają także zastosowanie montelukastu, a w przypadku zaostrzenia objawów krótkie leczenie kortykosteroidami (maksymalnie przez 10 dni). [1, 31, 34]

Według wytycznych BSACI 2015, przy braku odpowiedzi na wysokie dawki AH, należy rozważyć włączenie do leczenia antagonistów receptorów leukotrienowych (montelukast, zafirlukast). Kolejnym wskazywanym krokiem jest zastosowanie immunomodulatorów, tj. omalizumabu lub CsA. W przypadku zaostrzeń objawów dopuszczalne jest krótkie leczenie kortykosteroidami (GKS). [33]

Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej stosowanej w leczeniu CSU zawiera Tabela 9.

**Tabela 9.**  
Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej w CSU [1, 31, 33–35]

Zalecane postępowanie	EAACI/GA <sup>2</sup> LEN/EDF/WAO 2013 oraz PTA/PTD 2015	AAAAI 2014	BSACI 2015	PTA 2015
AH1 I generacji	NIE	NIE	TAK	NIE
AH1 II generacji	TAK	TAK	TAK	TAK
Zwiększenie dawki AH1	TAK max. czterokrotnie	TAK	TAK max. czterokrotnie	TAK max. czterokrotnie
Dodanie innego AH1	NIE	TAK I (przed snem) lub II generacji	TAK I lub II generacji	NIE
Dodanie AH2	NIE	TAK	NIE	NIE
Dodanie LTRA	TAK montelukast	TAK	TAK montelukast lub zafirlukast	TAK montelukast
Dodanie OMA	TAK	TAK	TAK	TAK
Dodanie CsA	TAK	TAK	TAK	TAK
GKS w przypadku zaostrzeń	TAK max. 10-dniowy cykl	TAK 1–3 tyg. cykl	TAK krótkotrwałe	TAK max. 10-dniowy cykl

\* kolorem oznaczono zalecane postępowanie w przypadku CSU opornej na leczenie AH1, AH2, LTRA, GKS

## 4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

### 4.1. Status rejestracyjny i refundacyjny terapii

OMA jest w Polsce zarejestrowany w leczeniu CSU, jednak obecnie jest refundowany w ramach programu lekowego tylko w drugim zarejestrowanym wskazaniu, tj. w terapii astmy (Tabela 10). [36]

CsA jest dopuszczona do obrotu na terytorium Polski [37], lecz nie jest zarejestrowana w terapii CSU. Refundacja leczenia opartego na CsA może mieć miejsce jedynie w ramach finansowania terapii w chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określone we wskazaniach rejestracyjnych ujętych w Charakterystykach Produktu Leczniczego dla preparatów CsA. [38] Dany warunek spełnia pokrzywka o podłożu autoimmunologicznym. Przyczyny autoimmunologiczne pokrzywki mogą pojawiać się u chorych ze zdiagnozowaną CSU, zatem CsA może być refundowana jedynie u części populacji będącej przedmiotem niniejszej analizy (Tabela 10).

Leki oparte na substancjach czynnych: cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna i desloratadyna o działaniu antagonistycznym w stosunku do receptora H1 objęte są refundacją w Polsce we wskazaniu CSU lub CIU. Pozostałe preparaty AH1 II generacji są wskazane w leczeniu CSU lub CIU, lecz nie są finansowane ze środków publicznych w tych wskazaniach (Tabela 10).

Leki I generacji działające jako antagoniści receptora H1 w większości przypadków są zarejestrowane w Polsce we wskazaniu CSU lub CIU, jednakże żaden z tych produktów leczniczych nie jest objęty refundacją w terapii CSU/CIU w Polsce (Tabela 10).

Preparaty zawierające ranitydynę lub famotydynę są zarejestrowane w Polsce, a wybrane preparaty są refundowane w Polsce, jednakże żaden z nich nie jest refundowany we wskazaniu CSU/CIU. Podobna sytuacja dotyczy preparatów zawierających montelukast. Dapson nie jest obecnie dopuszczony do obrotu w Polsce (Tabela 10). Pozytywna rekomendacja AOTMiT zezwala na wydawanie zgód na dostęp do dapsonu w ramach importu docelowego dla chorych z CU. [39]

**Tabela 10.**  
Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce leków stosowanych w leczeniu CSU/CIU

Substancja czynna	Dopuszczenie do obrotu w Polsce (niezależnie od wskazania) [37]	Rejestracja w CSU	Refundacja w CSU/CIU [38]	Refundowane produkty lecznicze (CSU/CIU/U) [38]
OMA	TAK	TAK [40]	NIE	Xolair <sup>a</sup>
CsA	TAK	TAK/NIE <sup>b</sup> [41–52]	TAK/NIE <sup>b</sup>	Cyclaid <sup>b</sup> (kapsułki miękkie), Equoral <sup>b</sup> (kapsułki elastyczne, roztwór doustny), Sandimmun Neoral <sup>b</sup> (kapsułki elastyczne, roztwór doustny)

Substancja czynna	Dopuszczenie do obrotu w Polsce (niezależnie od wskazania) [37]	Rejestracja w CSU	Refundacja w CSU/CIU [38]	Refundowane produkty lecznicze (CSU/CIU/U) [38]
<b>Antagoniści receptora H1 II generacji (AH1 II)</b>				
Cetyryzyna	TAK	TAK [53–64]	TAK	Alermed, Allertec, Amertil, CetAlergin, Cetigran, Cetizirizine Genoptim, Letizen, Zyrtec
Lewocetyryzyna	TAK	TAK [65–76]	TAK	Ahist (CIU), Cezera (U), Conthahist (CIU), Lecetax (CIU), Lirra (CIU) Nossin (CIU), Votrezin (CIU), Xyzal (U), Zyx (U), Zenaro (CIU)
Loratadyna	TAK	TAK [77–82]	TAK	Aleric Lora, Flonidan, Loratadyna Galena, Loratan
Desloratadyna	TAK	TAK [83–96]	TAK	Dasselta, Delortan, Deslodyna, Desloratadine Actavis, Dynid, Goldesin, Hitaxa, Jovesto
Feksofenadyna	TAK	TAK [97–100]	NIE	ND
Bilastyna	TAK	TAK [101, 102]	NIE	ND
Rupatadyna	TAK	TAK [103]	NIE	ND
Emedastyna	TAK	TAK [104, 105]	NIE	ND
<b>Antagoniści receptora H1 I generacji (AH1 I)</b>				
Prometazyna	TAK	TAK [106, 107]	NIE	ND
Ketotifen	TAK	TAK [108, 109]	NIE	ND
Hydroksyzyna	TAK	TAK <sup>c</sup> [110–118]	NIE	ND
Doksepina	TAK	NIE [119]	NIE	ND
Antazolina	TAK	NIE [120, 121]	NIE	ND
Klemastyna	TAK	TAK [122–126]	NIE	ND
Dimetynden	TAK	TAK [127, 128]	NIE	ND
Cyproheptadyna	TAK	TAK [129]	NIE	ND
<b>Antagoniści receptora H2 (AH2)</b>				
Ranitydyna	TAK	NIE [130]	NIE	ND
Famotydyna	TAK	NIE [131, 132]	NIE	ND
<b>Antagoniści receptorów leukotrienowych (LTRA)</b>				
Montelukast	TAK	NIE [133–151]	NIE	ND
<b>Inne</b>				
Dapson	NIE	NIE	NIE <sup>d</sup>	ND

U – pokrzywka

a) Refundacja w terapii astmy.

b) Refundacja w chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określone w Charakterystykach Produktu Leczniczego dla CsA, warunek ten spełnia CSU o podłożu autoimmunologicznym. [38]

c) Atarax, Espefa, Aflofarm, VP – objawowe leczenie świądu; Biogened – świąd związany z pokrzywką.

d) Wydana pozytywna rekomendacja AOTMiT odnośnie do wydawania zgody na finansowanie dapsonu w CU. [39]

## 4.2. Rekomendacje Agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki z przeglądu rekomendacji wybranych agencji HTA w sprawie finansowania danych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu CSU u pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat. Przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą, tj.: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Francji (HAS) i w Kanadzie (CADTH).

W 2015 roku agencje NICE, NHS Scotland oraz HAS wydały pozytywne rekomendacje w sprawie finansowania OMA we wskazaniu CSU, natomiast CADTH wydał pozytywną rekomendację odnośnie finansowania OMA we wskazaniu CIU (Tabela 11). W leczeniu CSU opartym na podawaniu CsA żadna agencja HTA nie zajęła oficjalnego stanowiska, ani nie podała informacji o rozważaniu CsA w przedmiotowym wskazaniu (Tabela 11). [152–155] We wrześniu 2013 roku AOTMiT wydała pozytywną rekomendację w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację dapsonu w terapii m.in. CU. [39]

**Tabela 11.**  
**Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie dla terapii CSU**

Lek	AOTMiT	NICE	NHS Scotland	HAS	CADTH	PBAC
OMA	BR	PR [152]	PR [153]	PR [154]	PR [155]	BR
CsA	BR	BR	BR	BR	BR	BR
Dapson	PR [39]	BR	BR	BR	BR	BR

PR – pozytywna rekomendacja; BR – brak rekomendacji

## 5. KOSZTY TERAPII

### 5.1. Dawkowanie

Dawkowanie leków wykorzystywanych w leczeniu CSU określono na podstawie obowiązującej charakterystyki produktu leczniczego (OMA) i danych z dwóch randomizowanych badań (CsA) w leczeniu CSU. Szczegółowe zestawienie możliwych schematów dawkowania poszczególnych opcji terapeutycznych zawiera Tabela 12. [27, 40, 156]

Tabela 12.  
Dawkowanie OMA i CsA uwzględnionych w analizie kosztów

Lek	Sposób dawkowania w CIU/CSU	Źródło [ref]
OMA	300 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tyg. <sup>a</sup>	ChPL [40]
CsA	4 mg/kg mc. na dobę	RCT [27, 156]

mc. – masa ciała

a) Prócz zarejestrowanej dawki 300 mg OMA, w analizie kosztów uwzględniono także dawkę 150 mg OMA.

### 5.2. Ceny leków

Zarówno ceny leków refundowanych zawierających CsA, jak i cenę OMA ustalono w oparciu o informacje opublikowane w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku. (Tabela 13). [38]

Tabela 13.  
Ceny OMA oraz CsA uwzględnionych w analizie kosztów [zł]

Produkt leczniczy	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta	Źródło danych
<b>OMA</b>					
Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml	742,50 zł <sup>a</sup>	779,63 zł <sup>a</sup>	ND	779,63 zł <sup>a</sup>	Obw. MZ [38]
Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 1 amp.-strzyk. 1 ml	1485,00 zł <sup>a</sup>	1559,25 zł <sup>a</sup>	ND	1559,25 zł <sup>a</sup>	Obw. MZ [38]
<b>CsA</b>					
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg, 50 kaps.	54,00 zł	67,18 zł	67,06 zł	Ryczałt	Obw. MZ [38]
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg, 50 kaps.	113,94 zł	134,12 zł	134,12 zł	Ryczałt	Obw. MZ [38]
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg, 50 kaps.	238,68 zł	269,09 zł	268,24 zł	Ryczałt	Obw. MZ [38]
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps.	54,00 zł	67,18 zł	67,06 zł	Ryczałt	Obw. MZ [38]
Equoral, kapsułki elastyczne, 50 mg, 50 kaps.	113,94 zł	134,12 zł	134,12 zł	Ryczałt	Obw. MZ [38]
Equoral, kapsułki elastyczne, 100 mg, 50 kaps.	238,68 zł	269,09 zł	268,24 zł	Ryczałt	Obw. MZ [38]
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml	277,61 zł	311,28 zł	311,28 zł	Ryczałt	Obw. MZ [38]



Produkt leczniczy	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta	Źródło danych
Sandimmun Neoral, kapsułki elastyczne, 25 mg, 50 kaps.	101,12 zł	116,65 zł	67,06 zł	Ryczałt	Obw. MZ [38]
Sandimmun Neoral, kapsułki elastyczne, 50 mg, 50 kaps.	171,43 zł	194,48 zł	134,12 zł	Ryczałt	Obw. MZ [38]
Sandimmun Neoral, kapsułki elastyczne, 100 mg, 50 kaps.	343,44 zł	379,09 zł	268,24 zł	Ryczałt	Obw. MZ [38]
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml	362,66 zł	400,58 zł	311,28 zł	Ryczałt	Obw. MZ [38]
Sandimmun Neoral, kapsułki elastyczne, 10 mg, 50 kaps.	46,72 zł	55,87 zł	32,19 zł	Ryczałt	Obw. MZ [38]

kaps. – kapsułki; Obw. MZ – obwieszczenie Ministra Zdrowia

a) Cena brutto w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej Omalizumabem (ICD–10 J45.0)”. [36]

### 5.3. Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych

Zestawienie całkowitych dobowych kosztów stosowania terapii opartej na CsA lub OMA w CSU przedstawiono poniżej (Tabela 14). Koszty zostały podane w formie zakresu cenowego pomiędzy użyciem najtańszego i najdroższego refundowanego preparatu w leczeniu CSU. W przypadku CsA w analizie uwzględniono wyłącznie preparaty, które są objęte refundacją we wskazaniu pozarejestacyjnym „Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL”. Ceny leków ustalono na podstawie informacji zamieszczonych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku. [38] Koszty OMA oszacowano w oparciu o dane dla preparatu OMA stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej omalizumabem (ICD–10 J45.0)”. [36]

Dobowy koszt stosowania OMA w dawce 150 mg wynosi 56 zł, w dawce 300 mg wynosi 111 zł, natomiast dobowy koszt stosowania preparatów zawierających CsA wynosi 15–26 zł w zależności od preparatu i formy podania. [38]

Tabela 14.  
Koszty OMA i CsA uwzględnionych w analizie kosztów [zł/dobę] [38]

Lek	Produkt leczniczy	Całkowity koszt terapii (24 h)	Całkowity koszt terapii (4 tyg)
OMA	Xolair (roztwór do wstrzykiwań) 150 mg	55,69 zł <sup>a</sup>	1559,25 zł <sup>a</sup>
	Xolair (roztwór do wstrzykiwań) 300 mg	111,38 zł <sup>b</sup>	3118,50 zł <sup>b</sup>
CsA	Cyclaid (kapsułki), Equoral (kapsułki), Sandimmun Neoral (kapsułki), Sandimmun Neoral (roztwór doustny)	15 zł–26 zł	420,56 zł–731,64 zł

a) W przeliczeniu na dawkę 150 mg leku Xolair na podstawie ceny brutto w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej Omalizumabem (ICD–10 J45.0)”, podanej w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66). [36]

b) W przeliczeniu na dawkę 300 mg leku Xolair na podstawie ceny brutto w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej Omalizumabem (ICD–10 J45.0)”, podanej w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66). [36]

b) W przeliczeniu na dawkę 4 mg leku zawierającego cyklosporynę podawaną pacjentowi o wadze 70 kg w przypadku refundacji w chorobach autoimmunizacyjnych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



## 7. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW

Na podstawie analizy wytycznych jako komparator dla OMA wskazano cyklosporynę (CsA). Zarówno OMA jak i CsA są rekomendowane do stosowania w terapii skojarzonej z BSC u pacjentów z CSU oporną na leczenie zdefiniowaną jako brak oczekiwanej poprawy kontroli objawów po przynajmniej 4-tygodniowej terapii obejmującej leki przeciwhistaminowe H1 II generacji (w dawce 4-krotnie przekraczającej dawkę standardową) i dodane do nich leki przeciwleukotrienowe lub przeciwhistaminowe H2, a także konieczność włączenia systemowych glikokortykosteroidów (GKS) lub wydłużone okresy stosowania tych leków lub udokumentowana nieskuteczna terapia innymi lekami immunosupresyjnymi, stanowiących populację docelową niniejszej analizy. [31, 33, 34, 157]

Analiza finansowania terapii CSU w Polsce wykazała, że CsA jest w Polsce dopuszczona do obrotu, lecz niezarejestrowana w terapii CSU. Refundacja leczenia opartego na CsA jest możliwa jedynie w ramach finansowania terapii w chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określone we wskazaniach rejestracyjnych ujętych w Charakterystykach Produktu Leczniczego dla preparatów CsA. [38] Dany warunek spełnia pokrzywka o podłożu autoimmunologicznym. Przyczyny autoimmunologiczne pokrzywki mogą pojawiać się u chorych ze zdiagnozowaną CSU oraz CIU, zatem CsA może być refundowana jedynie w części populacji będącej przedmiotem niniejszej analizy. [41–48] Niezależnie od sposobu finansowania CsA jest dostępna w Polsce [REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań, przy braku dostępności odpowiedniego refundowanego komparatora dla ocenianej interwencji, komparatorem może być substancja nier refundowana, a zatem niezależnie od faktycznej sytuacji refundacyjnej CsA spełnia kryteria komparatora dla OMA. [158]

[REDACTED] Wobec tego drugim komparatorem dla OMA dodanego do BSC powinna być dotychczasowa terapia stosowana przez pacjenta z CSU (terapia standardowa; BSC). W Polsce w ramach BSC w terapii CSU refundowane są preparaty leków AH1 II generacji zawierające jedną z czterech substancji czynnych: cetyryzynę, lewocetyryzynę, loratadynę i desloratadynę. [38]

W dostępnych badaniach klinicznych zarówno dla CsA, jak i OMA, wszyscy pacjenci, niezależnie od grupy, do której zostali przypisani w drodze randomizacji, otrzymywali terapię standardową, a zatem grupa PLC w badaniach dla OMA i CsA odpowiada grupie leczonej wyłącznie terapią standardową.

Mimo pozytywnej rekomendacji AOTMiT dotyczącej refundacji (wydawania zgód na import docelowy dapsonu), [REDACTED]

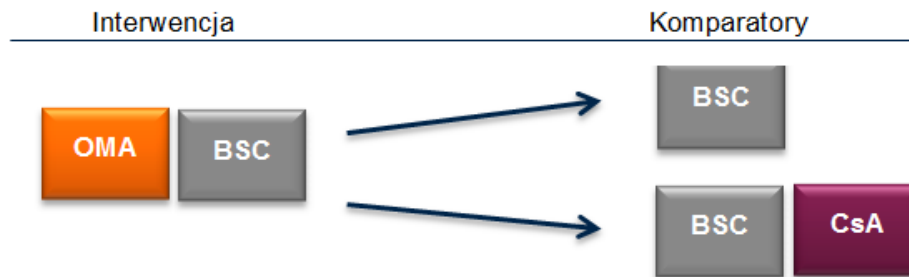
Tabela 16.

Uzasadnienie wyboru komparatorów dla OMA w terapii CSU odpornej na terapię AH1 [9, 10, 31, 33, 34, 157]

Lek	Informacje na temat terapii (wytyczne, refundacja w Polsce)	Komparator? (TAK/NIE)
<b>OMA</b>	Silne rekomendacje: EAACI/GA <sup>2</sup> LEN/EDF/WAO 2013 oraz PTA/PTD 2015, AAAI 2014, BSACI 2015, rekomendowany przez PTA 2015* wysoki koszt, bardzo korzystny profil bezpieczeństwa, bardzo wysoka skuteczność  Refundacja w terapii astmy, brak refundacji w CSU	Nie dotyczy
<b>CsA</b>	Silne rekomendacje: EAACI/GA <sup>2</sup> LEN/EDF/WAO 2013 oraz PTA/PTD 2015, BSACI 2015, słaba rekomendacja AAAI 2014; rekomendowany przez PTA 2015* koszt średni do wysokiego, umiarkowany profil bezpieczeństwa, wysoka skuteczność  Refundacja w terapii w chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określone we wskazaniach rejestracyjnych ujętych w Charakterystykach Produktu Leczniczego dla preparatów CsA	TAK
<b>Dapson</b>	Pozytywna rekomendacja AOTMiT dot. finansowania w terapii CU. Mimo pozytywnej rekomendacji AOTMiT dotyczącej refundacji, badanie realnej praktyki w Polsce zlecone przez podmiot odpowiedzialny wykazało, że żaden pacjent nie stosuje tego leku	NIE
<b>Terapia standardowa (BSC)</b>	BSC jest zalecana w ramach I i II linii terapii CIU Populacją docelową są chorzy z CSU oporną na BSC, jednakże OMA oraz CsA są zalecane do stosowania w skojarzeniu z BSC Refundowane są leki z grupy AH1 II generacji: cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna i desloratadyna  W odnalezionych badaniach klinicznych pacjenci stosowali leki z grup AH1, AH2, LTRA oraz „inne” (brak dokładnych danych)	TAK

\* Nie określono siły rekomendacji.

## 8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW



### 8.1. Omalizumab

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych (kod ATC: R03DX05). [40]

#### Mechanizm działania

OMA to rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z ludzką immunoglobuliną E (IgE) i tym samym zmniejsza stężenie wolnej IgE. Konsekwencją tego jest zmniejszenie liczby receptorów FcεRI znajdujących się na powierzchni mastocytów i bazofili. Nie jest jasne, w jaki sposób powoduje to zmniejszenie objawów CSU. [40]

#### Postać farmaceutyczna

- Postać będąca przedmiotem wniosku:
  - 150 mg roztwór do wstrzykiwań – klarowny do opalizującego, jasnożółty do brązowego roztwór. [40]
- Pozostałe postacie, niebędące przedmiotem wniosku:
  - 75 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań – białawy liofilizowany proszek,
  - 150 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań – białawy liofilizowany proszek,
  - 75 mg roztwór do wstrzykiwań – klarowny do opalizującego, jasnożółty do brązowego roztwór. [40]

**Wskazania do stosowania:**

- Wskazanie będące przedmiotem wniosku:
  - leczenie wspomagające przewlekłej pokrzywki spontanicznej u dorosłych i młodzieży (w wieku  $\geq 12$  lat), u których nie stwierdzono wystarczającej odpowiedzi na leczenie AH1,
- pozostałe wskazania, niebędące przedmiotem wniosku:
  - leczenie wspomagające ciężkiej, przewlekłej astmy alergicznej (wywołanej za pośrednictwem IgE) u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci ( $\geq 6$  r.ż.), u których stwierdzono dodatni wynik testu skórnelub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne, jak również, częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy oraz u których występują ciężkie zaostrzenia astmy pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta-2; dodatkowo, pacjenci dorośli i młodzież ( $\geq 12$  r.ż.) muszą wykazywać zmniejszoną czynność płuc ( $FEV_1 < 80\%$ ). [40]

**Dawkowanie i sposób podawania w CSU**

300 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie. Produkt przeznaczony jest do podawania wyłącznie przez personel medyczny. [40]

**Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [40]

**Zdarzenia niepożądane**

Zdarzenia niepożądane obserwowane u pacjentów związane ze stosowaniem OMA przedstawiono poniżej (Tabela 17). [40]

**Tabela 17.**  
**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków zawierających OMA [40]**

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
<b>CSU (OMA stosowane w dawce 300 mg)</b>	
x	zapalenie zatok, ból głowy, bóle stawów, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, infekcje górnych dróg oddechowych
<b>Astma alergiczna</b>	
gorączka**	ból głowy*, ból w nadbrzuszu**, reakcje w miejscu podania, takie jak obrzęk, zaczerwienienie, ból, świąd

\*Bardzo często u dzieci w wieku od 6 do  $< 12$  lat.

\*\* U dzieci w wieku 6 do  $< 12$  lat.

### Status rejestracyjny

OMA (produkt leczniczy Xolair) został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Novartis Europharm Limited przez Komisję Europejską dnia 25 października 2005 roku we wskazaniu obejmującym leczenie ciężkiej, przewlekłej astmy alergicznej. Dnia 28 lutego 2014 roku Komisja Europejska wydała zgodę na poszerzenie wskazania o leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej. [40, 159]

### Status refundacyjny w Polsce

Produkt leczniczy Xolair jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu ciężkiej, przewlekłej astmy alergicznej w ramach programu lekowego (B.44.: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej omalizumabem (ICD-10 J.45)”). Produkt leczniczy Xolair nie jest aktualnie finansowany w leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej. [38]

### Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 18.  
Preparaty OMA dostępne w Polsce [37]

Preparat	Wytwórca
Xolair	Novartis Pharma GmbH

## 8.2. Cyklosporyna

### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny (kod ATC: L04AD01). [41–52]

### Mechanizm działania

Cyklosporyna (zwana również cyklosporyną A) jest cyklicznym polipeptydem o silnym działaniu immunosupresyjnym. Hamuje humoralne i komórkowe reakcje immunologiczne oraz modyfikuje przewlekłe reakcje zapalne. Działanie supresyjne cyklosporyny polega na zahamowaniu wytwarzania i uwalniania limfokin, w tym interleukiny 2 przez limfocyty T (czynnika wzrostu limfocytów T, TCGF). Działa na wczesne fazy (G0 i G1) cyklu komórkowego limfocytów oraz hamuje stymulowane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T. Cyklosporyna hamuje pośrednio wytwarzanie przeciwciał i aktywację makrofagów (poprzez wpływ na czynność limfocytów TH) oraz w niewielkim stopniu wywiera wpływ hamujący na limfocyty B. Cyklosporyna hamuje również indukowane przeciwciałami anti-IgE uwalnianie histaminy z mastocytów i bazofili. [41–52, 156]



## Postać farmaceutyczna

Kapsułki miękkie (10, 25, 50, 100 mg), roztwór doustny (100 mg/ml), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (50 mg/ml). [41–52]

## Wskazania do stosowania

Cyklosporyna nie jest zarejestrowana do stosowania w pokrzywce. Aktualne wskazania rejestracyjne cyklosporyny obejmują:

- wskazania transplantacyjne:
  - zapobieganie odrzucaniu przeszczepu narządów mięszszowych oraz leczenie odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne,
  - zapobieganie odrzucaniu przeszczepu szpiku oraz profilaktykę i leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi,
- wskazania pozatransplantacyjne:
  - zespół nerczycowy,
  - reumatoidalne zapalenia stawów,
  - łuszczyca,
  - atopowe zapalenie stawów,
  - endogenne zapalenie błony śluzowej oka,
  - atopowe zapalenie skóry. [41–52]

## Dawkowanie i sposób podawania

W randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących CSU, cyklosporynę podawano doustnie w dawce dobowej uzależnionej od masy ciała:

- 4 mg/kg mc. przez 4 tyg.,
- 5 mg/kg mc. przez 2 tyg., 4 mg/kg mc. przez kolejne 2 tyg. i 3 mg/kg mc. przez kolejnych 4 lub 12 tyg. [27, 156]

## Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cyklosporynę lub którykolwiek składnik produktu leczniczego. Podczas stosowania cyklosporyny należy zachować szereg środków ostrożności, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, nowotworem złośliwym, niekontrolowaną infekcją i in. Ponadto, cyklosporyna wchodzi w interakcje z innymi lekami oraz z żywnością. [41–52]

## Zdarzenia niepożądane

Wiele spośród zdarzeń niepożądanych obserwowanych po podaniu cyklosporyny ma charakter zależny od dawki i reaguje na jej zmniejszenie. Spektrum obserwowanych zdarzeń niepożądanych

jest podobne niezależnie od wskazania. Różnice dotyczą częstości ich występowania i stopnia nasilenia, które wzrastają wraz z podniesieniem dawki i czasem trwania terapii (najczęstsze i najcięższe zdarzenia niepożądane obserwowane są u pacjentów otrzymujących cyklosporynę po zabiegach transplantacji). [41–52]

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cyklosporyny występujące niezależnie od wskazania przedstawiono poniżej (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków zawierających cyklosporynę [41–52]**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
hiperlipidemia, hipercholesterolemia, drżenie, bóle głowy (w tym migrena), nadciśnienie tętnicze, zaburzenie czynności nerek, hirsutyzm	hiperglikemia, jadłowstręt, hiperurykemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia, leukopenia, parestezje, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, przerost dziąseł, wrzód trawienny, zaburzenia czynności wątroby, trądzik, nadmierne owłosienie, kurcze mięśni, mialgia, gorączka, uczucie zmęczenia, drgawki, uderzenia krwi do głowy

### Status rejestracyjny

Cyklosporyna w postaci koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji (produkt leczniczy Sandimmun) otrzymała w dniu 20 lutego 1987 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne na terenie Polski, które zostało przedłużone w dniu 20 czerwca 2013 roku. [46]

Cyklosporyna w postaci kapsułek miękkich (produkt leczniczy Sandimmun Neoral) otrzymała w dniu 5 grudnia 1994 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne na terenie Polski, które zostało przedłużone w dniu 4 czerwca 2008 roku. [47]

Cyklosporyna w postaci roztworu doustnego (produkt leczniczy Sandimmun Neoral) otrzymała w dniu 05 grudnia 1994 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Polski, które zostało przedłużone w dniu 13 czerwca 2008 roku. [48]

### Status refundacyjny w Polsce

Produkty lecznicze Cycloid, Equoral i Sandimmun Neoral we wskazaniu pozarejestracyjnym „pokrzywka” nie są objęte refundacją, natomiast we wskazaniu pozarejestracyjnym określonym jako „choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL” są finansowane ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych i wydawane po wniesieniu przed świadczeniobiorcą opłaty ryczałtowej zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66). [38]

## Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 20.  
Preparaty CsA dostępne w Polsce [37]

Preparat	Wytwórca
Ciqorin	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Cyclaid	Apotex Europe B.V.
Equoral	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Sandimmun	Novartis Pharma GmbH
Sandimmun Neoral	Novartis Pharma GmbH

### 8.3. Leki refundowane w Polsce w ramach terapii standardowej

#### 8.3.1. Cetyryzyna

##### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwhistaminowe o działaniu ogólnym; pochodne piperazyny (kod ATC: R06AE07). [53–64]

##### Mechanizm działania

Cetyryzyna, metabolit hydroksyzyny u człowieka, jest silnym i selektywnym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H1. Badania wiązania z receptorem *in vitro* nie wykazały istotnego powinowactwa do innych receptorów niż H1. [53–64]

Oprócz działania antagonistycznego w stosunku do receptorów H1, cetyryzyna wykazuje działanie przeciwalergiczne: u pacjentów z nadwrażliwością (atopią) poddawanych prowokacji alergenem, dawka 10 mg podawana raz lub dwa razy na dobę hamuje napływ komórek późnej fazy reakcji zapalnej, eozynofili, do skóry i spojówek. [53–64]

##### Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane (10 mg), syrop (1 mg/ml, 5 mg/5 ml), krople doustne (10 mg/ml), roztwór doustny (1 mg/ml). [53–64]

##### Wskazania do stosowania:

Cetyryzyna jest wskazana u dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat (w przypadku roztworu doustnego, kropli doustnych, syropu) lub od 6 lat (w przypadku tabletek powlekanych) i starszych:

- w łagodzeniu objawów dotyczących nosa i oczu, związanych z sezonowym i przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa,
- w łagodzeniu objawów przewlekłej idiopatycznej pokrzywki. [53–64]

### **Dawkowanie i sposób podawania w CSU**

Dzieci w wieku od 2 do 6 lat: 2,5 mg na dobę (krople, syrop). [54, 55, 60]

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat: 5 mg dwa razy na dobę. [53–64]

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat: 10 mg raz na dobę. [53–64]

### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na cetyryzynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub na hydroksyzynę czy pochodne piperazyny [53–64], a ponadto u pacjentów:

- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $<10$  ml/min), [53–64]
- z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, [53, 56, 57, 59, 61–64]
- z dziedziczną nietolerancją fruktozy, [55, 58]
- poniżej 6 roku życia (roztwór). [58]

### **Zdarzenia niepożądane**

W badaniach klinicznych wykazano, że cetyryzyna w zalecanych dawkach wywołuje zdarzenia niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego o nieznacznym nasileniu, w tym senność, zmęczenie, bóle i zawroty głowy. W niektórych przypadkach obserwowano paradoksalne pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego. Mimo iż cetyryzyna jest selektywnym antagonistą obwodowych receptorów H<sub>1</sub> i jest praktycznie pozbawiona aktywności cholinolitycznej, zgłaszano pojedyncze przypadki trudności w oddawaniu moczu, zaburzeń akomodacji oka i suchości błony śluzowej jamy ustnej. Zgłaszano przypadki zaburzeń czynności wątroby ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych i ze zwiększonym stężeniem bilirubiny. W większości przypadków ustępowały one po przerwaniu przyjmowania cetyryzyny dichlorowodorku. [53–64]

Na podstawie danych pochodzących z okresu po wprowadzeniu cetyryzyny do obrotu nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) i często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ). [53–64]

### **Status rejestracyjny**

Cetyryzyna w postaci tabletek (produkt leczniczy Amertil) otrzymała w dniu 14 kwietnia 1999 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne na terenie Polski, które zostało przedłużone w dniu 9 lipca 2008 roku. [57]

Cetyryzyna w postaci syropu (produkt leczniczy Allertec) otrzymała w dniu 29 grudnia 2000 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne na terenie Polski, które zostało przedłużone w dniu 21 listopada 2006 roku. [55]

### Status refundacyjny w Polsce

Produkty lecznicze Alermed, Allertec, Amertil, CetAlergin, Cetigran, Cetizirizine Genoptim, Letizen, Zyrtec są finansowane ze środków publicznych na poziomie odpłatności 30% ceny leku w ramach wykazu leków refundowanych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach i w zakresie wskazań pozarejestacyjnych obejmujących: atopowe zapalenie skóry, alergię pokarmową – u pacjentów od 6. miesiąca życia, reakcję anafilaktyczną objawiającą się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6. miesiąca życia (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66)). [38]

### Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 21.  
Preparaty dostępne w Polsce [37]

Preparat	Wytwórca
<b>Acatarick Allergy</b>	Chanelle Medical
<b>Alermed</b>	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp.z.o.o.
<b>Alerton</b>	POL-NIL S.A.; Sun-Farm Sp. z o.o.
<b>Alerzina</b>	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp.z.o.o.
<b>Allertec (tabletki, krople, syrop)</b>	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A.; Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Oddział Produkcyjny w Nowej Dębie (tabletki)
<b>Allertec WZF</b>	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A.; Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Oddział Produkcyjny w Nowej Dębie
<b>Amertil (tabletki, krople, roztwór)</b>	Biofarm Sp.z.o.o.; Basic Pharma Manufacturing B.V. (roztwór doustny)
<b>Amertil Bio</b>	Biofarm Sp.z.o.o.
<b>CetAlergin (tabletki, krople, syrop)</b>	ICN Polfa Rzeszów S.A.; Valeant sp. z o.o. sp. j. (krople, syrop)
<b>CetAlergin Ten</b>	ICN Polfa Rzeszów S.A.
<b>Cetigran</b>	POL-NIL S.A.
<b>Cetimezyna</b>	Egis Pharmaceuticals PLC
<b>Cetimezyna Baby</b>	Egis Pharmaceuticals PLC
<b>Cetip</b>	Sofarimex Industria Quimica e Farmaceutica SA
<b>Cetirizine Galpharm</b>	Galpharm International Limited
<b>Cetizirizine Genoptim</b>	Sofarimex Industria Quimica e Farmaceutica SA; Dexcel Pharma GmbH
<b>Cetirizinum Fair-Med</b>	Pharmadox Healthcare Ltd.; Medicofarma S.A.; Fair-Med Healthcare GmbH
<b>Cetrix</b>	Vitalbans Oy

Preparat	Wytwórca
Letizen	Krka, d.d., Novo mesto
Zyrtec (tabletki, krople, roztwór)	Aesica Pharmaceuticals S.r.l.; PHOENIX Pharma Polska Sp. z o.o. (krople, roztwór)
Zyrtec UCB	Aesica Pharmaceuticals S.r.l.; PHOENIX Pharma Polska Sp. z o.o.

### 8.3.2. Lewocetyryzyna

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwhistaminowe o działaniu ogólnym; pochodne piperazyny (kod ATC: R06AE09). [65–76]

#### Mechanizm działania

Lewocetyryzyna, (R)-enancjomer cetyryzyny, jest silnym i wybiórczym antagonistą obwodowych receptorów H1. Badania dotyczące wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do ludzkich receptorów H1 ( $K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$ ). Lewocetyryzyna wykazuje dwukrotnie większe powinowactwo niż cetyryzyna ( $K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$ ). Okres półtrwania procesu odłączania lewocetyryzyny od receptorów H1 wynosi  $115 \pm 38 \text{ min}$ . Po jednorazowym podaniu stopień zablokowania receptorów przez lewocetyryzynę wynosi 90% po 4 godzinach i 57% po 24 godzinach. [65–76]

#### Postać farmaceutyczna

Tabletki (5 mg), roztwór (0,5 mg/ml). [65–76]

#### Wskazania do stosowania:

Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa) i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej (wskazanie pokrzywka w przypadku preparatów Cezera, tabletki; Xyzal, roztwór doustny i tabletki oraz Zyx, tabletki). [65–76]

#### Dawkowanie i sposób podawania w CSU

Dzieci w wieku od 2 do 6 lat: brak możliwości dostosowania dawki produktu w postaci tabletek powlekanych. W przypadku roztworu doustnego zalecana dawka dobową wynosi 2,5 mg podawana w dwóch dawkach po 1,25 mg (2,5 ml dwa razy na dobę). [65–76]

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat: zalecana dawka dobową wynosi 5 mg (1 tabletką powlekana). [65–76]

Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat: zalecana dawka dobową wynosi 5 mg (1 tabletką powlekana). [65–76]

Osoby w podeszłym wieku: u osób w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki. [65–76]

### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na lewocetyryzynę, inne pochodne piperazyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [65–76]

Ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min. [65–76]

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego. [65–76]

### Zdarzenia niepożądane

W badaniach klinicznych z zastosowaniem lewocetyryzyny często i bardzo często występowały zdarzenia niepożądane zestawione poniżej (Tabela 22).

**Tabela 22.**  
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków zawierających lewocetyryzynę [65, 66, 69, 72–76]

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
x	ból głowy, senność, suchość w jamie ustnej, zmęczenie

W badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych z udziałem dzieci w wieku 6.–11. miesiąca życia, od 1. do 6. roku życia oraz w wieku 6–12 lat zarejestrowano częste zdarzenia niepożądane, które przedstawiono poniżej (Tabela 23). [70]

**Tabela 23.**  
Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków zawierających lewocetyryzynę u dzieci (występujące z częstością 1% i większą) [70]

Dzieci w wieku 6–11 miesiąca oraz od 1 roku życia do 6 lat	Dzieci w wieku 6 do 12 lat
biegunka, wymioty, zaparcia, senność, zaburzenia snu	ból głowy, senność

### Status rejestracyjny

Lewocetyryzyna w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Xyzal) otrzymała w dniu 28 października 2005 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne na terenie Polski, które zostało przedłużone dnia 21 sierpnia 2009 roku. [73]

Lewocetyryzyna w postaci roztworu doustnego (produkt leczniczy Xyzal) otrzymała w grudniu 2010 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne na terenie Polski, które zostało przedłużone w kwietniu 2012 roku. [72]

### Status refundacyjny w Polsce

Produkty lecznicze Ahist, Cezera, Contrahist, Lecetax, Lirra, Nossin, Votrezin, Xyzal, Zyx, Zenaro są finansowane ze środków publicznych na poziomie odpłatności 30% ceny leku w ramach wykazu leków refundowanych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach i w zakresie wskazań pozarejestacyjnych obejmujących: atopowe zapalenie skóry, alergię pokarmową – u pacjentów od 6. miesiąca życia, reakcję anafilaktyczną objawiającą się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6. miesiąca życia (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66). [38]

### Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 24.  
Preparaty dostępne w Polsce [37]

Preparat	Wytwórca
Ahist	Synthon B.V.; Synthon Hispania S.L.
Cetilevo	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.; Tillomed Laboratories Ltd.; Glenmark Pharmaceuticals; Europe Limited
Cezera	Krka, d.d., Novo mesto
Contrahist (tabletki, roztwór)	Adamed Sp. z o.o.; Medana Pharma S.A. (roztwór); Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. (tabletki)
Contrahist Allergy	ADAMED Consumer Healthcare S.A.; Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
L-Cetirinox	Synthon B.V.; Synthon Hispania S.L.
Lecetax	Pharmadox Healthcare Ltd.; Pharmaceutical Plants Milve Ltd.; Medis International a.s.
Levocetirizine Bristol Laboratories	Bristol Laboratories Ltd.
Levocetirizine dihydrochloride Fair-Med	Pharmadox Healthcare Ltd.; Medicofarma S.A.; Strandhaven Ltd T/A Somex Pharma
Levocetirizine dihydrochloride Zentiva	Zentiva, k.s.
Lirra	Glenmark Generics (Europe) Ltd.; Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.; Tillomed Laboratories Ltd.
Lirra Gem	Glenmark Generics; Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.; Tillomed Laboratories Ltd.
Medtax	Synthon B.V.; Synthon Hispania S.L.
Nossin	Synthon B.V.; Synthon Hispania S.L.
Votrezin	Salutas Pharma GmbH; Synthon B.V.; Synthon Hispania S.L.



Preparat	Wytwórca
Xyzal (tabletki, roztwór)	Aesica Pharmaceuticals S.r.l.; UCB Pharma Ltd.
Zenaro (tabletki, syrop)	Zentiva, k.s.
Zilola	Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.
Zyx	Biofarm Sp. z o.o.
ZYX Bio	Biofarm Sp. z o.o.

### 8.3.3. Loratadyna

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego (kod ATC: R06A X13). [77–82]

#### Mechanizm działania

Loratadyna jest trójpierścieniowym lekiem przeciwhistaminowym, selektywnym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H1. W zalecanych dawkach nie wykazuje klinicznie znaczącego działania sedatywnego czy przeciwcholinergicznego u większości osób. Podczas długotrwałego leczenia nie obserwowano istotnych klinicznie zmian parametrów czynności życiowych, w wynikach badań laboratoryjnych, w badaniach fizykalnych czy w zapisie elektrokardiograficznym. Loratadyna nie wykazuje znaczącego wpływu na receptory H2. Nie ma wpływu na wychwyt norepinefryny i praktycznie nie wywiera wpływu na czynność układu krążenia i aktywność układu przewodzącego serca. [77–82]

#### Postać farmaceutyczna

Tabletki (10 mg), kapsułki (10 mg), zawiesina doustna (1 mg/ml), syrop (5 mg/5 ml). [77–82]

#### Wskazania do stosowania:

Objawowe leczenie całorocznego i sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. [77–82]

#### Dawkowanie i sposób podawania w CSU

Dzieci w wieku od 2 do 12 lat:

- masa ciała większa niż 30 kg: 10 mg loratadyny na dobę,
- masa ciała mniejsza niż 30 kg: 5 mg loratadyny na dobę. [77–80, 82]

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat: 10 mg loratadyny na dobę. [77–80, 82]

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 6 lat o masie ciała powyżej 30 kg: 10 mg loratadyny w postaci kapsułki. [81]

Nie jest wskazane stosowanie loratadyny w postaci kapsułek u dzieci, których masa ciała jest mniejsza niż 30 kg. [81]

### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (loratadynę) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz ciąża i okres karmienia piersią. [77–82]

### Zdarzenia niepożądane

Tabela 25.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków zawierających loratadynę [78–82]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
x	ból głowy, nerwowość, senność, zmęczenie

### Status rejestracyjny

Loratadyna w postaci tabletek powlekanych oraz zawiesiny doustnej (produkt leczniczy Flonidan) otrzymała w dniu 21 listopada 1997 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne na terenie Polski, które zostało przedłużone dnia 5 listopada 2008 roku. [78]

Loratadyna w postaci syropu (produkt leczniczy Loratan) otrzymała w dniu 2 lutego 2001 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne na terenie Polski, które zostało przedłużone dnia 7 lipca 2005 roku. [82]

### Status refundacyjny w Polsce

Produkty lecznicze Aleric Lora, Flonidan, Loratadyna Galena, Loratan są finansowane ze środków publicznych na poziomie odpłatności 30% ceny leku w ramach wykazu leków refundowanych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach i w zakresie wskazań pozarejestrowanych obejmujących: atopowe zapalenie skóry – u pacjentów od 2. roku życia, alergię pokarmową u pacjentów od 2. roku życia, reakcję anafilaktyczną objawiającą się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 2 roku życia (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66). [38]

## Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 26.  
Preparaty dostępne w Polsce [37]

Preparat	Wytwórca
Aleric Lora	US Pharmacia Sp. z o.o.
Claritine (syrop, tabletki)	Schering-Plough Labo N.V.
Claritine Allergy (syrop, tabletki)	Schering-Plough Labo N.V.
Flonidan (tabletki, zawiesina doustna)	Lek Pharmaceuticals d.d.
Flonidan Control	LEK S.A.; Salutas Pharma GmbH
Loratadine Galpharm	Galpharm International Limited; Teva UK Ltd.
Loratadine-1A Pharma	LEK S.A.; Salutas Pharma GmbH
Loratadyna EGIS	Egis Pharmaceuticals PLC
Loratadyna Galena	Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy Galena
Loratadyna Pylox	Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy Galena
Loratan (kapsułki, syrop)	Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A.
Loratan pro	Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A.
Rotadin	Egis Pharmaceuticals PLC

### 8.3.4. Desloratadyna

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego (kod ATC: R06AX27). [83–96]

#### Mechanizm działania

Desloratadyna jest pozbawionym działania uspokajającego, długo działającym antagonistą histaminy, wykazującym selektywną antagonistyczną aktywność w stosunku do obwodowych receptorów H1. Po podaniu doustnym desloratadyna selektywnie hamuje obwodowe receptory histaminowe H1, ponieważ nie przenika do obwodowego układu nerwowego. [83–96]

#### Postać farmaceutyczna

Tabletki (2,5 mg, 5 mg) – powlekane lub ulegające rozpadowi w jamie ustnej, roztwór doustny (0,5 mg/ml). [83–96]

#### Wskazania do stosowania:

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i pokrzywka. [83–96]

## Dawkowanie i sposób podawania w CSU

Dzieci w wieku od 1. roku do 5 lat: 1,25 mg na dobę. [84, 85, 88, 89, 91, 92, 95]

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat: 2,5 mg na dobę. [84, 85, 88, 89, 91–93, 95]

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i więcej: 5 mg na dobę. [83–96]

## Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na loratadynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [83–96]

## Zdarzenia niepożądane

Najczęściej raportowanymi w badaniach klinicznych zdarzeniami niepożądanymi u dorosłych, występującymi częściej w grupie PLC były: ból głowy, suchość w jamie ustnej oraz zmęczenie. [83–96]

## Status rejestracyjny

Desloratadyna w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Aeriur, Azomyr oraz Neoclarityn) otrzymała w dniu 15 stycznia 2001 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne na terenie Polski, które zostało przedłużone dnia 15 stycznia 2006 roku. [160–162]

Desloratadyna w postaci roztworu doustnego (produkt leczniczy Deslodyna) otrzymała w dniu 5 kwietnia 2012 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne na terenie Polski. [85]

## Status refundacyjny w Polsce

Produkty lecznicze Dasselta, Delortan, Deslodyna, Destoratadine Actavis, Dynid, Goldesin, Hitaxa, Jovesto są finansowane ze środków publicznych na poziomie odpłatności 30% ceny leku w ramach wykazu leków refundowanych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66). [38]

## Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 27.  
Preparaty dostępne w Polsce [37]

Preparat	Wytwórca
Aeriur (tabletki, roztwór, liofilizat)	SP Labo N.V.

<b>Preparat</b>	<b>Wytwórca</b>
<b>Aleric Deslo (tabletki, roztwór)</b>	Genepharm S.A.; Famar A.V.E (roztwór)
<b>Aleric Deslo Active</b>	Genepharm S.A.
<b>Azomyr (tabletki, syrop, roztwór, liofilizat)</b>	SP Labo N.V.
<b>Clarderin (tabletki, roztwór)</b>	ICN Polfa Rzeszów S.A.; Specifar S.A.; Famar Orleans (roztwór)
<b>Dasselta</b>	Krka, d.d., Novo mesto; TAD Pharma GmbH
<b>Dehistar (tabletki, roztwór)</b>	Specifar S.A.; Famar Orleans (roztwór)
<b>Delortan (tabletki, roztwór)</b>	Specifar S.A.; Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A.; Famar Orleans (roztwór)
<b>Denovals</b>	Specifar S.A.
<b>Desada</b>	Genepharm S.A.
<b>Desalergo (tabletki, roztwór)</b>	Genepharm S.A.; Boehringer Ingelheim Hellas S.A. (roztwór)
<b>Deslix (tabletki, roztwór)</b>	Farmaprojects, S.A.; Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
<b>Deslodyna (tabletki, roztwór)</b>	Specifar S.A.; Famar Orleans (roztwór)
<b>Deslodyna pro</b>	Specifar S.A.
<b>Desloraphar</b>	Rottendorf Pharma GmbH
<b>Desloratadine +pharma</b>	Sofarimex Industria Quimica e Farmaceutica Ltd.; Iberfar – Industria; Farmaceutica, S.A.; Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
<b>Desloratadine Actavis</b>	Specifar S.A.; Actavis Ltd.
<b>Desloratadine Farmaprojects (tabletki, roztwór)</b>	Farmaprojects, S.A.
<b>Desloratadine Labormed</b>	Genepharm S.A.
<b>Desloratadine Lupin</b>	Lupin (Europe) Ltd.
<b>Desloratadine Mylan (tabletki, roztwór)</b>	McDermott Laboratories t/a Gerard Laboratories; Specifar S.A.; Famar Orleans (roztwór); Generics [UK] Ltd. (tabletki)
<b>Desloratadine Peseri (tabletki, roztwór)</b>	Genepharm S.A.
<b>Desloratadine ratiopharm</b>	Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company; TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company; Teva UK Ltd.; Pharmachemie B.V.; Teva Sante; Teva Czech Industries s.r.o.; Teva Operations Poland Sp. z o.o.; Teva Pharma, S.L.U.; Merckle GmbH; Teva Pharma B.V.; CT Arzneimittel GmbH
<b>Desloratadine Teva</b>	Teva Pharmaceutical Works Limited by Shares Teva UK Ltd.; Pharmachemie B.V.; TEVA Sante; Merckle GmbH
<b>Desloratadyna Apotex</b>	Apotex Nederland B.V.
<b>Desloratadyna Ibermedgen (tabletki, roztwór)</b>	Laboratorios Normon, S.A.
<b>Dynid (tabletki, roztwór)</b>	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.; Genepharm S.A. (roztwór)
<b>Goldesin (tabletki, roztwór)</b>	Genepharm S.A.
<b>Hitaxa (tabletki, roztwór)</b>	Genepharm S.A.; Adamed Sp. z o.o. (tabletki)
<b>Hitaxa Fast</b>	Genepharm S.A.
<b>Jovesto (tabletki, roztwór)</b>	LEK S.A.; Lek Pharmaceuticals d.d.; Salutas Pharma GmbH; Specifar S.A. (roztwór)
<b>Lordestin (tabletki, roztwór)</b>	Gedeon Richter Romania S.A. (tabletki); Gedeon Richter Romania Ltd. (roztwór)
<b>Lorinespes</b>	Specifar S.A.
<b>Neoclarityn (tabletki, roztwór, liofilizat)</b>	SP Labo N.V.

<b>Preparat</b>	<b>Wytwórca</b>
<b>Pylodes</b>	Glenmark Generics (Europe) Ltd; Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.; PharmaSwiss d.o.o
<b>Sigtalaz</b>	Actavis Ltd.
<b>Suprodeslon (tabletki, roztwór)</b>	Genepfarm S.A.
<b>Symdes (tabletki, roztwór)</b>	Genepfarm S.A.
<b>Teslor (tabletki, roztwór)</b>	Genepfarm S.A.
<b>Teslor fast</b>	Genepfarm S.A.
<b>Teslor fast junior</b>	Genepfarm S.A.

## 9. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

### 9.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- opracowanie wyników badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych dla punktów końcowych, dla których było to konieczne/możliwe,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

### 9.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

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

#### 9.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

##### Populacja

- Dorośli i młodzież (wiek  $\geq 12$  lat) z przewlekłą pokrzywką spontaniczną (CSU), trwającą przynajmniej 6 mies., o ciężkiej postaci (UAS7  $\geq 28$ , DLQI  $> 10$ ), oporną na leczenie zdefiniowane jako brak oczekiwanej poprawy kontroli objawów po przynajmniej 4-tygodniowej terapii obejmującej leki przeciwhistaminowe H1 II generacji (w dawce 4-krotnie przekraczającej dawkę standardową) i dodane do nich leki przeciwleukotrienowe lub przeciwhistaminowe H2, a także konieczność włączania systemowych glikokortykosteroidów (GKS) lub wydłużone okresy stosowania tych leków lub udokumentowana nieskuteczna terapia innymi lekami immunosupresyjnymi.

Z uwagi na brak badań przeprowadzonych w tak ściśle zdefiniowanej populacji, do analizy włączano badania obejmujące wszystkich pacjentów z CSU, niezależnie od czasu trwania choroby i poziomu nasilenia choroby oraz uprzedniego leczenia, a więc szerszą populację niż populacja docelowa, będąca przedmiotem oceny w niniejszej analizie. W publikacjach włączonych do analizy poszukiwano wyników dotyczących podgrup określonych w oparciu o kryteria włączenia do analizy.

### Oceniana interwencja

- OMA stosowany zgodnie z projektem programu lekowego (OMA w terapii dodanej do leczenia standardowego (BSC), w dawce 300 mg lub 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie).

### Komparatory

- leczenie standardowe (BSC) zgodnie z badaniami klinicznymi,
- cyklosporyna (CsA) w terapii dodanej do leczenia standardowego (BSC), w schematach dawkowania stosowanych w dostępnych badaniach klinicznych.

### Punkty końcowe

- zmiana w skalach nasilenia objawów CSU (UAS7, ISS),
- zmiana w skali jakości życia (DLQI),
- odsetek pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym,
- zmiana w konieczności stosowania leczenia doraźnego,
- zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie).

### Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- badania w schemacie grup równoległych lub w grupach naprzemiennych, pod warunkiem, że dostępne były dane z fazy przed pierwszą zmianą krzyżową.

### Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, a także doniesienia konferencyjne.

### 9.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

- badania przeprowadzone u dzieci (<12. r.ż.),
- badania, w których OMA/CsA były stosowane bez BSC,
- badania, w których populację stanowili pacjenci z CSU o podłożu infekcyjnym.



### 9.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

#### 9.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji, komparatorom oraz metodyce badań klinicznych (Tabela 28), które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności eksperymentalnej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło trzech analityków [REDACTED] którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba [REDACTED]. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka [REDACTED]. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 22.1).

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

### 9.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukiwanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [163] Korzystano z:

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

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- Biomed Central (przez PubMed),
- strony internetowe towarzystw naukowych:
  - EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology),
  - GA<sup>2</sup>LEN (*EU-funded network of excellence, the Global Allergy and Asthma European Network*),
  - EDF (*European Dermatology Forum*),
  - WAO (*World Allergy Organization*),
  - AAAAI (*American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*),
  - BSACI (*British Society for Allergy and Clinical Immunology*),
  - BAD (*British Association of Dermatologists*),
  - PTD (Polskie Towarzystwo Dermatologiczne),
  - AAFP (*American Academy of Family Physicians*),
  - AAITO (*Associazione Allergologi Immunologi Territoriali Ospedalieri*),
  - JDA (*Japanese Dermatological Association*),
  - Société Française de Dermatologie,
- rejestry badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register),
- rejestry badań prowadzone przez producentów leków (Novartis, Teva, Medis International, Apotex),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w październiku i listopadzie 2014 roku. Aktualizację przeszukania źródeł informacji medycznej przeprowadzono w listopadzie 2015 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 22.1).

### 9.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez pary dwóch analityków [REDACTED] [REDACTED]. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka [REDACTED]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji (IIA wg AOTMiT). [163]

### 9.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad, według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, co zapewnia obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Każde włączone badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia z badania,
- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, płeć, średni czas trwania CSU, rodzaj wcześniej stosowanej terapii CSU, średnia wartość wyjściowa UAS7 i ISS),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga, czas podania, dawka, kointerwencje, okres stosowania interwencji),
- okresu obserwacji,
- metodyki badania (równoległe/skrzyżowane, obecność zaślepienia, ukrycie kodu alokacji, rodzaj testowanej hipotezy badawczej),

- analizy wyników (ITT, *per protocol* (PP)),
- typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTMiT). [163]

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego analizowanego punktu końcowego w skali GRADE, korzystając z algorytmu zaimplementowanego w programie GradePro. [164]

#### 9.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez czterech analityków ██████████. Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka ██████████.

#### 9.5. Analiza statystyczna wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez czterech analityków (MC, DC, JJ, PN). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez drugiego analityka (SS).

Wyniki dla zmiennych ciągłych wyrażano w postaci średniej różnicy (MD), a w przypadku wartości skumulowanych (metaanalizy) w postaci średniej ważonej różnicy (WMD, *weighted mean difference*).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie.

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p.

We wszystkich przypadkach wyniki podawano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007/2010,
- Sophie v. 1.5 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji i zgodny z programem STATA v. 10.0),
- CurveSnap 1.1.

## 9.6. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników w metaanalizach przeprowadzono ocenę heterogeniczności pomiędzy poszczególnymi badaniami, spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszym etapie badania zostały ocenione pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

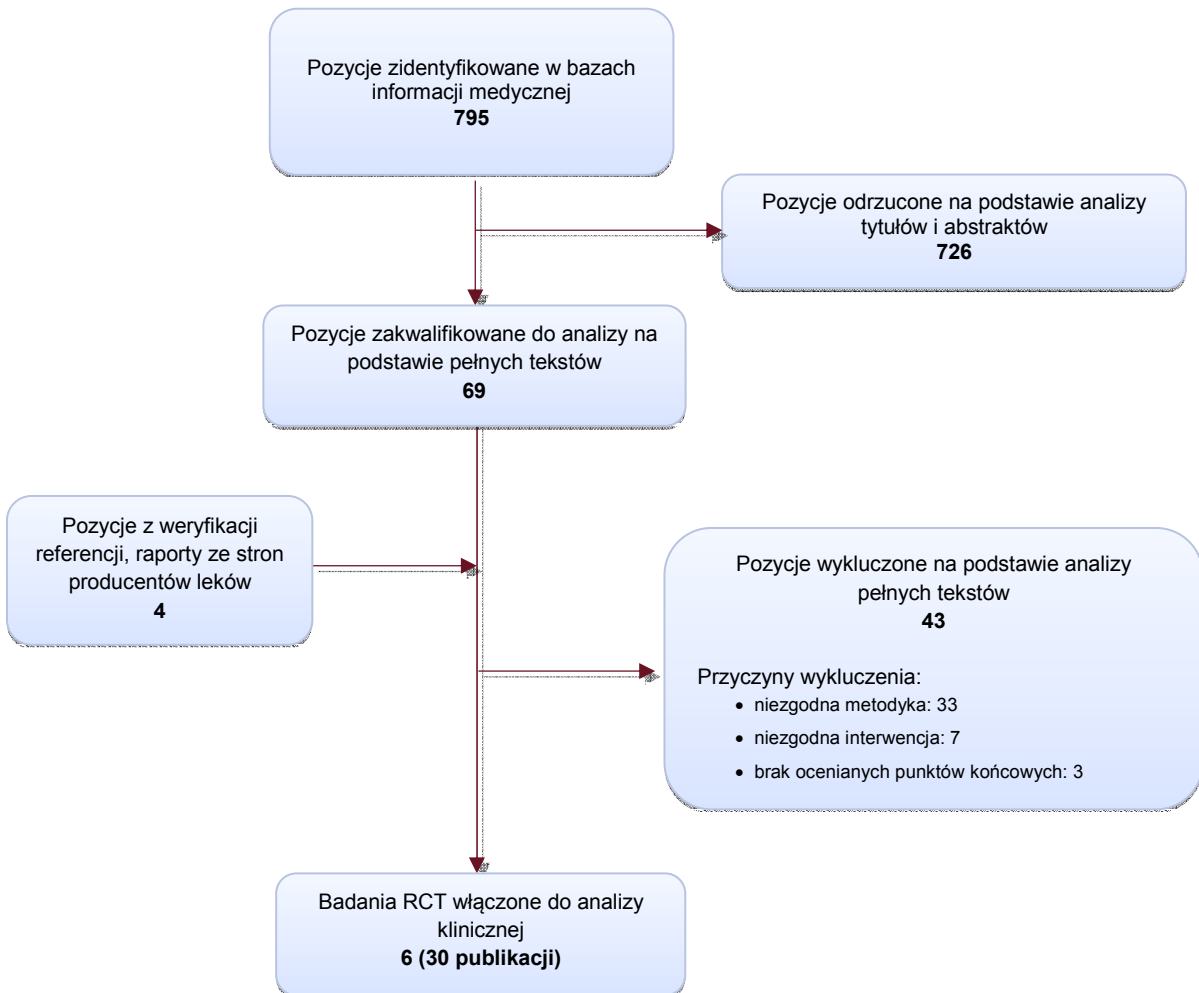
W dalszej kolejności przeprowadzono analizę homogeniczności na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy nie są homogeniczne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość  $p$  była mniejsza od 0,1 ( $p < 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ( $p < 0,1$ ) przeprowadzono kumulację metodą *random effect model*. W innych przypadkach ( $p \geq 0,1$ ) przeprowadzono kumulację metodą *fixed effect model*.

## 10. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

### 10.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 795 pozycji literaturowych (w tym powtarzające się tytuły). Weryfikacji poddano także referencje dostępnych przeglądów systematycznych, strony towarzystw naukowych i rejestry badań w toku. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 69 pozycji (oraz dodatkowo 4 pozycje z przeszukania rejestru clinicaltrials.gov). Spośród zidentyfikowanych pozycji bibliograficznych kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniało łącznie 6 badań RCT opisanych w 30 publikacjach (Rysunek 5).

**Rysunek 5.**  
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [169]



Spośród 6 RCT włączonych do analizy (Tabela 29), 4 dotyczyły porównania OMA z PLC przy równoczesnym stosowaniu terapii BSC, przy czym w 2 badaniach oceniano dawkę 300 mg OMA, a w 2 kolejnych dawki 150 mg oraz 300 mg OMA. Nie odnaleziono badań, w których porównywano bezpośrednio OMA z CsA, konieczne zatem stało się przeprowadzenie porównania pośredniego. Zidentyfikowano 2 RCT oceniające CsA względem PLC przy równoczesnym stosowaniu terapii BSC, które umożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego.

**Tabela 29.**  
**Badania dla OMA oraz CsA stosowanych w CSU włączone do analizy klinicznej**

Badanie	Porównanie	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
<b>Badania dla OMA</b>				
<b>ASTERIA I</b>	OMA <sup>a</sup> vs PLC / skojarzone z BSC	Saini 2014a	Pełny tekst	[165]
		Saini 2015	Pełny tekst	[166]
		Saini 2013	Abstrakt konferencyjny	[167]
		NCT01287117	Raport z clinicaltrials.gov	[168]
<b>ASTERIA II</b>	OMA <sup>a</sup> vs PLC / skojarzone z BSC	Maurer 2013a	Pełny tekst	[13]
		Casale 2013	Abstrakt konferencyjny	[169]
		Zazzali 2013b	Abstrakt konferencyjny	[170]
		NCT01292473	Raport z clinicaltrials.gov	[171]
<b>GLACIAL</b>	OMA <sup>b</sup> vs PLC / skojarzone z BSC	Kaplan 2013	Pełny tekst	[172]
		Antonova 2014	Abstrakt konferencyjny	[173]
		Katellaris 2014	Abstrakt konferencyjny	[174]
		Maurer 2013b	Abstrakt konferencyjny	[175]
		Zazzali 2013a	Abstrakt konferencyjny	[176]
		NCT01264939	Raport z clinicaltrials.gov	[177]
<b>MYSTIQUE</b>	OMA <sup>b</sup> vs PLC / skojarzone z BSC	Saini 2011a	Pełny tekst	[178]
		Saini 2011b	Abstrakt konferencyjny	[179]
		Spector 2010	Abstrakt konferencyjny	[180]
		Maurer 2012	Abstrakt konferencyjny	[181]
		NCT00866788	Raport z clinicaltrials.gov	[182]
<b>Analizy post-hoc dla OMA</b>				
<b>ASTERIA I/II + GLACIAL</b>	OMA vs PLC / skojarzone z BSC	Casale 2015	Pełny tekst	[183]
		Bernstein 2014	Abstrakt konferencyjny	[184]
		Casale 2014	Abstrakt konferencyjny	[185]
		Goldstein 2015	Abstrakt konferencyjny	[186]
		Janssens 2015	Abstrakt konferencyjny	[187]
		Maurer 2014a	Abstrakt konferencyjny	[188]
		Rosen 2015	Abstrakt konferencyjny	[189]
		Stull 2015	Abstrakt konferencyjny	[190]
<b>Badania dla CsA</b>				
<b>Grattan 2000</b>	CsA vs PLC / skojarzone z BSC	Grattan 2000	Pełny tekst	[156]
<b>Vena 2006</b>		Vena 2006	Pełny tekst	[27]
		Vena 2002	Abstrakt konferencyjny	[191]

a) Badanie obejmuje dawki 300 mg i 150 mg OMA.

b) Badanie obejmuje dawkę 300 mg OMA.

## 10.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

### OMA vs PLC

Do analizy klinicznej włączono 4 RCT (19 publikacji), w których dokonano porównania OMA skojarzonego z BSC względem PLC dodanego do BSC:

- ASTERIA I,
- ASTERIA II,
- GLACIAL,
- MYSTIQUE.

Dodatkowo odnaleziono 8 publikacji przedstawiających analizy *post-hoc* dla badań ASTERIA I, ASTERIA II oraz GLACIAL.

Najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy, porównujących OMA względem PLC przedstawiono poniżej, natomiast szczegółowe charakterystyki badań zaprezentowano w Aneksie (Rozdział 22.3.1).

Odnalezione badania dla OMA oceniono jako generalnie homogenne, z nieznacznymi różnicami odzwierciedlającymi różnice w populacji dla CSU, w związku z czym uznano, że przeprowadzenie kumulacji (metaanaliz) jest uzasadnione. Kumulację wyników przeprowadzono dla wyników o tym samym okresie obserwacji i interwencji.

Wszystkie włączone badania zostały zaprojektowane jako randomizowane (typ IIA według AOTMIT), podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe próby kliniczne w układzie grup równoległych. We wszystkich badaniach przeprowadzono randomizację z zastosowaniem metody IVRS (*ang. Interactive voice response system*), która zapewnia ukrycie kodu alokacji. W przypadku badań ASTERIA I, ASTERIA II i MYSTIQUE dokonano randomizacji w stosunku 1:1:1:1 (badania z trzema różnymi dawkami OMA<sup>1</sup>), natomiast w badaniu GLACIAL dokonano randomizacji w stosunku 3:1 (jedna dawka OMA). We wszystkich badaniach przeprowadzono stratyfikację pacjentów ze względu na wyjściową wartość w skali ISS, masę ciała oraz ośrodek badawczy. W badaniach ASTERIA I i MYSTIQUE zaślepieniu podlegali pacjenci, personel medyczny oraz sponsor badania, a sposób zaślepienia interwencji uznano za prawidłowy. W badaniu ASTERIA II podano niepełny opis metody zaślepienia, a w badaniu GLACIAL nie podano metody zaślepienia interwencji. We wszystkich pracach przedstawiono pełną informację na temat liczby pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn. Jakość metodologiczną badań ASTERIA I i MYSTIQUE oceniono na 5/5 punktów w skali Jadad, natomiast jakość metodologiczna badania ASTERIA II i GLACIAL została oceniona na 4/5 punktów w skali Jadad.

Okres interwencji niezależnie od dawki OMA/PLC w badaniach ASTERIA I i GLACIAL wynosił 24 tygodnie, w badaniu ASTERIA II 12 tygodni, a w pracy MYSTIQUE 4 tygodnie. W badaniach

<sup>1</sup> Ze względu na cel niniejszej analizy, uwzględniono pacjentów przyjmujących OMA w dawce 150 mg oraz 300 mg.



ASTERIA I, ASTERIA II i GLACIAL okres *follow-up* wynosił 16 tygodni, a w badaniu MYSTIQUE 12 tygodni.

W badaniach ASTERIA I i ASTERIA II pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana w ISS raportowana w 12. tygodniu leczenia. W badaniu MYSTIQUE pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana w UAS7 raportowana w 4. tygodniu leczenia. Z kolei pierwszorzędnym punktem w pracy GLACIAL była ocena profilu bezpieczeństwa OMA oceniana poprzez analizę częstości i nasilenia AE, SAE oraz zmianę w czynnościach życiowych i wynikach badań laboratoryjnych w 24. tygodniu badania. W badaniach analizowano również nasilenie CSU, jakość życia oraz występowanie obrzęku naczynioruchowego i bezpieczeństwo. We wszystkich badaniach testowano hipotezę *superiority*, a wyniki analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) uwzględniającą pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku. Ponadto we wszystkich pracach wyniki raportowano wyłącznie w trakcie stosowania aktywnej terapii (okres interwencji, OI) oraz w okresie całego badania (okres badania, OB) obejmującego okres interwencji oraz *follow-up*, podczas którego odstawiono OMA i PLC, a kontynuowano wyłącznie leczenie podstawowe. W badaniach podano również wyniki dotyczące bezpieczeństwa odnotowane wyłącznie w okresie *follow-up*, przy czym z uwagi na cel niniejszej analizy, powyższe dane nie zostały zaprezentowane w ramach analizy klinicznej.

### **Populacja i interwencja (analiza dla dawki 300 mg OMA)**

Populację docelową we wszystkich 4 badaniach, gdzie jedną z grup tworzyli pacjenci leczeni OMA w dawce 300 mg, stanowili chorzy w wieku 12–75 lat lub 18–75 lat (w zależności od ośrodka) z CSU/CIU<sup>2</sup> (ASTERIA I i ASTERIA II) lub CIU<sup>2</sup> (badania GLACIAL i MYSTIQUE) trwającą przynajmniej 6 miesięcy (ASTERIA I, ASTERIA II i GLACIAL) lub przynajmniej 3 miesiące (MYSTIQUE) oporną na terapię standardową (AH1, AH2, LTRA i inne). W badaniach wzięło udział łącznie 700 chorych, spośród których 437 pacjentów włączono do grup badanych, a 263 do grup kontrolnych. Średnia wieku pacjentów wahała się w zakresie 42,4–44,3 roku w grupie OMA i 40,4–44,3 roku w grupie PLC. Średni czas trwania CSU w badaniach ASTERIA I, ASTERIA II i GLACIAL wahał się od 6,1 do 7,0 lat w grupie OMA i od 7,0 do 8,8 lat w grupie PLC. W badaniu MYSTIQUE nie podano danych na temat średniego czasu trwania CSU. Wszyscy pacjenci włączeni do badań przyjmowali w ramach wcześniejszej terapii leki z grupy AH1. Dodatkowo, w badaniu GLACIAL pacjenci stosowali również inne leki (AH2, LTRA, steroidy i leki immunosupresyjne). W badaniach ASTERIA I, ASTERIA II i GLACIAL przedstawiono dane na temat odsetka pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w tygodniu poprzedzającym randomizację, który mieścił się w granicach 41,0%–54,4% w grupie OMA i 38,0%–55,0% w grupie PLC.

Pacjenci z grupy badanej przyjmowali we wszystkich badaniach OMA w dawce 300 mg raz na 4 tygodnie w skojarzeniu z lekami stosowanymi w ramach BSC. W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali PLC dodane do BSC. We wszystkich włączonych badaniach lekami stosowanymi w ramach BSC były leki z grupy AH1 II generacji. W badaniu GLACIAL w ramach BSC pacjenci

<sup>2</sup> Wykluczano pacjentów z pokrzywką o znanej przyczynie, wobec powyższego populacja tych badań spełnia kryteria włączenia do niniejszej analizy.

przyjmowali AH1 razem z AH2 (56% vs 54,2% pacjentów), AH1 w skojarzeniu z AH2 i LTRA (25,4% vs 30,1% pacjentów), AH1 razem z LTRA (14,3% vs 13,3% pacjentów) oraz inne kombinacje tych leków (4,4% vs 2,4% pacjentów). Autorzy wszystkich badań dopuszczali stosowanie terapii dodatkowej w postaci difenhydraminy w ramach leczenia doraźnego objawów CSU. Terapię BSC stosowano przez cały okres trwania badań w każdym z badań i w każdym z ramion badań.

### **Populacja i interwencja (analiza dla dawki 150 mg OMA)**

W badaniach ASTERIA I i ASTERIA II jedną z grup tworzyli pacjenci leczeni OMA w dawce 150 mg, w wieku 12–75 lat lub 18–75 lat (w zależności od ośrodka) z CSU/CIU<sup>3</sup> trwającą przynajmniej 6 miesięcy oporną na leczenie AH1. W badaniach wzięło udział łącznie 321 chorych, spośród których 162 pacjentów włączono do grup badanych, a 159 do grup kontrolnych. Średnia wieku pacjentów wahała się w zakresie 41,1–43,0 lata w grupie OMA i 40,4–43,1 roku w grupie PLC. Średni czas trwania CSU wahał się od 7,2 do 7,6 lat w grupie OMA i od 7,0 do 7,2 lat w grupie PLC. Wszyscy pacjenci włączeni do badań przyjmowali w ramach wcześniejszej terapii leki z grupy AH1. W badaniach ASTERIA I, ASTERIA II przedstawiono dane na temat odsetka pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w tygodniu poprzedzającym randomizację, który mieścił się w granicach 46,0%–47,5% w grupie OMA i 38,0%–55,0% w grupie PLC.

Pacjenci z grupy badanej w obu badaniach przyjmowali OMA w dawce 150 mg raz na 4 tygodnie w skojarzeniu z lekami stosowanymi w ramach BSC. W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali PLC dodane do BSC. W obu badaniach lekami stosowanymi w ramach BSC były leki z grupy AH1 II generacji. Autorzy obu badań dopuszczali stosowanie terapii dodatkowej w postaci difenhydraminy w ramach doraźnego leczenia objawów CSU. Terapię BSC stosowano przez cały okres trwania badań w każdym z ramion obu badań.

### **CsA vs PLC**

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 2 badania RCT przedstawiające porównanie CsA skojarzonego z BSC względem PLC dodanego do BSC:

- Grattan 2000,
- Vena 2006.

Badanie Grattan 2000 zaprojektowano jako dwuośrodkową, randomizowaną próbę kliniczną w układzie grup równoległych. W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, które obejmowało pierwsze 4 tygodnie stosowania interwencji. Po tym okresie przez kolejne 20 tygodni badanie miało charakter otwarty.

Badanie Vena 2006 było wieloośrodkową, randomizowaną, trójramienną próbą kliniczną w układzie grup równoległych, w której podwójne zaślepienie utrzymywano do zakończenia okresu obserwacji

<sup>3</sup> Wykluczano pacjentów z pokrzywką o znanej przyczynie, wobec powyższego populacja tych badań spełnia kryteria włączenia do niniejszej analizy.

(24 tygodnie). W badaniu oceniano dwa schematy podawania CsA. Pierwszy zakładał stosowanie CsA przez 16 tygodni, w ramach drugiego pacjenci przyjmowali CsA + PLC przez 8 tygodni, a następnie PLC przez kolejne 8 tygodni. Grupę kontrolną stanowili pacjenci przyjmujący PLC przez 16 tygodni.

W badaniu Grattan 2000 przeprowadzono randomizację komputerową, a ukrycie kodu alokacji i metodę zaślepienia uznano za prawidłową. W publikacji Vena 2006 nie przedstawiono informacji na temat metody randomizacji oraz metody zaślepienia. W obu badaniach przedstawiono w sposób prawidłowy informacje dotyczące utraty pacjentów z badania. Wiarygodność metodologiczną badania Grattan 2000 oceniono na 5/5 punktów w skali Jadad, a badania Vena 2006 na 3/5 punktów w skali Jadad.

Do obu badań włączono pacjentów z ciężką CIU<sup>4</sup>, u których występowała oporność na AH1. Łącznie w obu badaniach 84 pacjentów otrzymywało CsA, a 45 pacjentom podawano PLC. W badaniu Grattan 2000 brali udział pacjenci z medianą wieku wynoszącą odpowiednio dla grupy badanej i kontrolnej 32,5 roku (zakres 19–72) oraz 33,5 roku (zakres 23–60). W badaniu Vena 2006 uczestniczyli pacjenci ze średnią wieku wynoszącą 44 lata (grupa CsA 16 tyg.), 37,1 roku (grupa CsA 8 tyg., PLC 8 tyg) oraz 41,7 roku (PLC 16 tyg.). Mediana trwania CSU w badaniu Grattan 2000 wynosiła dla grupy badanej i kontrolnej odpowiednio 12 miesięcy i 8,5 miesiąca. W badaniu Vena 2006 średni czas trwania CSU wynosił 3,7 roku (grupa CsA 16 tyg.), 6,2 roku (grupa CsA 8 tyg., PLC 8 tyg) oraz 2,4 roku (PLC 16 tyg.). W badaniu Grattan 2000 nie przedstawiono dokładnych danych na temat stosowanej wcześniej terapii CSU, jednak podano informację, że wszyscy pacjenci wykazywali słabą odpowiedź na leki AH. W badaniu Vena 2006 wszyscy pacjenci stosowali wcześniej AH1. W obu badaniach nie przedstawiono danych na temat występowania obrzęku naczynioruchowego.

Okres interwencji (stosowanie CsA/PLC) w badaniu Grattan 2000 wynosił 4 tygodnie, a w badaniu Vena 2006 16 tygodni. Okres *follow-up* obejmował 20 tygodni w badaniu Grattan 2000 i 8 tygodni w badaniu Vena 2006.

W badaniu Grattan 2000 CsA podawano w dawce 4 mg/kg/dzień razem z cetyryzyną (AH1) w dawce 20 mg/dzień przez 4 tygodnie. W badaniu Vena 2006 podawano CsA w dawce 5 mg/dzień (dni: 0–13), następnie 4 mg/dzień (dni: 14–27) oraz 3 mg/dzień (począwszy od dnia 28. do końca badania) razem z cetyryzyną w dawce 10 mg/dzień. W badaniu Vena 2006 dopuszczano możliwość stosowania leczenia doraźnego (nie podano szczegółów), natomiast w badaniu Grattan 2000 nie przedstawiono danych na temat leczenia doraźnego. Terapię BSC stosowano przez cały okres trwania badań w każdym z badań i w każdym z ramion badań.

W badaniu Grattan 2000 pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana w UAS7 (raportowana w 4 tygodniu leczenia), a w badaniu Vena 2006 zmiana w skali nasilenia CSU (*severity score*). Ponadto w obu badaniach analizowano również nasilenie CSU, jakość życia, odpowiedź na leczenie oraz bezpieczeństwo. W żadnej z prac nie podano informacji na temat testowanej hipotezy, jednak z uwagi

<sup>4</sup> Zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia założono, że populacja odpowiada CSU.

na porównanie z PLC można założyć, że porównania ukierunkowane były na wykazanie przewagi CsA nad PLC (hipoteza *superiority*). W badaniu Grattan 2000 wyniki analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), a w badaniu Vena 2006 zgodnie z intencją leczenia (ITT). Dane raportowano w okresie interwencji, tj. podczas stosowania aktywnej terapii oraz w okresie badania, który obejmował zarówno okres stosowania terapii, jak i *follow-up*. Ponadto w jednym z badań (Grattan 2000) dane dla bezpieczeństwa CsA i PLC raportowano po całym okresie badania, w skład którego wchodziła faza RCT oraz faza otwarta. Podczas tej ostatniej pacjenci z ramienia PLC mogli stosować CsA. Wyników tej analizy nie przedstawiono w niniejszym dokumencie z uwagi na odmienny cel niniejszej analizy oraz brak możliwości uwzględnienia tych danych do porównania pośredniego z OMA.

Najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy, porównujących CSA względem PLC przedstawiono poniżej (Tabela 30), natomiast szczegółowe charakterystyki badań zaprezentowano w Aneksie (Rozdział 22.3.2).

Z uwagi na różne okresy interwencji oraz obserwacji nie przeprowadzono kumulacji wyników obu badań.

Tabela 30.  
Charakterystyka badań klinicznych dla porównania OMA vs PLC oraz CSA vs PLC

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	Populacja <sup>h</sup>	Grupa	N	Średni czas trwania CSU/CIU [lata]	Średnia wyjściowa wartość UAS7	Obrzęk naczynioruchowy (%)	BSC stosowana wraz z OMA/CsA/PLC (%)			
									AH1	AH2	LTRA	Inne
ASTERIA I	40	24	CSU/CIU	OMA 300 mg	81	6,2	31,3	42,0%	100%	bd	bd	bd
				OMA 150 mg	80	7,6 <sup>a</sup>	30,3	47,5%	100%	bd	bd	bd
				PLC	80	7,0 <sup>a</sup>	31,1	55,0%	100%	bd	bd	bd
ASTERIA II	28	12	CSU/CIU	OMA 300 mg	79	6,1	29,5	41,0%	100%	bd	bd	bd
				OMA 150 mg	82	7,2	31,4	46,0%	100%	bd	bd	bd
				PLC	79	7,2	31,0	38,0%	100%	bd	bd	bd
GLACIAL	40	24	CIU	OMA 300 mg	252	7,0	31,2	54,4%	100% <sup>h</sup>	56,0% <sup>b</sup>	25,4% <sup>c</sup> i 14,3% <sup>b</sup>	4,4% <sup>d</sup>
				PLC	83	8,8	30,2	49,4%	100% <sup>h</sup>	54,2% <sup>b</sup>	30,1% <sup>c</sup> i 13,3% <sup>b</sup>	2,4% <sup>d</sup>
MYSTIQUE	16	4	CIU	OMA 300 mg	25	bd <sup>e</sup>	27,7	bd	100%	bd	bd	bd
				PLC	21	bd <sup>e</sup>	31,0	bd	100%	bd	bd	bd
Grattan 2000	24	4	CIU	CsA	20	12 mies. (3–60) <sup>f</sup>	20 (9–36) <sup>f</sup>	bd	100%	bd	bd	bd
				PLC	10	8,5 mies. (3–192) <sup>f</sup>	28 (17–41) <sup>f</sup>	bd	100%	bd	bd	bd
Vena 2006	24	16	CIU	CsA	31	3,7 roku	11,1 <sup>g</sup>	bd	100%	bd	bd	bd
	24	8->8		CsA->PLC	33	6,2 roku	11,2 <sup>g</sup>	bd	100%	bd	bd	bd
	24	16		PLC	35	2,4 roku	11,1 <sup>g</sup>	bd	100%	bd	bd	bd

a) Dane zebrane od 78 pacjentów z grupy OMA 150 mg oraz 78 z grupy PLC.

b) W skojarzeniu z AH1.

c) W skojarzeniu z AH1 i AH2.

d) Inne kombinacje, w publikacji nie podano nazw leków.

e) Zgodnie z kryteriami włączenia do badania CSU trwała przynajmniej 3 miesiące.

f) Mediana (zakres).

g) Skala nasilenia objawów (severity score).

h) W dawkach standardowych lub maksymalnie 4x wyższych.

i) W oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia chorych do/z badań uznano, że populacje są spójne i obejmują chorych z CSU.

### 10.3. Analiza homogeniczności

Przeprowadzona ocena charakterystyki badań wskazuje na znaczne rozbieżności pomiędzy pracami dla CsA i OMA przede wszystkim (choć nie wyłącznie) odnośnie do długości okresu interwencji i obserwacji (Rozdział 10, Tabela 30). OMA stosowano przez 4 tyg., 12 tyg. lub 24 tyg., podczas gdy terapia CsA trwała 4 tyg., 8 tyg. lub 16 tyg. **Wobec powyższego w dalszej ocenie homogeniczności uwzględniono badania najbardziej homogenne pod względem okresów obserwacji i interwencji. Badanie Grattan 2000 (CsA vs PLC), w którym okres interwencji wynosił 4 tyg., a czas trwania obserwacji 24 tyg. najbardziej odpowiada badaniu MYSTIQUE (OMA 300 mg vs PLC), w którym pacjenci stosowali terapię przez 4 tyg., a obserwację prowadzono przez 16 tyg.** Jednakże, w grupach kontrolnych obu badań, odnotowano znaczne różnice zarówno odnośnie do wartości wyjściowych, jak i do zmiany w UAS7 po 4 tyg. leczenia. W grupie PLC badania dla OMA 300 mg zmiana w UAS7 wynosiła niespełna 7 pkt, podczas gdy w grupie referencyjnej badania Grattan 2000 dla CsA była 3-krotnie mniejsza (-2,3 pkt; Tabela 31).

**Tabela 31.**  
Analiza homogeniczności badań dla porównania OMA vs CsA

Zmienna	MYSTIQUE		Grattan 2000	
	OMA 300 mg	PLC	PLC	CsA
Średnia wartość wyjściowa w UAS7 (SD)	27,7 (7,19)	31,0 (7,32)	20 (9-36) <sup>a</sup>	28 (17-41) <sup>a</sup>
Średnia zmiana w UAS7 po 4 tyg. (SD)	-19,93 (12,38)	-6,91 (9,84)	-2,3 [-7,9; 3,3] <sup>b</sup>	-12,7 [-18,8; -6,6] <sup>b</sup>

a) Mediana (zakres).  
b) 95%CI.

Należy także zwrócić uwagę na fakt, że badania MYSTIQUE oraz Grattan 2000 charakteryzują się krótkim okresem interwencji (4 tyg.), a także niską liczebnością próby (46 osób vs 30 osób), w związku z czym wnioskowanie na ich podstawie o względnej skuteczności i bezpieczeństwie OMA i CsA miałyby liczne ograniczenia. O ile badanie Grattan 2000 można uznać za reprezentatywne w odniesieniu do dostępnych dowodów naukowych dla CsA, to badanie MYSTIQUE jest najkrótszym oraz najmniejszym liczebnie spośród wszystkich włączonych prac dla OMA. W przypadku OMA opublikowano bowiem jeszcze 3 inne RCT o wyższej wiarygodności, większej liczebności populacji badanej oraz o dłuższych okresach interwencji i obserwacji niż badanie MYSTIQUE. Jednocześnie brakuje analogicznych badań dla CsA. Wobec powyższego uznano, że zasadne jest przeprowadzenie porównania pośredniego bez dostosowania, w sposób opisowy.

## 11. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

### 11.1. Omalizumab

#### 11.1.1. Wpływ terapii na nasilenie objawów pokrzywki

##### Zmiana w skali oceniającej nasilenie objawów pokrzywki UAS7

###### OMA 300 mg

We wszystkich ocenianych okresach obserwacji wykazano przewagę OMA 300 mg nad PLC w zmniejszeniu nasilenia objawów CSU ocenianych w skali UAS7 (Tabela 32). Już po 4-tygodniowej terapii OMA 300 mg odnotowano znamiennej statystycznie różnicę o ponad 13 pkt, która utrzymywała się na zbliżonym poziomie przez cały okres leczenia, tj. do 24 tyg. W ocenie przeprowadzonej po 4 tyg. od zaprzestania leczenia (28 tyg. od randomizacji) średnia ważona różnica pomiędzy grupami uległa zmniejszeniu, aczkolwiek nadal pozostała znamiennej statystycznie (Tabela 32).

###### OMA 150 mg

Po 12 tyg. terapii odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów CSU ocenianych w skali UAS7 po zastosowaniu OMA 150 mg (Tabela 32). W ocenie przeprowadzonej po 24 tyg. terapii, jak również po 4 tyg. od ukończenia leczenia (28 tyg. od randomizacji) nie wykazano statystycznie istotnej przewagi OMA 150 mg nad PLC (Tabela 32).

Tabela 32.  
Zmiana w UAS7 względem wartości wyjściowej dla porównania OMA vs PLC

OB [tyg.]	OI [tyg.]	Liczba RCT	Liczebność próby		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			OMA	PLC			
<b>Dawka 300 mg OMA</b>							
4	4	1	25	21	MD = -13,02 [-19,44; -6,60]	<0,001	S
12	12	3	412	212	WMD = -11,38 [-13,36; -9,40]	0,65	W
24 <sup>b</sup>	24	2	333	163	WMD = -10,33 [-12,68; -7,98]	0,97	W
28 <sup>c</sup>	24	2	333	163	WMD = -6,65 [-9,00; -4,30]	0,81	S
<b>Dawka 150 mg OMA</b>							
12	12	2	162	159	WMD = -6,96 [-9,65; -4,26]	0,70	W
24	24	1	80	80	MD = -2,48 [-6,49; 1,53]	bd	S
28 <sup>c</sup>	24	1	80	80	MD = 1,56 [-2,18; 5,30]	bd	S

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Wyniki częściowo oparte o dane odczytane z wykresów.

c) Wyniki w całości oparte o dane odczytane z wykresów.

## Uzyskanie minimalnej istotnej poprawy

### OMA 300 mg

Stosowanie 12-tygodniowej terapii OMA 300 mg w porównaniu z PLC przyczyniło się do istotnego statystycznie skrócenia czasu potrzebnego do uzyskania minimalnej istotnej różnicy (MID) w skali UAS7, zdefiniowanej jako redukcja o  $\geq 5$  pkt (Tabela 33). Także stosowanie 12-tygodniowej terapii OMA 150 mg w porównaniu z PLC przyczyniło się do istotnego statystycznie skrócenia czasu potrzebnego do uzyskania minimalnej istotnej różnicy (MID) w skali UAS7, zdefiniowanej jako redukcja o  $\geq 5$  pkt. Stosowanie 12-tygodniowej terapii OMA 150 mg w porównaniu z PLC przyczyniło się do istotnego statystycznie skrócenia czasu potrzebnego do uzyskania minimalnej istotnej różnicy (MID) w skali UAS7, zdefiniowanej jako redukcja o  $\geq 5$  pkt (Tabela 33).

Tabela 33

### OMA 150 mg

Stosowanie 12-tygodniowej terapii OMA 150 mg w porównaniu z PLC przyczyniło się do istotnego statystycznie skrócenia czasu potrzebnego do uzyskania minimalnej istotnej różnicy (MID) w skali UAS7, zdefiniowanej jako redukcja o  $\geq 5$  pkt (Tabela 33).

Tabela 33.  
Mediana czasu do uzyskania MID w ocenie UAS7 [tygodnie] dla porównania OMA vs PLC

Badanie	Definicja	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		HR [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
				N	M [95%CI]	N	M [95%CI]			
<b>Dawka 300 mg OMA</b>										
ASTERIA I	Redukcja UAS7 $\geq 5$	12	12	76	1,5	57	6,0	<b>2,69 [1,86; 3,90]</b>	<0,0001	S
<b>Dawka 150 mg OMA</b>										
ASTERIA I	Redukcja UAS7 $\geq 5$	12	12	66	3,0	57	6,0	<b>1,67 [1,15; 2,44]</b>	<0,05	W

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI  
G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski; M – mediana

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

## Odpowiedź na leczenie

### OMA 300 mg

W grupie OMA 300 mg znamienne statystycznie wyższy niż w ramieniu PLC był odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie objawów CSU ( $UAS \leq 6$ ) oraz odsetek chorych, u których doszło do całkowitego ustąpienia objawów CSU ( $UAS7 = 0$ ) zarówno po 12 tyg., jak i po 24 tyg. leczenia (Tabela 34). W odniesieniu do powyższych punktów końcowych nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami po 16 tyg. od zakończenia 24-tygodniowej terapii (Tabela 34).

Przeprowadzona w ramach badania MYSTIQUE analiza *post-hoc* wykazała, że 4-tygodniowa terapia OMA 300 mg pozwalała na uzyskanie całkowitej poprawy u 36% pacjentów, podczas gdy w grupie kontrolnej żaden pacjent nie uzyskał całkowitej poprawy. Ponadto w grupie OMA 300 mg znamienne



statystycznie wyższy niż w grupie PLC był odsetek pacjentów uzyskujących 90-procentową (40% vs 5% pacjentów), jak również 75-procentową (60% vs 10%) i 50-procentową redukcję objawów (80% vs 24%) (Tabela 34).

### OMA 150 mg

W grupie OMA 150 mg w porównaniu z grupą PLC odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie (UAS7 = 0), a także odsetek pacjentów ze zmniejszeniem objawów (UAS7 ≤ 6) po 12 tyg. terapii. Po 24 tyg. leczenia różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie (Tabela 34).

**Tabela 34.**  
Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz poprawą w skali UAS dla porównania OMA vs PLC

OB [tyg.]	OI [tyg.]	Liczba RCT	OMA n/N (%)	PLC n/N (%)	RB [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
<b>Dawka 300 mg OMA</b>								
<b>Odpowiedź na leczenie (brak świądu i bąbli pokrzywkowych, wynik w skali UAS7 = 0)</b>								
4	4	1 <sup>b, ph</sup>	9/25 (36%)	0/21 (0%)	16,08 [0,99; 260,85]	NNT = 3 [2; 7]	bd	S
12	12	3	149/412 (36%)	15/242 (6%)	<b>6,21 [3,68; 10,48]</b>	NNT = 4 [3; 4]	0,44	S
24	24	1	39/81 (48%)	10/80 (13%)	<b>3,85 [2,07; 7,18]</b>	NNT = 3 [3; 5]	<0,000 1	S
40	24	1	8/81 (10%)	11/80 (14%)	0,72 [0,30; 1,69]	RD = -0,04 [-0,14; 0,06]	bd	S
<b>Odsetek pacjentów z UAS7≤6</b>								
12	12	3	226/412 (53%)	34/242 (14%)	<b>4,07 [2,92; 5,68]</b>	NNT = 3 [3; 3]	0,74	S
24	24	1	50/81 (62%)	20/80 (25%)	<b>2,47 [1,63; 3,74]</b>	NNT = 3 [2; 5]	<0,000 1	S
40	24	1	13/81 (16%)	18/80 (23%)	0,71 [0,37; 1,36]	RD = -0,06 [-0,19; 0,06]	bd	S
<b>90% poprawa w skali UAS</b>								
4	4	1 <sup>ph</sup>	10/25 (40%)	1/21 (5%)	<b>8,40 [1,17; 60,36]</b>	NNT = 3 [2; 8]	bd	S
<b>75% poprawa w skali UAS</b>								
4	4	1 <sup>ph</sup>	15/25 (60%)	2/21 (10%)	<b>6,30 [1,62; 24,46]</b>	NNT = 2 [2; 4]	bd	S
<b>50% poprawa w skali UAS</b>								
4	4	1 <sup>ph</sup>	20/25 (80%)	5/21 (24%)	<b>3,36 [1,53; 7,40]</b>	NNT = 2 [2; 4]	bd	S
<b>Dawka 150 mg OMA</b>								
<b>Odpowiedź na leczenie (brak świądu i bąbli pokrzywkowych, wynik w skali UAS7 = 0)</b>								
12	12	2	30/162 (19%)	11/159 (7%)	<b>2,68 [1,39; 5,18]</b>	NNT = 9 [6; 23]	0,18	W
24	24	1	16/80 (20%)	10/80 (13%)	1,60 [0,77; 3,31]	RD = 0,08 [-0,04; 0,19]	bd	S
40	24	1	9/80 (11%)	11/80 (14%)	0,82 [0,36; 1,87]	RD = -0,03 [-0,13; 0,08]	bd	S
<b>Odsetek pacjentów z UAS7≤6</b>								
12	12	2	67/162 (41%)	24/159 (15%)	<b>2,73 [1,81; 4,12]</b>	NNT = 4 [3; 6]	0,29	W
24	24	1	29/80 (36%)	20/80 (25%)	1,45 [0,90; 2,34]	RD = 0,11 [-0,03; 0,25]	bd	S
40	24	1	15/80 (19%)	18/80 (23%)	0,83 [0,45; 1,54]	RD = -0,04 [-0,16; 0,09]	bd	S

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI; ph – analiza *post-hoc*

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Punkt końcowy w badaniu brzmiał dokładniej: „100-procentowa poprawa w skali UAS7”.

## 11.1.2. Wpływ terapii na nasilenie świądu

### Zmiana w skali ISS

#### OMA 300 mg

We wszystkich ocenianych okresach obserwacji wykazano przewagę OMA 300 mg nad PLC w zmniejszeniu nasilenia objawów świądu ocenianych poprzez redukcję wyniku w skali ISS (Tabela 35). Już po 4 tyg. stosowania OMA 300 mg odnotowano znamiennej statystycznie różnicę o ponad 5,5 pkt, która utrzymywała się na zbliżonym poziomie przez cały okres leczenia, tj. do 24 tyg. W ocenie przeprowadzonej po 4 tyg. od zaprzestania leczenia (28 tyg. od randomizacji) średnia ważona różnica pomiędzy grupami uległa zmniejszeniu, aczkolwiek nadal pozostała znamiennej statystycznie. Ocena przeprowadzona w kolejnych odstępach czasowych wskazała na dalszą redukcję średniej ważonej różnicy pomiędzy grupami, która po 12 tyg. i 16 tyg. od zakończenia leczenia nie była już istotna statystycznie (Tabela 35).

#### OMA 150 mg

Istotną statystycznie przewagę OMA 150 mg nad PLC w redukcji nasilenia świądu ocenianej poprzez zmniejszenie wyniku w skali ISS wykazano po 12 tyg. leczenia. W ocenie przeprowadzonej po 24 tyg. terapii, jak również po 4 tyg. od ukończenia leczenia (28 tyg. od randomizacji) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zmianie w skali ISS pomiędzy dwiema grupami (Tabela 35).

Tabela 35.  
Zmiana w ISS względem wartości wyjściowej dla porównania OMA vs PLC

OB [tyg.]	OI [tyg.]	Liczba RCT	Liczebność próby		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			OMA	PLC			
<b>Dawka 300 mg OMA</b>							
4	4	1	25	21	<b>MD = -5,77 [-9,01; -2,53]</b>	<0,001	S
12	12	3	412	242	<b>WMD = -4,97 [-5,91; -4,02]</b>	0,53	W
24 <sup>c</sup>	24	2	333	163	<b>WMD = -4,53 [-5,67; -3,40]</b>	0,89	W
24 <sup>b</sup>	12	1	79	79	MD = 0,92 [-0,95; 2,79] <sup>d</sup>	bd	S
28 <sup>b</sup>	24	2	333	163	<b>WMD = -2,74 [-3,82; -1,67]</b>	0,87	W
28 <sup>b</sup>	12	1	79	79	MD = 0,41 [-1,48; 2,30] <sup>d</sup>	bd	S
40 <sup>b</sup>	24	1	252	83	MD = 0,28 [-1,12; 1,68]	NS	S
<b>Dawka 150 mg OMA</b>							
12	12	2	162	159	<b>WMD = -3,02 [-4,30; -1,73]</b>	0,98	W
24	24	1	80	80	MD = -1,06 [-2,96; 0,84]	bd	S
24 <sup>b</sup>	12	1	82	79	MD = 1,85 [-0,08; 3,78] <sup>d</sup>	bd	S
28 <sup>b</sup>	24	1	80	80	MD = 0,61 [-1,10; 2,32]	bd	S

OB [tyg.]	OI [tyg.]	Liczba RCT	Liczebność próby		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			OMA	PLC			
28 <sup>b</sup>	12	1	82	79	MD = 1,31 [-0,64; 3,26] <sup>d</sup>	bd	S

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI  
G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Wyniki w całości oparte o dane odczytane z wykresów.

c) Wyniki częściowo oparte o dane odczytane z wykresów.

d) Wyniki obliczone na podstawie wartości końcowych.

## Uzyskanie minimalnej istotnej poprawy

### OMA 300 mg

Stosowanie 12-tygodniowej terapii OMA 300 mg w porównaniu z PLC przyczyniło się do zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących MID w ISS, zdefiniowaną jako redukcja ISS o  $\geq 5$  pkt (Tabela 36), jak również skrócenia czasu do uzyskania MID (Tabela 37).

### OMA 150 mg

Stosowanie 12-tygodniowej terapii OMA 150 mg w porównaniu z PLC przyczyniło się do zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących MID w ISS, zdefiniowaną jako redukcja ISS o  $\geq 5$  pkt (Tabela 36), a także do skrócenia czasu potrzebnego do uzyskania MID w ocenie ISS (Tabela 37).

Tabela 36.

Odsetek pacjentów z MID w ISS dla porównania OMA vs PLC (MID oznacza redukcję w skali ISS o  $\geq 5$ )

OB [tyg.]	OI [tyg.]	Liczba RCT	OMA	PLC	RB [95% CI]	NNT [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>Dawka 300 mg OMA</b>								
12	12	3	299/412 (73%)	100/242 (41%)	1,80 [1,52; 2,12]	4 [3; 4]	0,50	W
<b>Dawka 150 mg OMA</b>								
12	12	2	102/162 (63%)	67/159 (42%)	1,48 [1,20; 1,84]	5 [4; 10]	0,75	W

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

Tabela 37.

Mediana czasu do uzyskania MID w ocenie ISS [tygodnie] dla porównania OMA vs PLC

Badanie	Definicja	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		HR [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
				N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]			
<b>Dawka 300 mg OMA</b>										
GLACIAL	Redukcja ISS $\geq 5$	12	12	252	2,0 [1,0; 2,0]	83	5,0 [3,0; 7,0]	1,99 [1,47; 2,68]	<0,001	S
ASTERIA I	Redukcja ISS $\geq 5$	12	12	81	1,0 [1,0; 2,0]	80	4,0 [2,0; 6,0]	2,34 [1,63; 3,36]	<0,0001	S
ASTERIA II	Redukcja ISS $\geq 5$	12	12	79	1,0 [1,0; 2,0]	79	4,0 [3,0; 5,0]	2,1 [1,5; 3,0]	<0,01	S

Badanie	Definicja	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		HR [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
				N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]			
<b>Dawka 150 mg OMA</b>										
<b>ASTERIA I</b>	Redukcja ISS $\geq 5$	12	12	66	2,0 [2,0; 3,0]	57	4,0 [2,0; 6,0]	<b>1,49 [1,04; 2,14]</b>	0,0301	W
<b>ASTERIA II</b>	Redukcja ISS $\geq 5$	12	12	82	2,0 [1,0; 2,0]	79	4,0 [3,0; 5,0]	<b>1,6 [1,1; 2,3]</b>	<0,05	W

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI  
G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

### 11.1.3. Wpływ terapii na liczbę i wielkość bąbli pokrzywkowych

#### **OMA 300 mg**

W trakcie 12-tygodniowej terapii OMA 300 mg istotnie statystycznie więcej pacjentów stosujących OMA 300 mg w porównaniu z chorymi otrzymującymi PLC było całkowicie wolnych od bąbli pokrzywkowych (53% vs 10%, Tabela 38).

W trakcie terapii OMA 300 mg, trwającej od 4 do 24 tyg., obserwowano znamienne statystycznie redukcję w skali dla liczby bąbli pokrzywkowych/tydzień, jak również w skali dla wielkości największego bąbla pokrzywkowego/tydzień. Po 4 tyg. od zakończenia terapii (28 tyg. po randomizacji) średnia ważona różnica pomiędzy grupami OMA 300 mg i PLC uległa zmniejszeniu, aczkolwiek pozostała istotna statystycznie, natomiast w kolejnych okresach obserwacji, tj. po 12 tyg. i 16 tyg. nie odnotowano różnic pomiędzy grupami (Tabela 39).

#### **OMA 150 mg**

Po 12 tyg. leczenia znamienne statystycznie więcej pacjentów z grupy stosującej OMA 150 mg w porównaniu z grupą PLC było wolnych od bąbli pokrzywkowych (23% vs 10%, Tabela 38). W tym samym okresie obserwacji u pacjentów stosujących OMA 150 mg odnotowano istotną statystycznie redukcję w skali dla liczby bąbli pokrzywkowych/tydzień oraz w skali dla wielkości największego bąbla pokrzywkowego/tydzień. Po 24-tygodniowej terapii oraz po 28 tyg. od randomizacji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie liczby i wielkości bąbli pokrzywkowych (Tabela 39).

**Tabela 38.**  
**Odsetek pacjentów z całkowitym brakiem bąbli pokrzywkowych dla porównania OMA vs PLC**

OB [tyg.]	OI [tyg.]	Liczba RCT	Liczba bąbli pokrzywkowych		RB [95% CI]	NNT [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			OMA n/N (%)	PLC n/N (%)				
<b>Dawka 300 mg OMA</b>								
12	12	1	42/79 (53%)	8/79 (10%)	<b>5,25 [2,64; 10,45]</b>	<b>3 [2; 4]</b>	bd	S
<b>Dawka 150 mg OMA</b>								
12	12	1	19/82 (23%)	8/79 (10%)	<b>2,29 [1,06; 4,92]</b>	<b>8 [5; 58]</b>	bd	W

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI  
 G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

**Tabela 39.**  
**Wpływ terapii na liczbę i wielkość bąbli pokrzywkowych dla porównania OMA vs PLC**

OB [tyg.]	OI [tyg.]	Liczba RCT	Liczebność próby		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G	
			OMA	PLC				
<b>Dawka 300 mg OMA</b>								
<b>Zmiana w skali dla liczby bąbli pokrzywkowych/tydzień</b>								
<b>4</b>	4	1	25	21	<b>MD = -7,25 [-10,70; -3,80]</b>	<0,001	S	
<b>12</b>	12	3	412	242	<b>WMD = -6,47 [-7,60; -5,34]</b>	0,72	W	
<b>24</b>	24	1	81	80	<b>MD = -5,96 [-8,21; -3,71]</b>	<0,0001	S	
<b>24<sup>b</sup></b>	12	1	79	79	MD = -0,31 [-2,67; 2,05] <sup>c</sup>	bd	S	
<b>28<sup>b</sup></b>	24	1	81	80	<b>MD = -3,65 [-5,91; -1,39]<sup>c</sup></b>	bd	S	
<b>28<sup>b</sup></b>	12	1	79	79	MD = -0,33 [-2,74; 2,08] <sup>c</sup>	bd	S	
<b>Tygodniowa zmiana w skali dla wielkości największego bąbla pokrzywkowego</b>								
<b>12</b>	12	3	412	242	<b>WMD = -6,08 [-7,09; -5,08]</b>	0,58	W	
<b>24</b>	24	1	81	80	<b>MD = -5,49 [-7,60; -3,38]</b>	<0,0001	S	
<b>Dawka 150 mg OMA</b>								
<b>Zmiana w skali dla liczby bąbli pokrzywkowych/tydzień</b>								
<b>12</b>	12	2	162	159	<b>WMD = -4,00 [-5,51; -2,49]</b>	0,44	W	
<b>24</b>	24	1	80	80	MD = -1,43 [-3,68; 0,82]	bd	S	
<b>24<sup>b</sup></b>	12	1	82	79	MD = 1,47 [-0,94; 3,88] <sup>c</sup>	bd	S	
<b>28<sup>b</sup></b>	24	1	80	80	MD = 1,00 [-1,10; 3,10] <sup>c</sup>	bd	S	
<b>28<sup>b</sup></b>	12	1	82	79	MD = 0,80 [-1,57; 3,17] <sup>c</sup>	bd	S	
<b>Tygodniowa zmiana w skali dla wielkości największego bąbla pokrzywkowego</b>								
<b>12</b>	12	2	162	159	<b>WMD = -3,41 [-4,75; -2,06]</b>	0,58	W	
<b>24</b>	24	1	80	80	MD = -1,56 [-3,67; 0,55]	bd	S	

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI  
 G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Wyniki w całości oparte o dane odczytane z wykresów.

c) Wyniki obliczone na podstawie wartości końcowych.

### 11.1.4. Konieczność stosowania leczenia doraźnego

#### OMA 300 mg

Poziom kontroli objawów choroby, definiowany jako konieczność stosowania terapii doraźnej, był zbliżony w obu grupach w trakcie stosowania terapii OMA 300 mg oraz PLC (Tabela 40). Jednakże 16 tyg. po zakończeniu leczenia, liczba stosowanych tabletek w ramach terapii doraźnej była istotnie statystycznie mniejsza u chorych z grupy OMA 300 mg w porównaniu z chorymi z grupy PLC (Tabela 40).

#### OMA 150 mg

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną pod względem odsetka pacjentów wymagających zastosowania leczenia doraźnego (Tabela 40).

Tabela 40.  
Zmiana w tygodniowym stosowaniu leczenia doraźnego dla porównania OMA vs PLC

Metoda pomiaru/jednostka	OB [tyg.]	OI [tyg.]	Liczba RCT	Liczebność próby		MD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
				OMA	PLC			
<b>Dawka 300 mg OMA</b>								
Skala <sup>b</sup>	4	4	1	25	21	-0,01 [-2,78; 2,75]	bd	S
Liczba tabletek	12	12	1	252	83	-1,20 [-2,64; 0,24]	0,15	S
Liczba tabletek	28	12	1	79	79	<b>-1,90 [-3,51; -0,29]</b>	<0,01	S
Liczba tabletek	40	24	1	81	80	<b>-3,20 [-5,00; -1,40]</b>	<0,03	S
<b>Dawka 150 mg OMA</b>								
Liczba tabletek	28	12	1	82	79	-1,50 [-3,20; 0,20]	0,07	S
Liczba tabletek	40	24	1	80	80	-1,90 [-3,83; 0,03]	<0,03	S

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Suma punktów w dziennej ilości zastosowanego leczenia doraźnego dla każdego dnia w tygodniu; zakres 0–21.

### 11.1.5. Występowanie obrzęku naczynioruchowego

#### OMA 300 mg

Skumulowane wyniki 3 badań wskazują, że odsetek dni wolnych od obrzęku naczynioruchowego pomiędzy 4. a 12. tyg. terapii był znamienne statystycznie wyższy w grupie OMA 300 mg w porównaniu z ramieniem PLC (Tabela 41). Ponadto w grupie OMA 300 mg istotnie statystycznie niższy był odsetek chorych z obrzękiem naczynioruchowym po 12 tyg. leczenia, jak i po 23–24 tyg. leczenia (Tabela 42).

Terapia OMA 300 mg w porównaniu z PLC pozwalała również na istotne statystycznie zmniejszenie średniej liczby dni z obrzękiem naczynioruchowym po 12 tyg. leczenia, natomiast po 24 tyg. nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (Tabela 43).

### OMA 150 mg

W grupie OMA 150 mg zaobserwowano istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym po 12 tyg. leczenia, natomiast po 24-tygodniowej terapii różnica pomiędzy grupami nie była już istotna statystycznie (Tabela 42). Odsetek dni wolnych od obrzęku naczynioruchowego pomiędzy 4. a 12. tyg. leczenia nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupami stosującymi OMA 150 mg oraz PLC (Tabela 41). Nie wykazano także znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w średniej liczbie dni z obrzękiem naczynioruchowym po 12 tyg. i 24 tyg. leczenia (Tabela 43).

**Tabela 41.**  
Odsetek dni wolnych od obrzęku naczynioruchowego (%) od tygodnia 4 do 12 dla porównania OMA vs PLC

OB [tyg.]	OI [tyg.]	Liczba RCT	OMA		PLC		WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	Odsetek dni (SD)	N	Odsetek dni (SD)			
<b>Dawka 300 mg OMA</b>									
4–12 tyg.	12 tyg.	3	377	x	213	x	WMD = 5,81 [2,82; 8,81]	0,39	S
<b>Dawka 150 mg OMA</b>									
4–12 tyg.	12 tyg.	2	152	x	145	x	WMD = 1,76 [-2,53; 6,04]	0,89	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

**Tabela 42.**  
Odsetek pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym dla porównania OMA vs PLC

OB [tyg.]	OI [tyg.]	Liczba RCT	OMA	PLC	RR [95% CI]	NNT [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>Dawka 300 mg OMA</b>								
12	12	2	14/151 (9%)	39/143 (27%)	0,34 [0,19; 0,60]	6 [4; 11]	0,22	S
23–24	23–24	2	38/319 (12%)	27/137 (20%)	0,54 [0,35; 0,85]	11 [6; 58]	0,68	S
<b>Dawka 150 mg OMA</b>								
12	12	2	23/144 (16%)	39/143 (27%)	0,59 [0,37; 0,93]	NNT = 9 [5; 54]	0,89	W
24	24	1	5/55 (9%)	6/54 (11%)	0,82 [0,27; 2,52]	RD = -0,02 [-0,13; 0,09]	bd	S

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

Tabela 43.  
Średnia liczba dni z obrzękiem naczynioruchowym/tydzień dla porównania OMA vs PLC

OB [tyg.]	OI [tyg.]	Liczba RCT	Liczebność próby		MD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			OMA	PLC			
<b>Dawka 300 mg OMA</b>							
12	12	1	81	80	-0,43 [-0,84; -0,02]	bd	S
24	24	1	81	80	-0,06 [-0,35; 0,23]	bd	S
W -1 tyg. / w 12 tyg. <sup>b</sup>	12	1	32 / 5	30 / 22	0,2 / -0,6	bd	x
W -1 tyg. / w 23 tyg. <sup>b</sup>	23.	1	136 / 33	41 / 21	0,4 / -0,2	bd	x
<b>Dawka 150 mg OMA</b>							
12	12	1	62	64	-0,18 [-0,72; 0,36]	bd	S
24	24	1	55	54	-0,03 [-0,36; 0,30]	bd	S
W -1 tyg. / w 12 tyg. <sup>b</sup>	12	1	38 / 13	30 / 22	0,1 / 0,1	bd	x

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Wyniki dla chorych z obrzękiem naczynioruchowym.

### 11.1.6. Jakość życia

#### OMA 300 mg

Oceny jakości życia dokonano przy użyciu skal DLQI oraz CU-Q2OL. Stosowanie OMA 300 mg w porównaniu z PLC istotnie statystycznie poprawiało jakość życia chorych po 12 tyg. (skale DLQI, CU-Q2oL) oraz po 24 tyg. terapii (skala CU-Q2oL, Tabela 44). Po 16 tyg. od zakończenia 24-tygodniowej terapii nie utrzymano pozytywnego wpływu OMA na jakość życia chorych (Tabela 44).

#### OMA 150 mg

Istotna statystycznie poprawa jakości życia u chorych stosujących OMA 150 mg w porównaniu z PLC została potwierdzona po 12 tyg. leczenia oraz po 16 tyg. od zakończenia 24-tygodniowej terapii przy użyciu skali DLQI. Wg skali CU-Q2OL nie odnotowano natomiast istotnych różnic pomiędzy obiema grupami po 12 tyg. leczenia (Tabela 44).

Tabela 44.  
Zmiana w skalach oceny jakości życia względem wartości wyjściowej dla porównania OMA vs PLC

OB [tyg.]	OI [tyg.]	Liczba RCT	Liczebność próby		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			OMA	PLC			
<b>Dawka 300 mg OMA</b>							
<b>DLQI</b>							
12	12	3	367	205	WMD = -4,30 [-5,56; -3,04]	0,59	W
40	24	1	81	80	MD = 3,00 [0,51; 5,49]	bd	S



OB [tyg.]	OI [tyg.]	Liczba RCT	Liczebność próby		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			OMA	PLC			
<b>CU-Q2oL</b>							
12	12	2	333	163	<b>WMD = -12,03 [-16,02; -8,03]</b>	0,94	S
24	24	1	252	83	<b>MD = -14,60 [-19,70; -9,50]<sup>b</sup></b>	<0,001	S
<b>Dawka 150 mg OMA</b>							
<b>DLQI</b>							
12	12	2	145	141	<b>WMD = -2,04 [-3,60; -0,49]</b>	0,84	W
40	24	1	80	80	<b>MD = 2,70 [0,41; 4,99]</b>	bd	W
<b>CU-Q2oL</b>							
12	12	1	80	80	MD = -3,40 [-9,34; 2,54]	bd	S

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Różnica LSM (*least squares mean treatment difference*) raportowana przez autorów badania.

### 11.1.7. Utrata z badania

#### **OMA 300 mg**

Nie wykazano różnic pomiędzy grupami OMA 300 mg oraz PLC odnośnie utraty z badania ogółem oraz utraty z powodu AE. Wyjątkiem było istotnie statystycznie większe ryzyko ogólnej utraty z badania w grupie PLC w porównaniu z grupą OMA 300 mg po 40-tygodniowym okresie obserwacji, obejmującym 24-tygodniową aktywną terapię (Tabela 45).

Wyniki odnoszące się do utraty z badania z powodu progresji choroby / braku skuteczności terapii są niejednoznaczne i zależą od badania oraz raportowanego okresu obserwacji i leczenia. Dla 4-tygodniowego oraz 16-tygodniowego okresu obserwacji obejmującego 4-tygodniową terapię nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Po 40-tygodniowym okresie trwania badania pacjenci stosujący PLC w porównaniu z chorymi z grupy OMA 300 mg mieli istotnie statystycznie wyższe ryzyko utraty z badania z powodu progresji choroby / braku skuteczności terapii, z kolei po 28 tyg. obserwacji (w tym 12 tyg. stosowania interwencji) odsetek pacjentów zaprzestających stosowania terapii z powodu braku skuteczności był wyższy w ramieniu OMA 300 mg (Tabela 45).

#### **OMA 150 mg**

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami OMA 150 mg oraz PLC odnośnie utraty z badania ogółem, utraty z powodu progresji choroby / braku skuteczności oraz utraty z powodu AE (Tabela 45).

Tabela 45.  
Utrata z badania dla porównania OMA vs PLC

OB [tyg.]	OI [tyg.]	Liczba RCT	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNH [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>Dawka 300 mg OMA</b>								
<b>Utrata z badania ogółem</b>								
4	4	1	2/25 (8%)	1/21 (5%)	1,01 [0,55; 1,85]	RD = 0,00 [-0,29; 0,29]	bd	S
16	4	1	2/25 (8%)	6/21 (29%)	1,49 [0,73; 3,04]	RD = 0,17 [-0,12; 0,46]	bd	S
28	12	1	12/79 (15%)	5/79 (6%)	2,40 [0,89; 6,50]	RD = 0,09 [-0,01; 0,18]	bd	S
40	24	2	40/333 (12%)	33/164 (20%)	<b>0,62 [0,40; 0,94]</b>	<b>NNT = 13 [7; 224]</b>	0,3 5	S
<b>Utrata z powodu progresji choroby/braku skuteczności</b>								
4	4	1	1/25 (4%)	1/21 (5%)	0,84 [0,06; 12,63]	RD = -0,01 [-0,13; 0,11]	bd	S
16	4	1	1/25 (4%)	3/21 (14%)	0,28 [0,03; 2,50]	RD = -0,10 [-0,27; 0,07]	bd	S
28	12	1	6/79 (8%)	0/79 (0%)	13,00 [0,74; 226,93]	<b>NNH = 13 [7, 77]</b>	bd	S
40	24	2	16/333 (5%)	18/164 (11%)	<b>0,47 [0,24; 0,93]</b>	<b>NNT = 18 [10; 475]</b>	0,9 1	S
<b>Utrata z powodu AE</b>								
4	4	1	0/25 (0%)	0/21 (0%)	x	x	bd	x
16	4	1	0/25 (0%)	0/21 (0%)	x	x	bd	x
28	12	1	1/79 (1%)	1/79 (1%)	1,00 [0,06; 15,71]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	bd	S
40	24	2	4/333 (1%)	3/164 (2%)	0,71 [0,14; 3,55]	RD = -0,005 [-0,03; 0,02]	0,6 7	S
<b>Dawka 150 mg OMA</b>								
<b>Utrata z badania ogółem</b>								
28	12	1	9/83 (11%)	5/79 (6%)	1,71 [0,60; 4,89]	RD = 0,05 [-0,04; 0,13]	bd	S
40	24	1	16/80 (20%)	15/80 (19%)	1,07 [0,57; 2,01]	RD = 0,01 [-0,11; 0,13]	bd	S
<b>Utrata z powodu progresji choroby/braku skuteczności</b>								
28	12	1	3/83 (4%)	0/79 (0%)	6,67 [0,35; 127,03]	RD = 0,04 [-0,01; 0,08]	bd	S
40	24	1	6/80 (8%)	10/80 (13%)	0,60 [0,23; 1,57]	RD = -0,05 [-0,14; 0,04]	bd	S
<b>Utrata z powodu AE</b>								
28	12	1	1/83 (1%)	1/79 (1%)	RR = 0,95 [0,06; 14,96]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	bd	S
40	24	1	1/80 (1%)	2/80 (3%)	RR = 0,50 [0,05; 5,40]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]	bd	S

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

### 11.1.8. Bezpieczeństwo

#### OMA 300 mg

Stosowanie OMA 300 mg w porównaniu z PLC nie spowodowało istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia AE ogółem, SAE ogółem, AE uznanych za związane z leczeniem oraz SAE

uznanych za związane z leczeniem (Tabela 46). Stosowanie OMA 300 mg w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zwiększyło natomiast ryzyko wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych w trakcie 40-tygodniowego okresu trwania jednego badania, a także istotnie statystycznie zwiększyło ryzyko wystąpienia zakażeń układu moczowego w trakcie 40-tygodniowego okresu trwania jednego badania (GLACIAL). Z kolei pacjenci stosujący PLC w porównaniu z OMA mieli istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia bólu gardła w trakcie 40-tygodniowego okresu trwania badania GLACIAL (Aneks, Rozdział 22.4.1.3, Tabela 84).

### OMA 150 mg

Stosowanie OMA 150 mg w porównaniu z PLC przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia AE ogółem po 24 tyg. leczenia, a także po 16 tygodniach od zakończenia terapii (40 tygodni od randomizacji). W grupie OMA 150 mg wyższe było ryzyko bólu głowy, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych oraz zaburzeń układu nerwowego (Aneks, Rozdział 22.4.2.3, Tabela 101). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE ogółem, a także AE uznanych za związane z leczeniem, zarówno po 12-tygodniowym, jak i 24-tygodniowym okresie interwencji (Tabela 46).

Tabela 46.  
Wyniki szczegółowej analizy występowania działań niepożądanych dla porównania OMA vs PLC

OB [tyg.]	OI [tyg.]	RCT	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	p	G
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>Dawka 300 mg OMA</b>								
<b>AE ogółem</b>								
4	4	1	12/25 (48%)	10/21 (48%)	1,01 [0,55; 1,85]	RD = 0,004 [-0,29; 0,29]	bd	S
24	24	2	210/333 (63%)	94/163 (58%)	1,05 [0,90; 1,23]	RD = 0,03 [-0,06; 0,12]	0,63	W
28	12	1	51/79 (65%)	48/79 (61%)	1,06 [0,83; 1,35]	RD = 0,04 [-0,11; 0,19]	bd	W
40	24	2	268/333 (80%)	118/163 (72%)	1,07 [0,96; 1,19]	RD = 0,05 [-0,03; 0,13]	0,96	W
<b>AE uznane za związane z leczeniem</b>								
28	12	1	7/79 (9%)	3/79 (4%)	2,33 [0,63; 8,70]	RD = 0,05 [-0,02; 0,13]	bd	S
40	24	2	42/333 (13%)	15/163 (9%)	1,60 [0,39; 6,46]	RD = 0,04 [-0,03; 0,10]	0,02	S
<b>SAE ogółem</b>								
4	4	1	0/25 (0%)	0/21 (0%)	x	x	bd	x
12	4	1	1/25 (0%)	0/21 (0%)	2,63 [0,11; 61,05]	RD = 0,04 [-0,08; 0,17]	bd	S
28	12	1	5/79 (6%)	2/79 (3%)	2,50 [0,50; 12,51]	RD = 0,04 [-0,03; 0,10]	bd	S
24	24	2	7/333 (2%)	7/163 (4%)	0,44 [0,14; 1,37]	RD = -0,02 [-0,06; 0,01]	0,21	S
40	40	2	20/333 (6%)	10/163 (6%)	0,87 [0,39; 1,93]	RD = -0,01 [-0,05; 0,04]	0,25	S
<b>SAE uznane za związane z leczeniem</b>								
16	4	1	0/23 (0%)	0/21 (0%)	x	x	bd	x
24	24	1	0/81 (0%)	0/81 (0%)	x	x	bd	x
40	24	1	0/252 (0%)	0/252 (0%)	x	x	bd	x

OB [tyg.]	OI [tyg.]	RCT	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	p	G
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>Dawka 150 mg OMA</b>								
<b>AE ogółem</b>								
24	24	1	60/87 (69%)	41/80 (51%)	<b>1,35 [1,04; 1,74]</b>	<b>NNH = 5 [3; 32]</b>	bd	W
28	12	1	59/88 (67%)	48/79 (61%)	1,10 [0,88; 1,39]	RD = 0,06 [-0,08; 0,21]	bd	W
40	24	1	72/87 (83%)	53/80 (66%)	<b>1,25 [1,04; 1,50]</b>	<b>NNH = 6 [3; 28]</b>	bd	W
<b>AE uznane za związane z leczeniem</b>								
28	12	1	8/88 (9%)	3/79 (4%)	2,39 [0,66; 8,71]	RD = 0,05 [-0,02; 0,13]	bd	S
40	24	1	9/87 (10%)	4/80 (5%)	2,07 [0,66; 6,46]	RD = 0,05 [-0,03; 0,13]	bd	S
<b>SAE ogółem</b>								
24	24	1	3/87 (3%)	4/80 (5%)	0,69 [0,16; 2,99]	RD = -0,02 [-0,08; 0,05]	bd	S
28	12	1	1/88 (1%)	2/79 (3%)	0,45 [0,04; 4,86]	RD = -0,01 [-0,06; 0,03]	bd	S
40	24	1	5/87 (6%)	5/80 (6%)	0,92 [0,28; 3,06]	RD = -0,01 [-0,08; 0,07]	bd	S

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

### 11.1.9. Analiza w podgrupach

Populacja docelowa w niniejszej analizie obejmuje pacjentów w wieku przynajmniej 12 lat z przewlekłą pokrzywką spontaniczną (CSU) o ciężkiej postaci (UAS7  $\geq$ 28), trwającą przynajmniej 12 mies., o udokumentowanym współistnieniu obrzęku naczynioruchowego w ciągu ostatnich 12 mies., u których nie stwierdzono wystarczającej odpowiedzi na leczenie przeciwhistaminowe H1 II generacji. Populacja chorych z dostępnych RCT jest szersza, ponieważ obejmuje pacjentów z CSU trwającą krócej niż rok, niezależnie od występowania obrzęku naczynioruchowego w momencie kwalifikacji do badań (brak danych nt. występowania tego obrzęku w przeciągu 12 mies. przed włączeniem do badań), o wartości początkowej UAS7 wynoszącej średnio od 16 do 31,3 w zależności od badania i grupy. Wobec powyższego zdecydowano o przedstawieniu wyników analiz w subpopulacjach.

W ramach analiz przeprowadzonych w badaniach ASTERIA I, ASTERIA II oraz GLACIAL wyodrębniono podgrupy, dla których oceniono efekt terapeutyczny OMA w dawce 300 mg oraz 150 mg wyrażony zmianą w skali ISS względem wartości wyjściowej po 12 tyg. terapii. Poniżej przedstawiono wyniki dla podgrup wyodrębnionych ze względu na występowanie obrzęku naczynioruchowego, czas trwania CSU oraz początkową wartość UAS7 powyżej lub poniżej mediany tej wartości.

#### **OMA 300 mg**

Wyniki analizy w podgrupach wykazały, że 12-tyg. terapia OMA 300 mg w porównaniu z PLC powoduje istotnie statystycznie wyższą redukcję objawów świądu ocenianych w skali ISS u wszystkich chorych uczestniczących w badaniach RCT niezależnie od występowania obrzęku

naczynioruchowego w momencie kwalifikacji do badania, wartości początkowej UAS jak i od czasu trwania CSU. W podgrupie chorych z obrzękiem naczynioruchowym poprawa w skali ISS była numerycznie wyższa niż w podgrupie bez obrzęku, aczkolwiek różnica pomiędzy podgrupami nie była znamienne statystycznie ( $p$  dla interakcji  $>0,05$ ). Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na czas trwania leczenia wskazuje, że numerycznie największą poprawę odnotowano w podgrupie osób leczonych przez 2-10 lat, aczkolwiek również te różnice pomiędzy podgrupami w wielkości efektu zdrowotnego nie różniły się istotnie statystycznie. Pacjenci z podgrupy o wartości początkowej UAS7 wyższej lub równej medianie tej wartości (mediana wynosiła od 29 do 32 w zależności od ramion badań) odnieśli numerycznie większą poprawę niż chorzy o początkowej wartości UAS7 niższej niż mediana tej wartości, ale różnica pomiędzy podgrupami nie była istotna statystycznie. Oznacza to, że efekty terapeutyczne uzyskane dla populacji CSU w badaniach RCT odpowiadają efektom dla populacji węższej, zdefiniowanej w ramach niniejszej analizy klinicznej.

### **OMA 150 mg**

Wyniki analizy w podgrupach wykazały, że 12-tygodniowa terapia OMA w dawce 150 mg w porównaniu z PLC powoduje istotnie statystycznie wyższą redukcję objawów świądu ocenianych w skali ISS u chorych uczestniczących w badaniach RCT niezależnie od występowania obrzęku naczynioruchowego w momencie kwalifikacji do badania oraz wartości początkowej UAS7. Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na czas trwania leczenia wskazuje, że istotny statystycznie wynik odnotowano jedynie w podgrupie osób leczonych przez 2–10 lat, aczkolwiek różnice pomiędzy podgrupami w wielkości efektu zdrowotnego nie różniły się istotnie statystycznie ( $p$  dla interakcji  $>0,05$ ). W podgrupie chorych bez obrzęku naczynioruchowego poprawa w skali ISS była numerycznie wyższa niż w podgrupie z obrzękiem, ale różnica pomiędzy podgrupami również nie była znamienne statystycznie. Pacjenci z podgrupy o wartości początkowej UAS7 wyższej lub równej medianie tej wartości (mediana wynosiła od 30,8 do 32 w zależności od ramion badań) odnieśli numerycznie większą poprawę niż chorzy o początkowej wartości UAS7 niższej niż mediana tej wartości, aczkolwiek różnica pomiędzy podgrupami nie była istotna statystycznie. Oznacza to, że efekty terapeutyczne uzyskane dla populacji CSU w badaniach RCT odpowiadają efektom dla populacji węższej, zdefiniowanej w ramach niniejszej analizy klinicznej.

**Tabela 47.**  
**Zmiana w ISS względem wartości wyjściowej w porównaniu OMA vs PLC wg podgrup**

Podgrupa	Badanie	OB/OI [tyg.]	N	Różnica LSM [95%CI]
<b>Dawka 300 mg OMA</b>				
<b>Występowanie obrzęku naczynioruchowego w momencie włączenia do badania</b>				
<b>TAK</b>	ASTERIA I	12/12	78	<b>-6,48 [-9,00; -3,96]</b>
	ASTERIA I + II <sup>a</sup>	12/12	140	<b>-6,27 [-8,08; -4,46]</b>
	GLACIAL	12/12	178	<b>-4,23 [-6,28; -2,18]</b>
	METAANALIZA ASTERIA I + II + GLACIAL	12/12	318	<b>WMD = -5,38 [-6,73; -4,02]</b>
<b>NIE</b>	ASTERIA I	12/12	83	<b>-4,98 [-7,41; -2,55]</b>

Podgrupa	Badanie	OB/OI [tyg.]	N	Różnica LSM [95%CI]
	ASTERIA I + II <sup>a</sup>	12/12	179	<b>-4,49 [-6,09; -2,88]</b>
	GLACIAL	12/12	157	<b>-5,12 [-7,17; -3,06]</b>
	METAANALIZA ASTERIA I + II + GLACIAL	12/12	336	<b>WMD = -4,73 [-5,99; -3,46]</b>
<b>Wartość p dla interakcji</b>				<b>0,494</b>
<b>Czas trwania CSU (do momentu włączenia do badania)</b>				
<b>≤1 rok</b>	ASTERIA I	12/12	31	<b>-6,74 [-10,8; -2,68]</b>
	ASTERIA I + II <sup>a</sup>	12/12	66	<b>-4,97 [-7,70; -2,25]</b>
	GLACIAL	12/12	59	-2,86 [-7,39; 1,67]
	METAANALIZA ASTERIA I + II + GLACIAL	12/12	125	<b>WMD = -4,41 [-6,74; -2,07]</b>
<b>2–10 lat</b>	ASTERIA I	12/12	67	<b>-5,16 [-7,86; -2,47]</b>
	ASTERIA I + II <sup>a</sup>	12/12	128	<b>-5,69 [-7,55; -3,83]</b>
	GLACIAL	12/12	146	<b>-5,61 [-7,72; -3,50]</b>
	METAANALIZA ASTERIA I + II + GLACIAL	12/12	274	<b>WMD = -5,66 [-7,05; -4,26]</b>
<b>&gt;10 lat</b>	ASTERIA I	12/12	32	-4,01 [-8,21; 0,19]
	ASTERIA I + II <sup>a</sup>	12/12	66	<b>-4,15 [-6,94; -1,35]</b>
	GLACIAL	12/12	79	<b>-3,56 [-6,45; -0,67]</b>
	METAANALIZA ASTERIA I + II + GLACIAL	12/12	145	<b>WMD = -3,86 [-5,87; -1,86]</b>
<b>Wartość p dla interakcji</b>				<b>0,311</b>
<b>Wartość początkowa wskaźnika UAS7<sup>b</sup></b>				
<b>&lt; mediana początkowej wartości wskaźnika UAS7</b>	ASTERIA I	12/12	78	<b>-5,61 [-7,70; -3,53]</b>
	ASTERIA I + II <sup>a</sup>	12/12	157	<b>-4,44 [-6,05; -2,83]</b>
	GLACIAL	12/12	164	<b>-5,37 [-7,02; -3,73]</b>
	METAANALIZA ASTERIA I + II + GLACIAL	12/12	321	<b>WMD = -4,90 [-6,05; -3,74]</b>
<b>≥ mediana początkowej wartości wskaźnika UAS7</b>	ASTERIA I	12/12	83	<b>-5,98 [-8,64; -3,32]</b>
	ASTERIA I + II <sup>a</sup>	12/12	162	<b>-6,38 [-8,16; -4,60]</b>
	GLACIAL	12/12	171	<b>-3,35 [-5,80; -0,90]</b>
	METAANALIZA ASTERIA I + II + GLACIAL	12/12	333	<b>WMD = -5,33 [-6,77; -3,89]</b>
<b>Wartość p dla interakcji</b>				<b>0,649</b>
<b>Dawka 150 mg OMA</b>				
<b>Występowanie obrzęku naczynioruchowego w momencie włączenia do badania</b>				
<b>TAK</b>	ASTERIA I	12/12	82	-1,93 [-4,30; 0,44]
	ASTERIA I + II <sup>a</sup>	12/12	150	<b>-1,94 [-3,78; -0,09]</b>
<b>NIE</b>	ASTERIA I	12/12	78	<b>-3,51 [-6,16; -0,86]</b>
	ASTERIA I + II <sup>a</sup>	12/12	171	<b>-3,95 [-5,69; -2,22]</b>
<b>Wartość p dla interakcji</b>				<b>0,120</b>
<b>Czas trwania CSU (do momentu włączenia do badania)</b>				
<b>≤1 rok</b>	ASTERIA I	12/12	27	-2,59 [-6,18; 1,01]
	ASTERIA I + II <sup>a</sup>	12/12	58	-1,44 [-4,62; 1,74]
<b>2–10 lat</b>	ASTERIA I	12/12	70	<b>-3,14 [-5,75; -0,52]</b>

Podgrupa	Badanie	OB/OI [tyg.]	N	Różnica LSM [95%CI]
>10 lat	ASTERIA I + II <sup>a</sup>	12/12	135	<b>-3,36 [-5,25; -1,47]</b>
	ASTERIA I	12/12	36	-2,66 [-7,24; 1,92]
	ASTERIA I + II <sup>a</sup>	12/12	72	-3,02 [-6,14; 0,10]
<b>Wartość p dla interakcji</b>				<b>0,594</b>
<b>Wartość początkowa wskaźnika UAS7<sup>c</sup></b>				
< mediana początkowej wartości wskaźnika UAS7	ASTERIA I	12/12	81	<b>-3,39 [-5,59; -1,19]</b>
	ASTERIA I + II <sup>a</sup>	12/12	152	<b>-2,37 [-4,04; -0,70]</b>
≥ mediana początkowej wartości wskaźnika UAS7	ASTERIA I	12/12	79	-2,81 [-5,72; 0,10]
	ASTERIA I + II <sup>a</sup>	12/12	169	<b>-3,78 [-5,67; -1,88]</b>
<b>Wartość p dla interakcji</b>				<b>0,275</b>

LSM – *least squares mean*

a) Analiza opublikowana w Raporcie EMA dotyczącym oceny leku Xolair w terapii pokrzywki. [192]

b) Wartości median pochodzą z Raportu EMA dotyczącego oceny leku Xolair w terapii pokrzywki. [192]: ASTERIA I: mediana początkowego UAS7 = 31,5 w obu grupach; ASTERIA II: mediana początkowego UAS7 = 29 (OMA) i 32 (PLC); GLACIAL: mediana początkowego UAS7 = 32 (OMA) i 30 (PLC).

c) Wartości median pochodzą z Raportu EMA dotyczącego oceny leku Xolair w terapii pokrzywki. [1]; ASTERIA I: mediana początkowego UAS7 = 30,8 (OMA) i 31,5 (PLC); ASTERIA II: mediana początkowego UAS7 = 31 (OMA) i 32 (PLC).

## 11.2. Cyklosporyna

### 11.2.1. Wpływ terapii na nasilenie objawów pokrzywki

#### Zmiana w skalach oceniających nasilenie pokrzywki

Dostępne dane wskazują, że CsA w porównaniu z PLC pozwala na zmniejszenie nasilenia objawów CSU w skalach UAS7 oraz VAS po 4 tygodniach oraz w skali nasilenia pokrzywki po 8 i 16 tygodniach leczenia, natomiast po 8 tyg. od zaprzestania terapii różnica pomiędzy CsA i PLC uległa zmniejszeniu i nie była już znamieną statystycznie (Tabela 48).

Tabela 48.  
Zmiana w nasileniu objawów CSU dla porównania CsA vs PLC

Punkt końcowy	OB [tyg.]	OI [tyg.]	Liczebność próby		Różnica pomiędzy grupami	p <sup>a</sup>	G
			CSA	PLC			
Zmiana w UAS7	4	4	20	10	<b>MD = -10,40 [-17,62; -3,18]</b>	0,005	S
Zmiana w VAS	4	4	20	10	<b>MD = -2,30 [-4,20; -0,40]</b>	0,026	S
Procentowa zmiana w skali nasilenia objawów pokrzywki (severity score)	8 <sup>c</sup>	8 <sup>c</sup>	64	35	62,3% vs 23,3%	<b>bd<sup>d</sup></b>	x
	16	16	31	35	52,9% vs 25%	<b>&lt;0,01</b>	x
	24	16	31	35	41,7% vs 30,2%	>0,05	x

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Wartości odczytane z wykresu.

c) W badaniu występowały dwie grupy badane CsA (8 tyg.), a następnie PLC (8 tyg.) oraz CsA (16 tyg.). W przypadku wyników dla 8-tyg. stosowania terapii wynik przedstawiono jako średnią ważoną obu grup.

d) Po 8 tygodniach stosowania terapii wartość p względem wartości wyjściowej w przypadku CsA (16 tyg.) wynosiło 0,03, a CsA (8 tyg.) 0,02.

## Odpowiedź na leczenie

W badaniu Grattan 2000 odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako redukcja wyniku w skali UAS7 o ponad 25% względem wartości wyjściowej, odnotowano u 42% chorych stosujących CsA, natomiast w grupie stosującej PLC nie zanotowano uzyskania odpowiedzi na leczenie u żadnego z pacjentów (Tabela 49). Zaobserwowana różnica została uznana za istotną statystycznie zarówno w analizie przeprowadzonej przez autorów publikacji ( $p < 0,05$ ), jak również w teście statystycznym dla parametru bezwzględnego – tj. ARR, NNT (Tabela 49).

**Tabela 49.**  
Odpowiedź na leczenie (redukcja w UAS7 >25%) dla porównania CsA vs PLC (Grattan 2000)

OB [tyg.]	OI [tyg.]	CsA	PLC	RB [95% CI]	NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
		n/N (%)	n/N (%)				
4	4	8/19 (42%)	0/10 (0%)	9,35 [0,59; 147,09]	3 [2; 7] <sup>b</sup>	<0,05	S

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p (względem wartości wyjściowej) raportowana przez autorów badania.

b) Obliczenia własne, wynik z publikacji: NNT = 2,4 [1,6; 5,0], po przybliżeniu NNT = 3 [2; 5].

W badaniu Vena 2006 pacjenci otrzymujący CsA przez 8 tyg., w porównaniu z chorymi stosującymi PLC, mieli istotnie statystycznie wyższą szansę ustąpienia objawów pokrzywki, czego nie wykazano w ramieniu przyjmującym CsA przez 16 tygodni. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy CsA a PLC po zaprzestaniu stosowania CsA (Tabela 50).

**Tabela 50.**  
Szansa uzyskania poprawy w ustąpieniu objawów pokrzywki (SGA of relief) dla porównania CsA vs PLC (Vena 2006)

Grupa badana (leczenie CsA)	OB [tyg.]	OI [tyg.]	CsA	PLC	p <sup>a</sup>	G
			OR	OR		
CsA (16 tyg.)	8	8	3,2	1,1	0,01	x
CsA (8 tyg.)	8	8	3,9	1,1	0,02	x
CsA (16 tyg.)	16	16	2,3	1,5	>0,05	x
CsA (8 tyg.)	16	8	1,5	1,5	>0,05	x
CsA (16 tyg.)	24	16	1,7	1,7	>0,05	x
CsA (8 tyg.)	24	8	0,9	1,7	>0,05	x

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.



### 11.2.2. Wpływ terapii na nasilenie świądu

W badaniu Grattan 2000 po 4 tyg. leczenia wynik w skali nasilenia świądu w ramieniu CsA był niższy niż w grupie kontrolnej, jednakże w publikacji nie podano informacji odnośnie do istotności statystycznej zaobserwowanej różnicy (Tabela 51).

**Tabela 51.**  
Zmiana w nasileniu świądu dla porównania CsA vs PLC (Grattan 2000)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	OI [tyg.]	Liczebność próby		MD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			CSA	PLC			
Zmiana w skali nasilenia świądu/dzień (score for itch number)	4	4	20	10	-0,8	bd	x

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI  
G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski  
a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.  
b) Wartości odczytane z wykresu.

### 11.2.3. Wpływ terapii na liczbę i wielkość bąbli pokrzywkowych

W badaniu Grattan 2000, po 4 tyg. leczenia wynik w skali występowania bąbli pokrzywkowych w ramieniu CsA był niższy w porównaniu z grupą PLC, jednak w publikacji nie podano informacji dotyczących istotności statystycznej dla zaobserwowanej różnicy (Tabela 52).

**Tabela 52.**  
Wpływ terapii na liczbę bąbli pokrzywkowych dla porównania CsA vs PLC (Grattan 2000)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	OI [tyg.]	Liczebność próby		MD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			CSA	PLC			
Zmiana w skali występowania bąbli pokrzywkowych/dzień (score for weal number)	4	4	20	10	-1,2	bd	x

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI  
G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski  
a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.  
b) Wartości odczytane z wykresu.

### 11.2.4. Konieczność stosowania leczenia doraźnego

W badaniu Vena 2006 nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów stosujących terapię doraźną po 24-tygodniowym okresie obserwacji, podczas którego aktywne leczenie stosowano przez 8 tyg. lub 16 tyg. (Tabela 53).

**Tabela 53.**  
Stosowanie leczenia doraźnego dla porównania CsA vs PLC (Vena 2006)

OB [tyg.]	OI [tyg.]	CsA		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
24	8	14/33 (42,4%)	11/35 (31%)	1,35 [0,72; 2,54]	0,11 [-0,12; 0,34]	>0,05	S		
24	16	6/31 (19,4%)	11/35 (31%)	0,62 [0,26; 1,47]	-0,12 [-0,33; 0,09]	>0,05	S		

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

### 11.2.5. Występowanie obrzęku naczynioruchowego

W badaniach dla CsA nie oceniano punktów końcowych obrazujących wpływ leku na występowanie obrzęku naczynioruchowego.

### 11.2.6. Jakość życia

Oceny jakości życia dokonano w badaniu Vena 2006 przy użyciu skali DLQI. Stosowanie CsA w porównaniu z PLC istotnie statystycznie poprawiało jakość życia chorych po 8 tyg. leczenia, jak również po 16 tyg. leczenia (wartość p na granicy istotności statystycznej). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami po 8 tyg. od zaprzestania terapii (Tabela 54).

**Tabela 54.**  
Procentowa poprawa w jakości życia dla porównania CsA vs PLC (Vena 2006)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	OI [tyg.]	CsA		PLC		p <sup>a</sup>	G
			N	Zmiana (%)	N	Zmiana (%)		
Zmiana w DLQI	8 <sup>b</sup>	8 <sup>b</sup>	64	63,1%	35	26,1%	bd <sup>p</sup>	x
	16	16	31	63,9%	35	33,9%	<b>0,05</b>	x
	24	16	31	62,2%	35	34,6%	>0,05	x

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Po 16 tygodniach stosowania terapii wartość p względem wartości wyjściowej w przypadku CsA (16 tyg.) wynosiło 0,03, a CsA (8 tyg.) 0,008.

### 11.2.7. Utrata z badania

W badaniu Grattan 2000 dla 4-tyg. okresu interwencji raportowano jedynie utratę z badania ogółem – utracono 1 pacjenta z grupy badanej oraz żadnego z grupy kontrolnej (Tabela 55).

W badaniu Vena 2006 po 16 tyg. terapii w ramieniu CsA niższe było ryzyko utraty z badania ogółem oraz utraty z powodu braku skuteczności terapii, przy braku znamienych statystycznie różnic odnośnie do odsetka pacjentów doświadczających działań niepożądanych prowadzących do utraty z badania (Tabela 55). Z kolei w tej samej grupie pacjentów po 8 tygodniach od zaprzestania leczenia różnica pomiędzy grupami odnośnie utraty do z powodu braku skuteczności uległa zmniejszeniu i pozostała znamienna statystycznie jedynie w zakresie parametru bezwzględnej (Tabela 55).

**Tabela 55.**  
Utrata z badania dla porównania CsA vs PLC (Grattan 2000, Vena 2006)

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	CsA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>Utrata z badania ogółem</b>								
<b>Grattan 2000</b>	4	4	1/20 (5%)	0/10 (0%)	1,57 [0,07; 35,46]	RD = 0,05 [-0,13; 0,23]	bd	S
<b>Vena 2006</b>	16	16	7/31 (23%)	17/35 (49%)	<b>0,46 [0,22; 0,97]</b>	<b>NNT = 4 [3; 27]</b>	bd	S
	16	8	12/33 (36%)	17/35 (49%)	0,75 [0,43; 1,32]	RD = -0,12 [-0,36; 0,11]	bd	S
	24	16	8/31 (26%)	17/35 (49%)	0,53 [0,27; 1,06]	<b>NNT = 5 [3; 666]</b>	bd	S
	24	8	13/33 (40%)	17/35 (49%)	0,81 [0,47; 1,40]	RD = -0,09 [-0,33; 0,14]	bd	S
<b>Utrata z powodu braku skuteczności</b>								
<b>Vena 2006</b>	16	16	2/31 (6%)	11/35 (31%)	<b>0,21 [0,05; 0,86]</b>	<b>NNT = 4 [3; 14]</b>	bd	S
	16	8	7/33 (21%)	11/35 (31%)	0,67 [0,30; 1,53]	RD = -0,10 [-0,31; 0,11]	bd	S
	24	16	3/31 (9%)	11/35 (31%)	0,31 [0,09; 1,004]	<b>NNT = 5 [3; 32]</b>	bd	S
	24	8	8/33 (24%)	11/35 (31%)	0,77 [0,35; 1,68]	RD = -0,07 [-0,28; 0,14]	bd	S
<b>Utrata z powodu AE</b>								
<b>Vena 2006</b>	16, 24 <sup>b</sup>	16	2/31 (6%)	0/35 (0%)	5,63 [0,28; 112,84]	RD = 0,06 [-0,04; 0,17]	bd	S
	16, 24 <sup>b</sup>	8	2/33 (6%)	0/35 (0%)	5,29 [0,26; 106,33]	RD = 0,06 [-0,04; 0,16]	bd	S

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego zarówno 16 tyg., jak i 24 tyg.

### 11.2.8. Bezpieczeństwo

W grupach stosujących CsA ryzyko wystąpienia AE ogółem było wyższe niż w grupie PLC, przy czym tylko w grupie otrzymującej terapię przez 8 tygodni zaobserwowana różnica była znamienna statystycznie (Tabela 56). Szczegółowa analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do poszczególnych AE oraz SAE, co jednak może wynikać z małej liczebności próby (Aneks, Rozdział 22.4.3.3, Tabela 109).

**Tabela 56.**  
AE ogółem dla porównania CsA vs PLC (Vena 2006)

Grupa badana	OB [tyg.]	OI [tyg.]	CsA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>CsA (16 tyg.)</b>	24	16	20/31 (65%)	16/35 (46%)	1,41 [0,90; 2,20]	RD = 0,19 [-0,05; 0,42]	bd	S
<b>CsA (8 tyg.)</b>	24	8	24/33 (73%)	16/35 (46%)	<b>1,59 [1,05; 2,41]</b>	<b>NNH = 3 [2; 21]</b>	bd	S

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

### 11.3. Porównanie pośrednie OMA i CsA

Analiza homogeniczności wykazała różnice pomiędzy badaniami dla OMA i CsA w zakresie długości okresu leczenia, charakterystyki wyjściowej pacjentów oraz liczebności próby, dlatego porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną (w sposób analityczny) byłoby obarczone zbyt dużym ryzykiem błędu systematycznego. Wobec powyższego ograniczono się do przeprowadzenia porównania pośredniego bez dostosowania, w sposób opisowy. Zestawiono wyniki badań dla porównania trzech aktywnych terapii (OMA 300 mg, OMA 150 mg oraz CsA) względem PLC z uwzględnieniem okresu interwencji (Tabela 57).

W ramach porównań bezpośrednich z PLC wykazano korzystny wpływ zarówno OMA, jak i CsA na zmniejszanie objawów pokrzywki, w tym zmniejszenie nasilenia świądu, zmniejszenie liczby bąbli pokrzywkowych oraz poprawę jakości życia chorych. Jednakże zestawienie wyników dla porównań OMA vs PLC oraz CsA vs PLC wskazuje, że dane dotyczące OMA pochodzą z dłuższego okresu interwencji oraz obejmują większą liczbę istotnych klinicznie punktów końcowych, powszechnie używanych do oceny skuteczności terapii CSU (m.in. ocenę w skalach UAS7, ISS, czas do uzyskania minimalnej istotnej poprawy w ISS i UAS7, skale dotyczące liczby i wielkości bąbli pokrzywkowych, stosowanie leczenia doraźnego oraz wpływ na występowanie obrzęku naczynioruchowego). Ponadto, badania dotyczące OMA przeprowadzono na zdecydowanie większych liczebnie próbach niż prace dla CsA, a pacjenci z badań dla OMA mieli znacznie dłuższy czas trwania choroby. Terapie OMA 300 mg oraz OMA 150 mg należy zatem uznać za lepiej przebadane, o bardziej wiarygodnej i pełniejszej ocenie skuteczności.

Stosowanie OMA 300 mg w porównaniu z PLC nie zwiększało ryzyka wystąpienia AE/SAE ogółem oraz AE/SAE uznanych za związane z leczeniem, podczas gdy terapie OMA 150 mg oraz CsA w porównaniu z PLC zwiększyły ryzyko wystąpienia AE ogółem. Powyższe różnice należy interpretować, biorąc pod uwagę fakt, że dla OMA 300 mg dostępne są 4 badania RCT, w tym jedno przeprowadzone na dużej próbie pacjentów i ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa, podczas gdy dane dotyczące stosowania OMA 150 mg dostępne są tylko w 2 badaniach RCT. Dla CsA natomiast dane dotyczące działań niepożądanych pochodzą z 2 badań klinicznych o krótszym okresie obserwacji oraz niewielkich próbach, z których żadne nie było nastawione na ocenę bezpieczeństwa.

Tabela 57.  
Zestawienie wyników analizy klinicznej dla porównania OMA vs PLC oraz CsA vs PLC u pacjentów z CSU

Punkt końcowy	OI	OMA 300 mg vs PLC			OMA 150 mg vs PLC			CsA vs PLC		
		N	Parametr	Przewaga	N	Parametr	Przewaga	N	Parametr	Przewaga
<b>Wpływ na nasilenie objawów pokrzywki</b>										
Zmiana w UAS7	4	46	MD = -13,02 [-19,44; -6,60]	OMA	x	x	x	30	MD = -10,40 [-17,62; -3,18]	CsA
	12	624	WMD = -11,38 [-13,36; -9,40]	OMA	321	WMD = -6,96 [-9,65; -4,26]	OMA	x	x	x
	24	496	WMD = -10,33 [-12,68; -7,98]	OMA	160	MD = -2,48 [-6,49; 1,53]	Brak różnic	x	x	x
Zmiana w skali VAS (ogólna ocena nasilenia pokrzywki)	4	x	x	x	x	x	x	30	MD = -2,30 [-4,20; -0,40]	CsA
Procentowa poprawa w skali nasilenia objawów (severity score) względem wartości wyjściowej	8	x	x	x	x	x	x	99	62,3% vs 23,3%	CsA
	12	x	x	x	x	x	x	66	52,9% vs 25%	x
Ogólna ocena szansy na uzyskanie poprawy w całkowitej ocenie podmiotowej (SGA of relief)	8	x	x	x	x	x	x	68/66	OR:3,2 vs 1,1 / 3,9 vs 1,1 <sup>a</sup>	CsA
	16	x	x	x	x	x	x	99	OR: 2,3 vs 1,5	Brak różnic
Czas do uzyskania MID w ocenie UAS7 [tygodnie]	12	133	HR = 2,69 [1,86; 3,90]	OMA	123	HR = 1,67 [1,15; 2,44]	OMA	x	x	x
Odsetek pacjentów z poprawą o 90% w skali UAS7	4	46	RB = 8,40 [1,17; 60,36] (post-hoc)	OMA	x	x	x	x	x	x
Odsetek pacjentów poprawą o 75% w skali UAS7	4	46	RB = 6,30 [1,62; 24,46] (post-hoc)	OMA	x	x	x	x	x	x
Odsetek pacjentów z poprawą o 50% w skali UAS7	4	46	RB = 3,36 [1,53; 7,40] (post-hoc)	OMA	x	x	x	x	x	x
Odsetek pacjentów z UAS7 ≤6	12	654	RB = 4,07 [2,92; 5,68]	OMA	321	RB = 2,73 [1,81; 4,12]	OMA	x	x	x
	24	161	RB = 2,47 [1,63; 3,74]	OMA	160	RB = 1,45 [0,90; 2,34]	Brak różnic	x	x	x
Odpowiedź na leczenie (brak świądu i pokrzywki,	4	46	RB = 16,08 [0,99; 260,85] (post-hoc)	Brak różnic	x	x	x	x	x	x

Punkt końcowy	OI	OMA 300 mg vs PLC			OMA 150 mg vs PLC			CsA vs PLC		
		N	Parametr	Przewaga	N	Parametr	Przewaga	N	Parametr	Przewaga
wynik w skali UAS7 = 0)	12	654	<b>RB = 6,21 [3,68; 10,48]</b>	OMA	321	<b>RB = 2,68 [1,39; 5,18]</b>	OMA	x	x	x
	24	161	<b>RB = 3,85 [2,07; 7,18]</b>	OMA	160	RB = 1,60 [0,77; 3,31]	Brak różnic	x	x	x
Odpowiedź na leczenie (redukcja UAS7 <25% względem wartości wyjściowej)	4	x	x	x	x	x	x	30	RB = 9,35 [0,59; 147,09]	Brak różnic
<b>Wpływ na nasilenie świądu</b>										
Zmiana ISS względem wartości wyjściowej	4	46	<b>MD = -5,77 [-9,01; -2,53]</b>	OMA	x	x	x	30	x	x
	12	654	<b>WMD = -4,97 [-5,91; -4,02]</b>	OMA	321	<b>WMD = -3,02 [-4,30; -1,73]</b>	OMA	x	x	x
	24	496	<b>WMD = -4,53 [-5,67; -3,40]</b>	x	160	MD = -1,06 [-2,96; 0,84]	Brak różnic	x	x	x
Zmiana w skali nasilenia świądu (score for itch number)	4	46	x	x	x	x	x	30	MD = -0,8	x
Czas do uzyskania MID w ocenie ISS [tygodnie]	12	335/ 161/ 158 <sup>b</sup>	<b>HR = 1,99 [1,47; 2,68] / 2,34 [1,63; 3,36] / 2,1 [1,5; 3,0]</b>	OMA	123/ 161 <sup>b</sup>	<b>HR = 1,49 [1,04; 2,14] / 1,6 [1,1; 2,3]</b>	OMA	x	x	x
Odsetek pacjentów, który uzyskał MID w ISS	12	654	<b>RB = 1,80 [1,52; 2,12]</b>	OMA	321	<b>RB = 1,48 [1,20; 1,84]</b>	OMA	x	x	x
<b>Wpływ na liczbę i wielkość bąbli pokrzywkowych</b>										
Zmiana w skali dla liczby bąbli pokrzywkowych/tydzień (hives score)	4	46	<b>MD = -7,25 [-10,70; -3,80]</b>	OMA	x	x	x	30	x	x
	12	654	<b>WMD = -6,47 [-7,60; -5,34]</b>	OMA	321	<b>WMD = -4,00 [-5,51; -2,49]</b>	OMA	x	x	x
	24	161	<b>MD = -5,96 [-8,21; -3,71]</b>	OMA	160	MD = -1,43 [-3,68; 0,82]	Brak różnic	x	x	x
Zmiana w skali występowania bąbli pokrzywkowych/dzień (score for weal number)	4	46	x	x	x	x	x	30	MD = -1,2	x
Odsetek pacjentów z całkowitym brakiem bąbli pokrzywkowych	12	158	<b>RB = 5,25 [2,64; 10,45]</b>	OMA	161	<b>RB = 2,29 [1,06; 4,92]</b>	OMA	x	x	x
Tygodniowa zmiana w skali dla wielkości największego	12	654	<b>WMD = -6,08 [-7,09; -5,08]</b>	OMA	321	<b>WMD = -3,41 [-4,75; -2,06]</b>	OMA	x	x	x
	24	161	<b>MD = -5,49 [-7,60; -3,38]</b>	OMA	160	MD = -1,56 [-3,67; 0,55]	Brak różnic	x	x	x

Punkt końcowy	OI	OMA 300 mg vs PLC			OMA 150 mg vs PLC			CsA vs PLC		
		N	Parametr	Przewaga	N	Parametr	Przewaga	N	Parametr	Przewaga
bąbla pokrzywkowego względem wartości wyjściowej										
<b>Stosowanie terapii doraźnej</b>										
Zmiana w tygodniowym stosowaniu leczenia doraźnego (liczba tabletek)	4	46	MD = -0,01 [-2,78; 2,75]	Brak różnic	x	x	x	x	x	x
	12	335	MD = -1,20 [-2,64; 0,24]	Brak różnic	x	x	x	x	x	x
<b>Wpływ na występowanie obrzęku naczynioruchowego</b>										
Odsetek pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym	12	294	<b>RR = 0,34 [0,19; 0,60]</b>	OMA	287	<b>RR = 0,59 [0,37; 0,93]</b>	OMA	x	x	x
	24	456	<b>RR = 0,54 [0,35; 0,85]<sup>c</sup></b>	OMA	109	RR = 0,82 [0,27; 2,52]	Brak różnic	x	x	x
Średnia liczba dni z obrzękiem naczynioruchowym/tydzień	12	161	<b>MD = -0,43 [-0,84; -0,02]</b>	OMA	126	MD = -0,18 [-0,72; 0,36]	Brak różnic	x	x	x
	24	161	MD = -0,06 [-0,35; 0,23]	Brak różnic	109	MD = -0,03 [-0,36; 0,30]	Brak różnic	x	x	x
Odsetek dni wolnych od obrzęku naczynioruchowego	12 <sup>d</sup>	590	<b>WMD = 5,81 [2,82; 8,81]</b>	OMA	297	WMD = 1,76 [-2,53; 6,04]	Brak różnic	x	x	x
<b>Jakość życia</b>										
Zmiana w CU-Q2OL względem wartości wyjściowej	12	496	<b>WMD = -12,03 [-16,02; -8,03]</b>	OMA	160	MD = -3,40 [-9,34; 2,54]	Brak różnic	x	x	x
	24	335	<b>MD = -14,60 [-19,70; -9,50]<sup>e</sup></b>	OMA	x	x	x	x	x	x
OMA: Zmiana w DLQI względem wartości wyjściowej CsA: Procentowa poprawa w DLQI względem wartości wyjściowej	8	x	x	x	x	x	x	99	63,1% vs 26,1%	x
	12	572	<b>WMD = -4,30 [-5,56; -3,04]</b>	OMA	286	<b>WMD = -2,04 [-3,60; -0,49]</b>	OMA	x	x	x
	16	x	x	x	x	x	x	66	63,9% vs 33,9%	CsA
<b>Utrata z badania</b>										
Utrata ogółem	4	46	RR = 1,01 [0,55; 1,85]	Brak różnic	x	x	x	30	RR = 1,57 [0,07; 35,46]	Brak różnic
	16	x	x	x	x	x	x	66	<b>RR = 0,46 [0,22; 0,97]</b>	CsA

Punkt końcowy	OI	OMA 300 mg vs PLC			OMA 150 mg vs PLC			CsA vs PLC		
		N	Parametr	Przewaga	N	Parametr	Przewaga	N	Parametr	Przewaga
Utrata z powodu AE	4	46	0 vs 0	x	x	x	x	x	x	x
	16	x	x	x	x	x	66	RR = 5,63 [0,28; 112,84]	Brak różnic	
Utrata z powodu progresji choroby/braku skuteczności	4	46	RR = 0,84 [0,06; 12,63]	Brak różnic	x	x	x	x	x	x
	16	x	x	x	x	x	66	RR = 0,21 [0,05; 0,86]	CsA	
Utrata z powodu złego samopoczucia pacjenta i braku skuteczności	4	x	x	x	x	x	30	RR = 1,57 [0,07; 35,46]	Brak różnic	
<b>Bezpieczeństwo terapii</b>										
AE ogółem	4	46	RR = 1,01 [0,55; 1,85]	Brak różnic	x	x	x	x	x	x
	24	496	RR = 1,05 [0,90; 1,23]	Brak różnic	167	RR = 1,35 [1,04; 1,74]	PLC	x	x	x
SAE ogółem	4	46	0% vs 0%	x	x	x	x	x	x	x
	24	496	RR = 0,44 [0,14; 1,37]	Brak różnic	167	RR = 0,69 [0,16; 2,99]	Brak różnic	x	x	x
SAE uznane za związane z leczeniem	4	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	24	162	0% vs 0%	x	x	x	x	x	x	x
<b>AE uznane za związane z leczeniem – brak danych obejmujących tylko okres interwencji</b>										

x – brak danych

a) Wynik (OR) dla grupy przyjmującej interwencję przez 8 tygodni / 16 tygodni;

b) Mediany raportowane w GLACIAL / ASTERIA I / ASTERIA II dla OMA 300 mg oraz ASTERIA I / ASTERIA II dla OMA 150 mg;

c) Ocena dokonana między 23. i 24. tygodniem badania;

d) Ocena dokonana między 4. i 12. tygodniem badania;

e) Różnica LSM (*least squares mean treatment difference*) raportowana przez autorów badania.



## 12. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA OMA

W toku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 2 badania obserwacyjne, w których raportowano skuteczność i bezpieczeństwo OMA w dawce 300 mg oraz 150 mg w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, przy czym do badań włączono populację szerszą od docelowej (Tabela 58). W ramach obu badań uwzględniono populację chorych z CSU, a na podstawie podanych kryteriów włączenia nie można jednoznacznie stwierdzić, czy badanie dotyczyło wyłącznie chorych z CSU o podłożu idiopatycznym, czy uwzględniało również chorych z CSU o znanej etiologii. Jednakże z braku innych dowodów umożliwiających ocenę efektywności rzeczywistej OMA w dawkach będących przedmiotem niniejszej analizy, oba badania przedstawiono poniżej z uwagą, iż ich wiarygodność jest ograniczona, a ich wyniki należy traktować z ostrożnością.

Większość chorych z CSU po zastosowaniu OMA uzyskiwała częściową lub całkowitą odpowiedź na terapię (67%–100% chorych). Raportowano pojedyncze przypadki wystąpienia nudności oraz osłabienia i kołatania serca po podaniu OMA (Tabela 59). W porównaniu z badaniami RCT nie zaobserwowano znacznych rozbieżności odnośnie do skuteczności i profilu bezpieczeństwa OMA zarówno w dawce 300 mg, jak i 150 mg.

**Tabela 58.**  
Charakterystyka badań obserwacyjnych dla OMA stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w terapii CSU

Publikacja	Typ badania	Populacja	Czas trwania CSU	N	Dawkowanie OMA
<b>Armengot-Carbo 2013 [193]</b>	retrospektywne	Pacjenci z CIU/CSU oporną na leczenie AH	1–22 lata (zakres)	8	300 mg/4 tyg. <sup>a</sup>
				6	150 mg/4 tyg. <sup>b</sup>
<b>Rottem 2014 [194]</b>	retrospektywne	Pacjenci z CSU oporną na leczenie m.in. AH1	4 lata (średnia)	13	300 mg/4 tyg. <sup>c</sup>
				30	150 mg/4 tyg.

a) 3 pacjentów rozpoczęło leczenie od dawki OMA 150 mg/4 tyg., dawkowanie zmieniono po 3 mies. terapii.

b) 1 pacjent rozpoczął leczenie od dawki OMA 150 mg/2 tyg., dawkowanie zmieniono po 3 mies. terapii.

c) 2 pacjentów rozpoczęło leczenie od dawki OMA 150 mg/4 tyg.

**Tabela 59.**  
Wyniki badań obserwacyjnych dla OMA stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w terapii CSU

Badanie	Metoda oceny odpowiedzi na leczenie (OB)	ORR	CR	PR	NR	Bezpieczeństwo
<b>300 mg/4 tyg OMA</b>						
<b>Armengot-Carbo 2013 [193]</b>	Ocena poziomu ustąpienia objawów pokrzywki oraz brak konieczności stosowania dodatkowego leczenia (6 mies.)	6/8 (75%)	4/8 (50%)	2/8 (25%)	x	Nudności raportowane u 1 pacjenta
<b>Rottem 2014 [194]</b>	Ocena poziomu ustąpienia objawów pokrzywki oraz brak konieczności stosowania dodatkowego leczenia (bd)	13/13 (100%)	10/13 (77%)	3/13 (23%)	0/13 (0%)	Osłabienie i kołatanie serca (podczas 2 h po 1. podaniu leku) raportowane u 1 pacjenta; kolejne dawki nie spowodowały wystąpienia ww objawów <sup>a</sup>

Badanie	Metoda oceny odpowiedzi na leczenie (OB)	ORR	CR	PR	NR	Bezpieczeństwo
<b>150 mg/4 tyg OMA</b>						
<b>Armengot-Carbo 2013 [193]</b>	Ocena poziomu ustąpienia objawów pokrzywki oraz brak konieczności stosowania dodatkowego leczenia (6 mies.)	4/6 (67%)	4/6 (67%)	0/6 (0%)	x	Nudności raportowane u 1 pacjenta
<b>Rottem 2014 [194]</b>	Ocena poziomu ustąpienia objawów pokrzywki oraz brak konieczności stosowania dodatkowego leczenia (bd)	24/30 (80%)	11/30 (37%)	13/30 (43%)	6/30 (20%) <sup>a</sup>	Osłabienie i kołatanie serca (podczas 2 h po 1. podaniu leku) raportowane u 1 pacjenta; kolejne dawki nie spowodowały wystąpienia ww objawów <sup>a</sup>

a) 1 przypadek AE w całej badanej populacji, nie podano jaką dawkę leku otrzymywał pacjent.

b) NR u 6/14 pacjentów, którzy otrzymali tylko jedną dawkę OMA 150 mg.

## 13. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania OMA (preparat Xolair®) opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Na stronach FDA oraz MHRA opublikowano komunikaty bezpieczeństwa dla pracowników służby zdrowia przygotowane na podstawie danych klinicznych we wskazaniu „astma alergiczna”:

- z lutego 2011 roku dotyczący potencjalnego ryzyka wystąpienia zatorowości/zakrzepicy tętniczej u pacjentów stosujących Xolair®; w przypadku wystąpienia tego typu przypadków zaleca się jak najszybsze ich zgłoszenie, [195]
- z lipca 2007 roku dotyczący zwiększonego ryzyka wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego (objawiającego się skurczem oskrzeli, niedociśnieniem, omdleniem, pokrzywką lub/i obrzękiem gardła i języka) po podaniu preparatu Xolair®; z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego zaleca się monitorowanie pacjentów po pewnym czasie od podania leku oraz przygotowanie personelu podającego lek na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej zagrażającej życiu. [196]

Ponadto, FDA zaaprobowała zmiany w ulotce leku Xolair® we wskazaniach dla astmy i CIU dotyczące uwzględnienia informacji o zwiększeniu ryzyka wystąpienia problemów w obrębie naczyń doprowadzających krew do serca i mózgu, jak i o potencjalnym ryzyku nowotworu. Z kolei EMA poszerzyła informacje w Charakterystyce Produktu Leczniczego o ostatnie wyniki analiz w zakresie działań niepożądanych dotyczących zwiększenia częstości występowania zakrzepicy tętniczej u pacjentów stosujących Xolair® w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo. [159, 197, 198]

Na stronie URPL nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących OMA (preparatu Xolair®).

## 14. WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie klinicznej wykazano, że stosowanie OMA w dawce 300 mg oraz 150 mg stosowanej co 4 tygodnie skutecznie łagodzi objawy CSU oraz poprawia jakość życia u pacjentów opornych na wcześniejszą terapię CSU.

W porównaniu bezpośrednim wykazano szereg istotnych statystycznie różnic na korzyść OMA 300 mg dodanego do terapii standardowej w porównaniu z terapią standardową dodaną do PLC. OMA 300 mg w porównaniu z PLC znamienne statystycznie zmniejszał nasilenie objawów CSU wyrażone poprzez redukcję objawów pokrzywki w skali UAS7, redukcję objawów świądu w skali ISS oraz poprawę w skali dotyczącej liczby i wielkości bąbli pokrzywkowych pojawiających się w ciągu tygodnia. Dodanie OMA 300 mg do terapii standardowej związane było z istotną statystycznie poprawą jakości życia mierzoną w skalach DLQI oraz CU-Q2OL, a także miało wpływ na zmniejszenie odsetka chorych z obrzękiem naczynioruchowym. Zaprzestanie stosowania OMA 300 mg związane było z nawrotem dolegliwości. Uzyskany efekt terapeutyczny OMA 300 mg ulegał zmniejszeniu już po 4 tyg. po odstawieniu leku, choć różnica względem PLC była jeszcze istotna statystycznie na korzyść OMA 300 mg, natomiast po 12 tyg. i 16 tyg. od zakończenia stosowania terapii nasilenie objawów było porównywalne w obu grupach.

Ponadto wykazano, że 12-tygodniowa terapia OMA w dawce 150 mg dodanym do terapii standardowej w porównaniu z PLC dodanym do terapii standardowej zmniejszała nasilenie objawów CSU ocenianych w skali UAS7, skracała czas do uzyskania minimalnej istotnej poprawy, redukowała objawy świądu w skali ISS i przyczyniała się do zmniejszenia liczby i wielkości bąbli pokrzywkowych pojawiających się w ciągu tygodnia. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy OMA 150 mg a PLC po 24 tyg. leczenia, co może być związane ze znacznie mniejszą liczebnością próby dla tego okresu obserwacji. Efekt terapeutyczny uzyskiwany przy zastosowaniu OMA w dawce 150 mg wydaje się być mniejszy niż w przypadku dawki wyższej (300 mg), tym niemniej u części pacjentów zastosowanie OMA 150 mg może być wystarczające do uzyskania odpowiedzi na leczenie, dlatego nie należy marginalizować znaczenia terapeutycznego niższej dawki OMA.

Profil bezpieczeństwa OMA 300 mg jest korzystny. W trakcie trwania badania ryzyko występowania AE nie różniło się pomiędzy OMA 300 mg a PLC. W grupie OMA 300 mg w porównaniu z PLC wyższy był odsetek pacjentów doświadczających zakażeń górnych dróg oddechowych oraz dróg moczowych, natomiast w grupie PLC częściej obserwowano bóle gardła. Dla pozostałych AE nie wykazano różnic pomiędzy grupami.

W grupie OMA 150 mg obserwowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko AE ogółem, a także ryzyko zaburzeń mięśniowo-szkieletowych oraz zaburzeń układu nerwowego. Nie wykazano jednak istotnych

statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE, a także AE uznanych za związane z leczeniem.

Na podstawie dwóch RCT przeprowadzonych na małych liczebnie próbach wykazano, że CsA w porównaniu z PLC (obie w terapii dodanej do BSC) przyczyniała się do znamiennej statystycznie redukcji objawów CSU wyrażonej redukcją w skali UAS7 oraz w skalach nasilenia świądu i występowania bąbli pokrzywkowych. Podobnie jak w przypadku OMA 300 mg, zaprzestanie podawania CsA związane było z nawrotem objawów pokrzywki. Natomiast, w przeciwieństwie do OMA 300 mg, dodanie CsA do BSC związane było ze wzrostem ryzyka wystąpienia AE.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących OMA względem CsA, natomiast badania dotyczące obu leków z PLC cechują się znacznymi różnicami w zakresie okresu interwencji, charakterystyki wyjściowej pacjentów oraz liczebności próby, które uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego z dostosowaniem. Analiza jakościowa wskazuje, że oba preparaty cechują się udowodnioną skutecznością w zakresie redukcji nasilenia objawów CSU, w tym objawów świądu oraz liczby i wielkości bąbli. Niemniej dane dla OMA cechują się zdecydowanie większą wiarygodnością, gdyż pochodzą z badań przeprowadzonych na większej liczebnie próbie, w nieco dłuższym horyzoncie czasowym (do 24 tygodni), a efekty zdrowotne oceniano za pomocą powszechnie stosowanych i wystandaryzowanych narzędzi (skal), podczas gdy efektywność kliniczną CsA testowano tylko w dwóch badaniach obejmujących zdecydowanie mniejszą liczbę pacjentów, w krótszym okresie leczenia (do 16 tygodni), a wystandaryzowane skale oceny nasilenia objawów zastosowano tylko w jednym badaniu dotyczącym 4-tygodniowego okresu leczenia. W analizie bezpieczeństwa nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy OMA a PLC odnośnie do ryzyka AE, natomiast CsA w porównaniu z PLC zwiększał ryzyko wystąpienia AE ogółem.

## 15. OPRAWOWANIA WTÓRNE

W ramach przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 3 opracowania wtórne dotyczące terapii CSU oraz jeden raport EMA dla OMA w terapii CSU:

1. W opracowaniu Morgan 2008b nadmieniono, że z uwagi na brak informacji o klinicznej wartości OMA w leczeniu CU, nie został on uwzględniony w analizie, aczkolwiek na podstawie studium przypadku pokrzywki z zimna i krążących doniesień, OMA wydaje się lekiem obiecującym w stosowaniu w rozpoznaniu CSU. Należy jednak zwrócić uwagę, że powyższe wnioski są nieaktualne, gdyż wszystkie aktualnie dostępne RCT dla OMA zostały opublikowane po publikacji pracy Morgan 2008b. [199]
2. Terapia oparta na CsA została pozytywnie oceniona w opracowaniu Morgan 2008a jako alternatywne podejście w leczeniu CU odpornej na I linię leczenia. Z zebranych danych wynika, że CsA cechuje się szybkością działania, indukcją długotrwałej remisji i efektywnością porównywalną do prednizonu. Działania niepożądane CsA można minimalizować, odpowiednio zmniejszając jej dawkę. [200]
3. W opublikowanym przeglądzie systematycznym Mitchell 2014 dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych u chorych z CSU oporną na wcześniejszą terapię. Odnaleziono 26 RCT, w tym także RCT dla m.in. OMA i CsA. W przeglądzie przedstawiono wyniki z pojedynczych badań, bez ich kumulacji lub porównań pośrednich. Autorzy publikacji wnioskuje, że w porównaniu z PLC OMA, CsA, desloratadyna w skojarzeniu z dapsonem lub dipirydamolem oraz montelukast skutecznie łagodzą objawy CSU, zmniejszając liczbę bąbli pokrzywkowych oraz nasilenie świądu. Należy wspomnieć, że przeszukanie w ramach opisywanego przeglądu systematycznego przeprowadzono najpóźniej dla roku 2011 (bazy informacji medycznej) lub 2012 (doniesienia konferencyjne), przez co dla OMA 300 mg odnaleziono tylko jedno RCT – MYSTIQUE. Wnioski z publikacji Mitchell 2014 są zatem oparte tylko o jedno RCT dla OMA, o krótkim okresie interwencji oraz dość niskiej liczebności. [201]
4. Na stronie EMA odnaleziono raport oceniający lek Xolair (omalizumab) w terapii CSU, opublikowany w 2014 roku. Celem raportu była analiza skuteczności i bezpieczeństwa OMA w CSU, która została zainicjowana wnioskiem o poszerzenie wskazań rejestracyjnych OMA o terapię pacjentów z CSU oporną na leczenie AH1. Do raportu włączono 4 badania (MYSTIQUE, ASTERIA I, ASTERIA II, GLACIAL). Autorzy raportu wnioskuje o istotnej statystycznie skuteczności OMA w dawce 300 mg/4 tyg. jako terapii dodanej do BSC, objawiającej się zmniejszeniem dolegliwości i objawów związanych z CSU. Profil bezpieczeństwa oceniono jako zgodny z profilem bezpieczeństwa zidentyfikowanym u chorych na astmę alergiczną. [192]
5. W opublikowanym przeglądzie systematycznym Carrillo 2014 dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa OMA stosowanego w leczeniu CSU/CIU w porównaniu z PLC wśród pacjentów,

którzy nie odpowiedzieli na leczenie lekami AH1. Odnaleziono 5 RCT (Maurer 2011, Saini 2011, Maurer 2013, Kaplan 2013, Saini 2014), wśród których wszystkie były badaniami z podwójnym zaślepieniem i ukrytym kodem randomizacji. Odnaleziony przegląd systematyczny jest pierwszym przeglądem oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo OMA w różnych dawkach względem PLC wśród tej grupy pacjentów. Autorzy wnioskuje, że OMA w dawce 300 mg jest skuteczny w leczeniu CSU/CIU, ponieważ zmniejsza dolegliwości oraz objawy związane z chorobą, jednakże jego stosowanie jest związane z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych (tj. ból głowy i zapalenia górnych dróg oddechowych).[202]

6. W opublikowanym przeglądzie systematycznym Urgert 2015 dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa OMA stosowanego w leczeniu CSU w porównaniu z PLC. Odnaleziono 5 RCT, 3 z nich to badania III fazy (ASTERIA I, ASTERIA II, GLACIAL), 2 pozostałe to badania II fazy (MYSTIQUE, X-QUISITE). Wszystkie włączone do analizy badania RCT były podwójnie zaślepienie i miały poprawnie ukryty kod randomizacji. Populację badaną stanowili pacjenci z CSU ze średnim do poważnego stanu choroby bez względu na przyjmowane standardowe leczenie. W przypadku badania X-QUISITE zostali włączani pacjenci z CSU przyjmujący IgE autoprzeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej (TPO) bez względu na przyjmowane standardowe leczenie. W analizie zaprezentowano łączne wyniki z poszczególnych badań. Z przeprowadzonej metaanalizy wynika, że OMA 300 mg względem PLC statystycznie istotnie polepsza wyniki mierników aktywności choroby, jak również poprawia jakość życia pacjentów z CSU. Dodatkowo wykazano, że profil bezpieczeństwa OMA i PLC są porównywalne. [203]

## 16. OGRANICZENIA

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

1. Brak badań przeprowadzonych ściśle w populacji docelowej analizy.
2. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie do precyzji wyniku. Większość takich odczytów dotyczyła jednak punktów drugorzędowych (zmiana w skali UAS7, zmiana w skali ISS, zmiana w skali dla liczby bąbli pokrzywkowych) dla całego okresu obserwacji badania, już po zakończonym okresie interwencji, co nie wpływa znacząco na wnioski z niniejszej analizy.
3. W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników uzyskanych przez autorów badań na wartości imputowane do metaanaliz (np. 95%CI na SD). Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych.
4. Różne okresy interwencji oraz obserwacji, heterogeniczność w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji oraz różnice w sposobie raportowania punktów końcowych były główną przeszkodą w przeprowadzeniu porównania pośredniego z dostosowaniem. Zatem wnioskowanie o względnej skuteczności leków opiera się wyłącznie na zestawieniach jakościowych.



## 17. DYSKUSJA

Przewlekła pokrzywka spontaniczna (CSU) objawia się cyklicznym, trwającym przynajmniej 6 tyg., pojawianiem się bąbli pokrzywkowych i/lub obrzęku naczyńioruchowego, a w przeciwieństwie do pokrzywki indukowanej nie posiada czynnika indukującego objawy. W obrębie CSU wyodrębniono pokrzywki, których przyczyny nie są znane (przewlekła pokrzywka idiopatyczna (CIU), oraz pokrzywki o znanej przyczynie (pokrzywka infekcyjna). [157] U około 1/3 pacjentów z CIU istnieje podejrzenie, że ich choroba może mieć związek z procesami autoimmunologicznymi. [2] Według najnowszych badań w Polsce CSU może stanowić nawet około 42% przypadków wszystkich pokrzywek przewlekłych. U mniej niż 50% chorych udaje się uzyskać kontrolę nad objawami CSU dzięki stosowaniu leków przeciwhistaminowych (AH1). Pozostali pacjenci wymagają zwiększenia dawek AH1, jednak na taką metodę terapii oporny jest co trzeci lub co czwarty pacjent z CSU. [6] CSU ze względu na swoje objawy znacznie obniża jakość życia pacjentów oraz utrudnia codzienne, normalne funkcjonowanie chorego z powodu dokuczliwego świądu, dolegliwości bólowych oraz pośredniego wpływu na stan emocjonalny pacjenta. Zastosowanie skutecznej terapii, która pozwala na złagodzenie objawów choroby, ma szczególne znaczenie u pacjentów z długotrwałą oraz ciężką CSU, którzy nie odpowiadają na leczenie standardowe.

Celem analizy klinicznej przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań stawianych analizom oceny technologii medycznych [158, 163] była ocena skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu stosowanego w skojarzeniu z terapią standardową (BSC) względem technologii opcjonalnych u pacjentów w wieku przynajmniej 12 lat z ciężką (UAS7  $\geq$ 28) przewlekłą pokrzywką spontaniczną (CSU, ICD-10: L50.1) trwającą przynajmniej 6 mies., o ciężkiej postaci (UAS7  $\geq$ 28, DLQI  $>$ 10), oporną na leczenie zdefiniowane jako brak oczekiwanej poprawy kontroli objawów po przynajmniej 4-tygodniowej terapii obejmującej leki przeciwhistaminowe H1 II generacji (w dawce 4-krotnie przekraczającej dawkę standardową) i dodane do nich leki przeciwleukotrienowe lub przeciwhistaminowe H2, u których wystąpiła konieczność włączania systemowych glikokortykosteroidów (GKS) lub wydłużone okresy stosowania tych leków lub udokumentowana nieskuteczna terapia innymi lekami immunosupresyjnymi.

Wyboru komparatorów dokonano po uprzednim przeprowadzeniu analizy problemu decyzyjnego. Spośród terapii zalecanych przez polskie, europejskie i amerykańskie wytyczne, jako komparator dla OMA, zidentyfikowano terapię z zastosowaniem cyklosporyny A (CsA) przy równoczesnym stosowaniu BSC zgodnie z dostępnymi badaniami klinicznymi. Należy wspomnieć, że w ramach przeprowadzonej analizy finansowania terapii pokrzywki w Polsce stwierdzono, że refundacja leczenia opartego na CsA jest możliwa jedynie w ramach finansowania terapii w chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określone we wskazaniach rejestracyjnych ujętych w Charakterystykach Produktu Leczniczego dla preparatów CsA. [38] Dany warunek spełnia

pokrzywka o podłożu autoimmunologicznym. Przyczyny autoimmunologiczne pokrzywki mogą pojawiać się u chorych ze zdiagnozowaną CSU, zatem CsA może być refundowana jedynie u części populacji będącej przedmiotem niniejszej analizy. [41–48] Możliwość refundacji CsA dla wszystkich chorych z CSU jest kwestią dyskusyjną, tym niemniej jest to preparat dostępny w Polsce w sprzedaży aptecznej. Uznano, że zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań, przy braku dostępności odpowiedniego refundowanego komparatora dla ocenianej interwencji, komparatorem może być substancja nierefundowana. [158]

Polskie, europejskie i amerykańskie wytyczne wskazują także możliwość zastosowania szeregu innych leków, które jednak są stosowane w ramach terapii BSC (m.in. leki z grupy AH2 czy LTRA) ■■■■■

■■■■■ Jednakże, co ważne, pacjenci z CSU oporną na leczenie nie mają zapewnionego obecnie powszechnego dostępu do skutecznej terapii, a większość z nich stosuje wyłącznie preparaty wchodzące w skład BSC, dlatego jako drugi komparator dla OMA należy zakwalifikować BSC. W ramach terapii CSU zaleca się także stosowanie glikokortykosteroidów, jednakże leki te stosuje się tylko krótkookresowo w leczeniu zaostrzeń choroby, przez co nie kwalifikują się one jako komparator dla OMA.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [163] analiza została poprzedzona przeglądem systematycznym literatury. Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (Medline, EMBASE, CENTRAL), jak również strony internetowe towarzystw zajmujących się problematyką dermatologiczną i alergologiczną. W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy 6 RCT, w tym 4 RCT dla OMA porównanego z PLC przy równoczesnym stosowaniu BSC, oraz 2 RCT dla porównania CsA z PLC, w których pacjenci także przez cały okres trwania badań przyjmowali BSC. Badania cechowały się różną liczebnością chorych oraz różnymi okresami interwencji i obserwacji. W ramach dwóch badań dla OMA uwzględniono pacjentów otrzymujących dawki 150 mg i 300 mg OMA, natomiast w pozostałych dwóch badaniach pacjenci otrzymywali dawkę 300 mg OMA.

Na podstawie analizy odnalezionych badań uznano, że do ewentualnego porównania pośredniego OMA vs CsA powinny kwalifikować się badania o najbardziej zbliżonych okresach interwencji i obserwacji. Badania MYSTIQUE (OMA 300 mg) oraz Grattan 2000 (CsA) charakteryzowały się tym samym okresem interwencji i raportowania wyników dla skuteczności oraz utraty z badania (4 tyg.). Jednakże stwierdzono znaczną heterogenność w grupach kontrolnych obu badań dla wyjściowych wartości w UAS7, a także w zakresie zmiany UAS7 po 4 tyg. okresu interwencji, co podważałoby wiarygodność wyników porównania pośredniego z dostosowaniem. Kolejnym ograniczeniem porównania pośredniego w oparciu o powyższe badania (MYSTIQUE, Grattan 2000) byłby fakt, że zostały one przeprowadzone na małych liczebnie próbach oraz w krótkim okresie obserwacji (4 tyg.). Przy czym, o ile badanie Grattan 2000 może być uznane za reprezentatywne w odniesieniu do oceny efektywności klinicznej CsA, o tyle badanie MYSTIQUE jest najmniejszym i najkrótszym badaniem dla OMA, oceniającym jedynie skuteczność OMA w dawce 300 mg. Oprócz niego, opublikowane są 3 inne RCT oceniające stosowanie OMA, które mają dłuższe okresy

interwencji oraz obserwacji (od 12 tyg. do 40 tyg.), wysoką wiarygodność, obejmują znacznie większą grupę pacjentów (łącznie 654 chorych), a 2 spośród nich poza dawkowaniem OMA 300 mg oceniają również dawkowanie 150 mg OMA. Wnioskowanie o skuteczności tylko na podstawie badania MYSTIQUE nie mogłoby zatem zostać uznane za wiarygodne. Jednocześnie stwierdzono brak dużych liczebnie badań dla CsA. W związku z powyższym za najbardziej zasadne uznano przeprowadzenie porównania pośredniego w sposób opisowy, poprzez zestawienie wyników z dostępnych RCT.

Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała, że stosowanie OMA w dawce 300 mg podawanej podskórnie co 4 tyg. skutecznie łagodzi objawy CSU oraz poprawia jakość życia u pacjentów opornych na terapię lekami przeciwhistaminowymi H1 II generacji. Istotnie statystycznie różnice na korzyść OMA 300 mg względem PLC wskazano odnośnie do zmniejszenia nasilenia CSU (spadek w skalach UAS7, ISS, w skali dla liczby bąbli pokrzywkowych), poprawy jakości życia (poprawa w skalach DLQI oraz CU-Q2OL), a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. Stosowanie OMA w dawce 150 mg podawanej podskórnie co 4 tyg. w stosunku do PLC wykazało znamienne statystycznie skuteczność w łagodzeniu objawów CSU (spadek w skalach UAS7, ISS, w skali dla liczby bąbli pokrzywkowych) i poprawie jakości życia (w skali DLQI) u pacjentów po 12 tyg. leczenia. Wyniki po 24-tygodniowej terapii nie osiągnęły znamienności statystycznej, czego prawdopodobnym powodem może mała próba pacjentów. Dla 24 tygodnia interwencji dostępne były dane dla dwa razy mniejszej populacji pacjentów (około 320 chorych dla 12-tygodniowego okresu interwencji vs 160 chorych dla 24-tygodniowego okresu interwencji). Stosowanie CsA w porównaniu z PLC wykazało skuteczne działanie zmniejszające objawy CSU, wyrażone poprzez redukcję w skali UAS7 oraz skalach nasilenia świądu i występowania bąbli pokrzywkowych.

W dostępnych badaniach klinicznych oceniano nasilenie objawów zarówno w trakcie terapii, jak również po jej odstawieniu. W badaniach dla OMA 300 mg korzystne efekty terapii ulegały stopniowej redukcji, i już po 4 tyg. od zakończenia leczenia różnica względem PLC zmniejszyła się o połowę, natomiast po 12 i 16 tyg. nasilenie dolegliwości w grupie OMA 300 mg nie różniło się istotnie statystycznie od nasilenia w grupie PLC. Analogiczne obserwacje dotyczyły CsA. Nasilenie objawów w trakcie dłuższej niż 12 tyg. terapii, a także po odstawieniu leczenia OMA 150 mg nie różni się znacząco od PLC. Niemniej jednak część pacjentów odpowiedziała na terapię niższą dawką OMA (150 mg), zatem dawka ta także ma znaczenie terapeutyczne i powinna być uwzględniona w praktyce klinicznej.

W 5 spośród 6 RCT włączonych do analizy wszyscy pacjenci w ramach BSC przez cały okres trwania badań stosowali wyłącznie leki z grupy AH1 II generacji. Natomiast w największym i trwającym najdłużej badaniu RCT (GLACIAL) pacjenci, oprócz AH1 II generacji, mogli otrzymywać także AH2, LTRA i inne leki<sup>5</sup> w różnych kombinacjach, co jest najbardziej zbliżone do obecnej praktyki klinicznej terapii CSU w Polsce. [9, 10] Wyniki uzyskane w badaniu GLACIAL są spójne z wynikami pozostałych prac dla OMA. Potwierdzają one, że dodanie OMA do BSC w porównaniu z BSC pozwala uzyskać

<sup>5</sup> Autorzy badania GLACIAL nie sprecyzowali, jakie leki stosowano w ramach subkategorii „inne leki”.

zmniejszenie objawów pokrzywki, świądu, zmniejszenie liczby bąbli pokrzywkowych oraz poprawę jakości życia chorych.

W ramach przeprowadzonych analiz *post-hoc* wydanych w postaci pełnej publikacji (Casale 2015) oraz doniesień konferencyjnych (Bernstein 2014, Casale 2014, Goldstein 2015, Janssens 2015, Maurer 2014a, Rosen 2015, Stull 2015) dokonano kumulacji wyników badań ASTERIA I i ASTERIA II, w których stosowano tylko AH1 II generacji, a następnie uzyskane wartości porównano z wynikami badania GLACIAL. Uzyskane wyniki pozwoliły wysnuć wniosek, że terapia OMA jest skuteczna niezależnie od leków stosowanych w ramach BSC. [183–190]

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że OMA 300 mg jest lekiem dobrze tolerowanym przez chorych. Terapia OMA 300 mg w porównaniu z PLC nie zwiększyła istotnie statystycznie ryzyka wystąpienia AE. Stosowanie OMA 300 mg w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zwiększyło ryzyko wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych w trakcie 40-tyg. okresu trwania badań, a także istotnie statystycznie zwiększyło ryzyko wystąpienia zakażeń układu moczowego w trakcie 40-tyg. okresu trwania badania GLACIAL. Z kolei pacjenci stosujący PLC w porównaniu z OMA 300 mg, mieli istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia bólu gardła w trakcie 40-tyg. okresu trwania badania GLACIAL. Z kolei w grupie OMA 150 mg w porównaniu z PLC w 24-tyg. okresie leczenia odnotowano nieznacznie wyższe ryzyko AE, a także większy odsetek pacjentów doświadczających zaburzeń mięśniowo-szkieletowych oraz zaburzeń układu nerwowego. Należy jednak podkreślić, iż dane dotyczące OMA 150 mg pochodzą z jednego RCT, przeprowadzonego na małej liczbie próbie, a zatem ich wiarygodność wydaje się być ograniczona, zwłaszcza w kontekście braku zależności pomiędzy wielkością dawki a ryzykiem AE, gdyż w grupie leczonej OMA w dawce 300 mg nie odnotowano zwiększonego ryzyka AE. Ponadto, w grupach otrzymujących OMA (niezależnie od wielkości dawki) nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia SAE, a także AE uznanych za związane z leczeniem. W grupach stosujących CsA ryzyko wystąpienia AE ogółem było znamienne wyższe niż w grupie PLC, przy czym tylko w grupie otrzymującej terapię przez 8 tyg. zaobserwowana różnica była znamienna statystycznie. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do poszczególnych AE oraz SAE, co jednak może wynikać z małej liczebności próby.

Przy ocenie bezpieczeństwa warto mieć na uwadze informacje pochodzące z komunikatów bezpieczeństwa dla OMA wydane przez FDA i MHRA, a przygotowane na podstawie danych klinicznych dla OMA stosowanych w drugim obok pokrzywki zarejestrowanym wskazaniu, tj. astmie alergicznej. MHRA w 2011 roku ostrzegała o potencjalnym ryzyku wystąpienia zatorowości / zakrzepicy tętniczej u pacjentów stosujących Xolair [195], natomiast FDA w 2007 roku informowała o zwiększonym ryzyku wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego (objawiającego się skurczem oskrzeli, niedociśnieniem, omdleniem, pokrzywką lub/i obrzękiem gardła i języka) po podaniu preparatu Xolair. [196] Informacja o zwiększonym ryzyku wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego znalazła się także w Charakterystyce Produktu Leczniczego Xolair. [40] Tylko w jednym badaniu dla chorych z CSU (ASTERIA I) raportowano jeden przypadek reakcji

anafilaktycznej w okresie follow-up w grupie OMA 300 mg, który został uznany za niezwiązany ze stosowaną terapią oraz jedno podejrzenie w grupie OMA 150 mg, które ostatecznie okazało się nie być uznane za reakcję anafilaktyczną.

W odnalezionych badaniach retrospektywnych obrazujących rzeczywistą praktykę kliniczną dla stosowania OMA w dawce 300 mg co 4 tyg. nie raportowano przypadków poważnych AE oraz SAE, w tym przypadków wstrząsu anafilaktycznego. Skuteczność OMA 300 mg była oceniana wysoko na podstawie odsetka osób z uzyskaną całkowitą oraz obiektywną odpowiedzią na leczenie (odpowiednio 50% i 77% chorych oraz 75% i 100% chorych). Podobnie w przypadku stosowania OMA w dawce 150 mg co 4 tyg., w badaniach obrazujących rzeczywistą efektywność kliniczną nie odnotowano przypadków poważnych AE oraz SAE, a odsetek osób uzyskujących całkowitą i obiektywną odpowiedź na leczenie był wysoki (odpowiednio 67% i 37% leczonych oraz 67% i 80% leczonych). Należy jednak pamiętać, że odnalezione badania dotyczą małych prób pacjentów (8 i 13 pacjentów stosujących OMA 300 mg oraz 6 i 30 pacjentów stosujących OMA 150 mg), przez co wnioskowanie oparte na tych danych obarczone jest dużą niepewnością. Czynnikiem ograniczającym dostępność danych obejmujących rzeczywistą praktykę kliniczną dla OMA w dawce 300 mg co 4 tyg. oraz 150 mg co 4 tyg. jest fakt, że większość badań była przeprowadzana przed rejestracją OMA we wskazaniu CSU, wobec czego OMA był podawany w trybie *off-label* w dawkach takich, jak zarejestrowana przez FDA w astmie – od 75 mg do 375 mg co 2 lub 4 tyg. Dnia 28 lutego 2014 roku Komisja Europejska wydała zgodę na poszerzenie wskazania o leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej, co prawdopodobnie ma wpływ na brak obszerniejszych danych na temat rzeczywistej praktyki terapii CSU z zastosowaniem omalizumabu. [40, 159]

W ramach przeszukań opracowań wtórnych odnaleziono m.in. raport oceniający lek Xolair (omalizumab) w terapii CSU opublikowany przez EMA w 2014 roku. Powodem opracowania dokumentu był wniosek o poszerzenie wskazań rejestracyjnych OMA o terapię pacjentów z CSU oporną na leczenie lekami AH1. Wynik oceny OMA opartej o 4 RCT (MYSTIQUE, ASTERIA I, ASTERIA II, GLACIAL) skutkowało wydaniem zgody na poszerzenie wskazań rejestracyjnych leku Xolair. Autorzy raportu wnioskuje, że dawka 300 mg OMA dodana do BSC jest skuteczna, a profil bezpieczeństwa znany i akceptowalny, co jest spójne z wynikami niniejszej analizy. [192]

Podsumowując, OMA w trakcie stosowania w populacji pacjentów obejmujących młodzież i dorosłych z CSU jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Stosowanie OMA w terapii dodanej do BSC w porównaniu z BSC powoduje zmniejszenie nasilenia objawów CSU oraz poprawę jakości życia chorych. Należy pamiętać, że pomimo niższej skuteczności dawki 150 mg OMA, około 1/5 stosujących ją pacjentów uzyskuje całkowitą odpowiedź na leczenie w 12. i w 24. tygodniu terapii po jej zastosowaniu, co z punktu widzenia praktyki klinicznej jest ważne i pozwala, aby około 1/5 pacjentów z CSU stosowała niższą, ale dalej skuteczną dawkę leku.

## 18. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Tabela 60.  
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 9.3.1; 9.3.2, 10.1; 22.1; 22.3	Str. 57–58, 62–63; 126–129, 130–141
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
1. opis problemu zdrowotnego	Rozdz. 2	Str. 15–25
2. opis technologii opcjonalnych	Rozdz. 8.2; 8.3	Str. 40–54
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 10; 22.1	Str. 62–70; 126–129
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 9.2	Str. 55–56
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 15	Str. 102–103
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 9.2; 10.2, 22.3	Str. 55–56; 64–69; 130–141
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 9.2; 8.1	Str. 55–56; 38–40
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 9.2	Str. 55–56
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 10; 22.3	Str. 62–70; 130–141
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdz. 22.1	Str. 126–129
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 10.1	Str. 62–63; Rys. 5
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 22.3	Str. 130–141
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 11; 22.4	Str. 71–96; 142–205
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 13	Str. 99
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy	Nie dotyczy



## 19. BIBLIOGRAFIA

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, i in. (2014) The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 69(7):868–887.
2. Skwara I, Chodorowska G, Krasowska D. (2004) Pokrzywka przewlekła – definicja, podział, diagnostyka, leczenie. *Medycyna Rodzinna* 5:205–201.
3. (2013) Assessment report - Xolair. EMA. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000606/human\\_med\\_001162.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000606/human_med_001162.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
4. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. (2010) Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin. Exp. Dermatol.* 35(8):869–873.
5. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, García Abujeta JL, Gonzalo MA, Leonart R, Martínez Cócera C, Rodríguez A, Ferrer M. (2004) Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 14(3):214–220.
6. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, Canonica GW, Church MK, Godse KV, Grattan CEH, Greaves MW, Hide M, Kalogeromitros D, Kaplan AP, Saini SS, i in. (2011) Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA<sup>2</sup>LEN task force report. *Allergy* 66(3):317–330.
7. Raport z badania. Epidemiologia pokrzywki w Polsce. Warszawa 2014. DANE POUFNE. (25.11.2014).
8. Rudzki E, Wolska H, Rebandel P. (1994) Epidemiologia różnych odmian pokrzywki. *Polski Tygodnik Lekarski* XLIX(23-24):552–553.
9. (2014) Badanie ankietowe dotyczące aktualnej praktyki terapii CIU w Polsce przygotowane przez firmę GfK na zlecenie podmiotu zlecającego analizę HTA dla omalizumabu. [DANE POUFNE].
10. Informacja o objęciu patronatem PTD badania dotyczącego pokrzywki przeprowadzonego przez GfK (2014).
11. Kasperska-Zajac A, Jagodzinska J. (2012) Etiopatogeneza i diagnostyka pokrzywki przewlekłej. *Alergia Astma Immunologia* 17(1):5–10.
12. Kaplan AP. (2014) Therapy of chronic urticaria: a simple, modern approach. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 112(5):419–425.
13. Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, Agarwal S, Doyle R, Canvin J, Kaplan A, Casale T. (2013) Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N. Engl. J. Med.* 368(10):924–935.
14. Kaplan AP, Greaves M. (2009) Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin. Exp. Allergy* 39(6):777–787.
15. Altman K, Chang C. (2013) Pathogenic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 45(1):47–62.
16. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. 2013.
17. Negro-Alvarez JM, Miralles-López JC. (2001) Chronic idiopathic urticaria treatment. *Allergol Immunopathol (Madr)* 29(4):129–132.
18. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. (1997) The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br. J. Dermatol.* 136(2):197–201.
19. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, Dignetti P, Guerra L, Specchia C, Braido F, Majani G, Canonica GW. (2003) Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 58(7):621–623.
20. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, Grattan CEH, Kapp A, Maurer M, Merk HF, Rogala B, Saini S, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Schönemann H, i in. (2009) EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 64(10):1427–1443.
21. Bant A. (2007) Pokrzywka przewlekła – współczesne zasady postępowania. *Przewodnik Lekarza* (10):38–43.
22. Kostowski W, Herman ZS. *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. Tom I. 2008.
23. Kuprys-Lipinska I, Kuna P. (2009) Omalizumab, rekombinowane humanizowane monoklonalne przeciwciało anty-IgE — nowe kierunki badań nad zastosowaniem klinicznym leku. *Pneumonol. Alergol. Pol.* (77):43–51.
24. Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, Augustin M, Szepietowski JC, Ständer S. (2012) Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm. Venereol.* 92(5):502–507.

25. Majeski CJ, Johnson JA, Davison SN, Lauzon CJ. (2007) Itch Severity Scale: a self-report instrument for the measurement of pruritus severity. *Br. J. Dermatol.* 156(4):667–673.
26. Breneman D, Bronsky EA, Bruce S, Kalivas JT, Klein GL, Roth HL, Tharp MD, Treger C, Soter N. (1995) Cetirizine and astemizole therapy for chronic idiopathic urticaria: a double-blind, placebo-controlled, comparative trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 33(2 Pt 1):192–198.
27. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P, Neo-I-30 Study Group. (2006) Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 55(4):705–709.
28. Brzoza Z, Badura-Brzoza K, Młynek A, Magerl M, Baiardini I, Canonica GW, Weller K, Kocatürk E, Kalogeromitros D, Zalewska-Janowska A, Zuberbier T, Maurer M. (2011) Adaptation and initial results of the Polish version of the GA(2)LEN chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q(2)oL). *J. Dermatol. Sci.* 62(1):36–41.
29. Jáuregui I, Ortiz de Frutos FJ, Ferrer M, Giménez-Arnau A, Sastre J, Bartra J, Labrador M, Silvestre JF, Valero A. (2014) Assessment of severity and quality of life in chronic urticaria. *J. Investig Allergol Clin Immunol* 24(2):80–86.
30. Lennox RD, Leahy MJ. (2004) Validation of the Dermatology Life Quality Index as an outcome measure for urticaria-related quality of life. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 93(2):142–146.
31. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, Sheikh J, Weldon D, Zuraw B, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, i in. (2014) The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 133(5):1270–1277.
32. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, i in. (2015) Wytyczne EAACI/GA2LEN/EDF/WAO dotyczące definicji, klasyfikacji, rozpoznawania i leczenia pokrzywki: weryfikacja z 2013 roku z poprawkami. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 2(1):T1–T23.
33. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber P a. J, Nasser SM, Clark AT. (2015) BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin. Exp. Allergy* 45(3):547–565.
34. Nowicki R. Wytyczne PTA 2015. Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy. Dostęp: <http://alergologia.org/spis-publicacji/123-11-Akademia-Dermatologii-i-Alergologii/1422-Pokrzywka-i-obrzek-naczynioruchowy-2015> (9.11.2015).
35. Bartuzi Z, Brzoza Z, Czarnecka-Operacz M, Kruszewski J, Maj J, Samochocki Z, Samoliński B, Szepietowski J. (2015) Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego w sprawie wytycznych postępowania w pokrzywce. Komentarz do: The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 2(1):37–39.
36. Program lekowy: Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IGE zależnej omalizumabem (ICD-10 J45.0). Dostęp: <http://onkologia-online.pl/upload/obwieszczenie/2015.10.28/b/b.44.pdf>.
37. URPL 2015. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 13 marca 2015 roku w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej wg stanu na dzień 1 stycznia 2015 roku. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2015/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf).
38. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.66). Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2015/66/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/66/akt.pdf) (10.11.2015).
39. Rekomendacja AOTM w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Disulone (dapson). Wrzesień 2013. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/198/REK/RP\\_122\\_2013\\_disulone.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/198/REK/RP_122_2013_disulone.pdf).
40. ChPL Xolair (omalizumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000606/WC500057298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf).
41. ChPL Cyclaird 25 mg (cyklosporyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Cyclaid\\_SPC\\_25mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Cyclaid_SPC_25mg.pdf) (10.11.2015).
42. ChPL Cyclaird 50 mg (cyklosporyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Cyclaid\\_SPC\\_50mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Cyclaid_SPC_50mg.pdf) (10.11.2015).
43. ChPL Cyclaird 100 mg (cyklosporyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Cyclaid\\_SPC\\_100mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Cyclaid_SPC_100mg.pdf) (10.11.2015).
44. ChPL Equoral 25, 50, 100 mg kapsułki (cyklosporyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Equoral\\_kapselast\\_3dawki.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Equoral_kapselast_3dawki.pdf) (12.11.2015).
45. ChPL Equoral 100 mg roztwór doustny (cyklosporyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Equoral\\_roztw\\_100mgml.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Equoral_roztw_100mgml.pdf) (12.11.2015).
46. ChPL Sandimmun koncentrat do sporządzenia r-ru do infuzji (cyklosporyna). Dostęp: [http://www.novartis.pl/products/Sandimmun/2015\\_09\\_Sandimmun\\_ChPL.pdf](http://www.novartis.pl/products/Sandimmun/2015_09_Sandimmun_ChPL.pdf) (12.11.2015).



47. ChPL Sandimmun Neoral 10, 25, 50, 100 mg kapsułki (cyklosporyna). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/Referrals\\_document/Sandimmun\\_Neoral\\_30/WC500144886.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Sandimmun_Neoral_30/WC500144886.pdf).
48. ChPL Sandimmun Neoral roztwór doustny (cyklosporyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/SandimmunNeoral\\_roztw\\_100mgml.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/SandimmunNeoral_roztw_100mgml.pdf) (12.11.2015).
49. ChPL Ciqorin 10 mg (cyklosporyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=30370> (10.11.2015).
50. ChPL Ciqorin 25 mg (cyklosporyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=30375> (10.11.2015).
51. ChPL Ciqorin 50 mg (cyklosporyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=30376> (10.11.2015).
52. ChPL Ciqorin 100 mg (cyklosporyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=30377> (10.11.2015).
53. ChPL Alermed (cetyryzyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Alermed\\_ChPL\\_24\\_10\\_2011.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Alermed_ChPL_24_10_2011.pdf) (10.11.2015).
54. ChPL Allertec krople (cetyryzyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Allertec\\_krople\\_doustneroztw\\_10mgml.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Allertec_krople_doustneroztw_10mgml.pdf) (10.11.2015).
55. ChPL Allertec syrop (cetyryzyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Allertec\\_syrop\\_5mg5ml.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Allertec_syrop_5mg5ml.pdf) (10.11.2015).
56. ChPL Allertec tabletki (cetyryzyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Allertec\\_tablpowl\\_10mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Allertec_tablpowl_10mg.pdf).
57. ChPL Amertil tabletki (cetyryzyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Amertil\\_tablpowl\\_10mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Amertil_tablpowl_10mg.pdf).
58. ChPL Amertil roztwór (cetyryzyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Amertil\\_roztdwoust\\_1mgml.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Amertil_roztdwoust_1mgml.pdf).
59. ChPL CetAlergin tabletki (cetyryzyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/CetAlergin\\_tablpowl\\_10mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/CetAlergin_tablpowl_10mg.pdf).
60. ChPL CetAlergin syrop (cetyryzyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/CetAlergin\\_syrop\\_1mgml.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/CetAlergin_syrop_1mgml.pdf).
61. ChPL Cetirizine Genoptim (cetyryzyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/15\\_CetirizineGenoptim.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/15_CetirizineGenoptim.pdf).
62. ChPL Cetigran (cetyryzyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Cetigran\\_tablpowl\\_10mg.PDF](http://leki.urpl.gov.pl/files/Cetigran_tablpowl_10mg.PDF) (10.11.2015).
63. ChPL Letizen (cetyryzyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Letizen\\_tablpowl\\_10mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Letizen_tablpowl_10mg.pdf) (10.11.2015).
64. ChPL Zyrtec (cetyryzyna). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/Referrals\\_document/Zyrtec\\_30/WC500008284.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Zyrtec_30/WC500008284.pdf) (10.11.2015).
65. ChPL Ahist (lewocetyryzyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/14\\_AHIST.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/14_AHIST.pdf) (10.11.2015).
66. ChPL Cezera (lewocetyryzyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/15\\_Cezera5.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/15_Cezera5.pdf) (10.11.2015).
67. ChPL Contrahist roztwór (lewocetyryzyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Contrahist\\_oral\\_solution.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Contrahist_oral_solution.pdf) (10.11.2015).
68. ChPL Contrahist tabletki (lewocetyryzyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/23\\_Contrahist5.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/23_Contrahist5.pdf) (10.11.2015).
69. ChPL Lecetax (lewocetyryzyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/15\\_Lecetax.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/15_Lecetax.pdf) (10.11.2015).
70. ChPL Nossin (lewocetyryzyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/14\\_Nossin.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/14_Nossin.pdf) (10.11.2015).
71. ChPL Votrezin (lewocetyryzyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/22\\_Votrezin\\_5mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/22_Votrezin_5mg.pdf) (10.11.2015).
72. ChPL Xyzal roztwór (lewocetyryzyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Xyzal\\_roztw\\_05mgml.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Xyzal_roztw_05mgml.pdf) (10.11.2015).
73. ChPL Xyzal tabletki (lewocetyryzyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Xyzal\\_tablpowl\\_5mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Xyzal_tablpowl_5mg.pdf) (10.11.2015).
74. ChPL Zenaro (lewocetyryzyna). Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Zenaro.pdf> (10.11.2015).
75. ChPL Zyx (lewocetyryzyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/22\\_ZYX\\_5mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/22_ZYX_5mg.pdf) (10.11.2015).
76. ChPL Lirra (lewocetyryzyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/19\\_Lirra.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/19_Lirra.pdf) (10.11.2015).
77. ChPL Aleric Lora (loratadyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/18\\_AlericLora10.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/18_AlericLora10.pdf) (10.11.2015).
78. ChPL Flonidan tabletki (loratadyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Flonidan\\_tab\\_10mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Flonidan_tab_10mg.pdf) (12.11.2015).
79. ChPL Flonidan zawiesina (loratadyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Flonidan\\_zawiesina\\_1mgml.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Flonidan_zawiesina_1mgml.pdf) (12.11.2015).
80. ChPL Loratadyna Galena (loratadyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/LoratadynaGalena\\_tabl\\_10mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/LoratadynaGalena_tabl_10mg.pdf) (10.11.2015).
81. ChPL Loratan kapsułki (loratadyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/loratan\\_kapsmiemie\\_10mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/loratan_kapsmiemie_10mg.pdf) (10.11.2015).
82. ChPL Loratan syrop (loratadyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Loratan\\_syrop\\_5mg5ml.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Loratan_syrop_5mg5ml.pdf) (10.11.2015).

83. ChPL Dasselta (desloratadyna). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002310/WC500119108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002310/WC500119108.pdf) (10.11.2015).
84. ChPL Delortan (desloratadyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/19\\_Delortan\\_0\\_5.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/19_Delortan_0_5.pdf) (10.11.2015).
85. ChPL Deslodyna roztwór (desloratadyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/15\\_Deslodyna\\_roztw.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/15_Deslodyna_roztw.pdf) (10.11.2015).
86. ChPL Deslodyna tabletki 5mg (desloratadyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/15\\_Deslodyna5.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/15_Deslodyna5.pdf) (12.11.2015).
87. ChPL Desloratadine Actavis tabletki (desloratadyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/17\\_DesloratadineActavis.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/17_DesloratadineActavis.pdf) (10.11.2015).
88. ChPL Desloratadine Actavis roztwór doustny (desloratadyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/20\\_DesloratadineActavis.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/20_DesloratadineActavis.pdf) (10.11.2015).
89. ChPL Dynid roztwór doustny (desloratadyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/19\\_Dynid\\_0\\_5\\_roztw.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/19_Dynid_0_5_roztw.pdf) (12.11.2015).
90. ChPL Dynid tabletki (desloratadyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/19\\_Dynid\\_5\\_tabl.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/19_Dynid_5_tabl.pdf) (12.11.2015).
91. ChPL Goldesin (desloratadyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/24\\_Goldesin\\_roztw.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Goldesin_roztw.pdf) (12.11.2015).
92. ChPL Hitaxa roztwór (desloratadyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/14\\_Hitaxa\\_roztw.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/14_Hitaxa_roztw.pdf) (12.11.2015).
93. ChPL Hitaxa tabletki 2,5mg (desloratadyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/14\\_Hitaxa2\\_5.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/14_Hitaxa2_5.pdf) (12.11.2015).
94. ChPL Hitaxa tabletki 5mg (desloratadyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/14\\_Hitaxa5.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/14_Hitaxa5.pdf) (12.11.2015).
95. ChPL Jovesto roztwór (desloratadyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/15\\_Jovesto05mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/15_Jovesto05mg.pdf) (12.11.2015).
96. ChPL Jovesto tabletki (desloratadyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/24\\_Jovesto\\_5mg\\_tabl\\_powl.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Jovesto_5mg_tabl_powl.pdf) (12.11.2015).
97. ChPL Telfast 180mg (feksofenadyna). Dostęp: <http://www.sanofi-aventis.com/pl/produkty/Nasze%20produkty/Telefast%20180%20-%20charakterystyka%20produktu.pdf> (12.11.2015).
98. ChPL Telfexo 180 mg (feksofenadyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=18201> (12.11.2015).
99. ChPL Fexofast 180mg (feksofenadyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=18205> (12.11.2015).
100. ChPL Fexogen 180mg (feksofenadyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19305> (12.11.2015).
101. ChPL Clatra (bilastyna). Dostęp: [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2010-12-16\\_clatra\\_chpl\\_pl\\_09.dec.2010\\_clean.doc](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2010-12-16_clatra_chpl_pl_09.dec.2010_clean.doc) (12.11.2015).
102. ChPL Bilaxten (bilastyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23999> (12.11.2015).
103. ChPL Rupafin (rupatadyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=18236> (12.11.2015).
104. ChPL Eurodastin 2mg (emedastyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=16752> (12.11.2015).
105. ChPL Eurodastin 4mg (emedastyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=25512> (12.11.2015).
106. ChPL Diphergan 10mg (prometazyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1930> (12.11.2015).
107. ChPL Diphergan 25mg (prometazyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1931> (12.11.2015).
108. ChPL Zaditen syrop (ketotifen). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=7232> (12.11.2015).
109. ChPL Zaditen tabletki (ketotifen). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=7233> (12.11.2015).
110. ChPL Hydroxyzinum Aflofarm (hydroksyzyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19058> (12.11.2015).
111. ChPL Hydroxyzinum Biogened (hydroksyzyna). Dostęp: <http://chpl.com.pl/index.html#detail=240850;56322260> (10.11.2015).
112. ChPL Hydroxyzinum Espefa 10mg (hydroksyzyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24704> (12.11.2015).
113. ChPL Hydroxyzinum Espefa 25mg (hydroksyzyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17553> (12.11.2015).

114. ChPL Hydroxyzinum Espefa syrop (hydroksyzyna). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19491> (12.11.2015).
115. ChPL Hydroxyzinum VP syrop (hydroksyzyna). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27870> (12.11.2015).
116. ChPL Hydroxyzinum VP tabletki (hydroksyzyna). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=3000> (12.11.2015).
117. ChPL Atarax syrop (hydroksyzyna). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20311> (12.11.2015).
118. ChPL Atarax tabletki (hydroksyzyna). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=802> (12.11.2015).
119. ChPL Doxepin Teva (doksepina). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2051> (23.11.2015).
120. ChPL Dermophenazol (antazolina). Dostęp: [http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/dermophenazol\\_spc.pdf](http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/dermophenazol_spc.pdf) (23.11.2015).
121. ChPL Phenazolinum (antazolina). Dostęp: [http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/phenazolinum\\_spc.pdf](http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/phenazolinum_spc.pdf) (23.11.2015).
122. ChPL Clemastinum WZF syrop (klemastyna). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19349> (12.11.2015).
123. ChPL Clemastinum WZF tabletki (klemastyna). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1484> (12.11.2015).
124. ChPL Clemastinum Hasco syrop (klemastyna). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=13092> (12.11.2015).
125. ChPL Clemastinum Hasco tabletki (klemastyna). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=13093> (12.11.2015).
126. ChPL Clemastinum Aflofarm (klemastyna). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10965> (12.11.2015).
127. ChPL Fenistil krople doustne (dimetynden). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2397> (12.11.2015).
128. ChPL Fenistil żel (dimetynden). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2398> (12.11.2015).
129. ChPL Peritol (cyproheptadyna). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24791> (12.11.2015).
130. ChPL Ranigast (ranitydyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Ranigast\\_talpowl\\_150mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Ranigast_talpowl_150mg.pdf) (23.11.2015).
131. ChPL Famogast (famotydyna). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2356> (23.11.2015).
132. ChPL Ulfamid (famotydyna). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6860> (23.11.2015).
133. ChPL Astmodil 4mg (montelukast). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=25103> (23.11.2015).
134. ChPL Astmodil 5mg (montelukast). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=25104> (23.11.2015).
135. ChPL Astmodil 10mg (montelukast). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=25102> (23.11.2015).
136. ChPL Milukante (montelukast). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20065> (23.11.2015).
137. ChPL Monkasta 4mg (montelukast). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19896> (23.11.2015).
138. ChPL Monkasta 5mg (montelukast). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19892> (23.11.2015).
139. ChPL Monkasta 10mg (montelukast). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20140> (23.11.2015).
140. ChPL Montelukast Aurobindo 10mg (montelukast). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=30455> (23.11.2015).
141. ChPL Montelukast Bluefish 4mg (montelukast). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24908> (23.11.2015).
142. ChPL Montelukast Bluefish 5mg (montelukast). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24909> (23.11.2015).
143. ChPL Montelukast Bluefish 10mg (montelukast). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24910> (23.11.2015).

144. ChPL Montelukast Sandoz 4mg (montelukast). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23259> (23.11.2015).
145. ChPL Montelukast Sandoz 5mg (montelukast). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23260> (23.11.2015).
146. ChPL Montelukast Sandoz 10mg (montelukast). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22711> (23.11.2015).
147. ChPL Promonta (montelukast). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20147> (23.11.2015).
148. ChPL Romilast 4mg (montelukast). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28605> (23.11.2015).
149. ChPL Romilast 5mg (montelukast). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28606> (23.11.2015).
150. ChPL Romilast 10mg (montelukast). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28607> (23.11.2015).
151. ChPL Symlukast (montelukast). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Symlukast4\\_5\\_10\\_tabl\\_trzydawki.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Symlukast4_5_10_tabl_trzydawki.pdf) (23.11.2015).
152. Rekomendacja NICE w sprawie finansowania omalizumabu jako preparatu w leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej. Wrzesień 2015. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta339/resources/omalizumab-for-previously-treated-chronic-spontaneous-urticaria-82602555773893> (12.11.2015).
153. Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania omalizumabu jako preparatu w leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej. Styczeń 2015. Dostęp: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/omalizumab\\_\\_Xolair\\_\\_FINAL\\_\\_Dec\\_2014\\_for\\_website\\_Revision\\_050315.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/omalizumab__Xolair__FINAL__Dec_2014_for_website_Revision_050315.pdf) (12.11.2015).
154. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania omalizumabu jako preparatu w leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej. Kwiecień 2015. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/xolair\\_summary\\_ct13773.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/xolair_summary_ct13773.pdf) (12.11.2015).
155. Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania omalizumabu jako preparatu w leczeniu przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Maj 2015. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SR0398\\_Xolair-CIU\\_May-11-15.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0398_Xolair-CIU_May-11-15.pdf) (12.11.2015).
156. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW. (2000) Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic «idiopathic» urticaria. *Br. J. Dermatol.* 143(2):365–372.
157. DUPLIKAT Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, i in. (2014) DUPLIKAT The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergyn/a–n/a*.
158. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/rozp\\_urzcen\\_03042012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf).
159. EMA. Xolair - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. September 2014. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000606/WC500057297.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000606/WC500057297.pdf) (12.11.2014).
160. ChPL Aeries (desloratadyna). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000313/WC500025540.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000313/WC500025540.pdf) (23.11.2015).
161. ChPL Neoclarityn 5 mg tabletki (desloratadyna). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000314/WC500024736.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000314/WC500024736.pdf) (23.11.2015).
162. ChPL Azomyr (desloratadyna). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000310/WC500030164.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000310/WC500030164.pdf) (23.11.2015).
163. Wytyczne AOTM. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/Wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS\\_29052009.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf).
164. Brozek J, Oxman A, Schunemann H. GRADEpro v. 3.2.2.
165. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob J-J, Bülbül Baskan E, Bradley MS, Canvin J, Rahmaoui A, Georgiou P, Alpan O, Spector S, Rosén K. (2014) Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Who Remain Symptomatic on H1 Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J. Invest. Dermatol.*



166. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob J-J, Bülbül Baskan E, Bradley MS, Canvin J, Rahmaoui A, Georgiou P, Alpan O, Spector S, Rosén K. (2015) Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J. Invest. Dermatol.* 135(1):67–75.
167. Saini S, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob J, Bulbul E. (2013) Efficacy and safety of omalizumab in H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic /spontaneous urticaria: results of a phase III randomized double-blind, placebo controlled trial. Abstract 54. *Abstracts presented at concurrent session* (111):A18.
168. NCT01287117 - ASTERIA I. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01287117?term=NCT01287117&rank=1&sect=X43gcba9870156#othr> (6.11.2014).
169. Casale T, Maurer M, Hsieh H-J, Canvin J, Saini SS, Grattan C, Gimenez-Arnau A, Kaplan AP, Rosen K. (2013) Efficacy and Safety of Omalizumab in Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria (CIU/CSU): Results From a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Abstract L3. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 131(2):AB327.
170. Zazzali J, Rosen KE, Hsieh H. (2013) Angioedema and angioedema management from ASTERIA II: a phase III, randomised, double-blind, placebo controlled study to evaluate the safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneousurticaria (CIU/CSU) who remain symptomatic despite H1 antihistamine treatment. Abstract 91. (Suppl 97):1–104.
171. NCT01292473 - ASTERIA II. Dostęp: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01292473?term=NCT01292473&rank=1> (12.11.2014).
172. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, Veith J, Kamath N, Staubach P, Jakob T, Stirling RG, Kuna P, Berger W, Maurer M, Rosén K. (2013) Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 132(1):101–109.
173. Antonova J, Raimundo K, Trzaskoma B, Solari P, Omachi T, Zazzali J. (2014) Improvement of sleep in patients with chronic idiopathic/ spontaneous urticaria (CIU/CSU) treated with omalizumab: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial (GLACIAL). Abstract P320. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 113:A114–A115.
174. Katelaris C, Maurer M, Staubach P, Ashby M, Canvin J, Ledford D, Kaplan A, Jakob T, Rosen K. (2014) The safety and efficacy of Omalizumab in chronic idiopathic/dpontaneous urticaria: Results from a phase iii randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Australasian Journal of Dermatology* ACD 47th Annual Scientific Meeting 2014:37.
175. Maurer M, Staubach P, Ashby M, Canvin J. (2013) The safety and efficacy of omalizumab in chronic idiopathic/spontaneous urticaria: results from a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled study. Abstract 2062. *Allergy* 68(Suppl. 97):704.
176. Zazzali J, Raimundo K, Ashby M. (2013) Angioedema results from Glacial: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of omalizumab in patients with chronic/idiopathic/spontaneous urticaria (CIU/CSU) receiving concomitant H1 antihistamines, H2 antihistamines, and/or leukotriene receptor antagonist (LTRA) treatment. Abstract P345. *Abstracts presented at concurrent sessions* 111:A121.
177. NCT01264939 - GLACIAL. Dostęp: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01264939?term=NCT01264939&rank=1> (12.11.2014).
178. Saini S, Rosen KE, Hsieh H-J, Wong DA, Conner E, Kaplan A, Spector S, Maurer M. (2011) A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 128(3):567–573.e1.
179. Saini S, Rosen K, Hsieh H. (2011) Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic urticaria who remain symptomatic despite concomitant H1 antihistamine therapy: results of a phase 2 trial. Abstract 67. *Allergy* 66(Suppl. 94):33.
180. Spector S, Saini S, Rosen KE. (2010) Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic urticaria who remain symptomatic despite concomitant H1 antihistamine therapy - results of a phase II trial. Abstract 64. *Abstracts: Concurrent Session* 105:A21.
181. Maurer M, Rosen K., Hsieh H. (2012) Safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. Abstract 1322. *Allergy* 67(Suppl. 96):497–498.
182. NCT00866788 - MYSTIQUE. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00866788?term=NCT00866788&rank=1> (6.11.2014).
183. Casale TB, Bernstein JA, Maurer M, Saini SS, Trzaskoma B, Chen H, Grattan CE, Gimenez-Arnau A, Kaplan AP, Rosén K. (2015) Similar Efficacy with Omalizumab in Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Despite Different Background Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 3(5):743–750.e1.
184. Bernstein JA, Saini SS, Maurer M, Hsieh H-J, Chen H, Canvin J, Casale TB, Kaplan AP, Rosen K. (2014) Efficacy Of Omalizumab In Patients With Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria With Different Background Therapy: Post Hoc Analysis Of Asteria I, Asteria II, and Glacial Studies. Abstract 411. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133(2):AB117.

185. Casale T., Casale T. (2014) Omalizumab reduced symptoms and improved health-related quality of life (HRQoL) in patients with refractory chronic spontaneous/idiopathic urticaria (CSU/CIU) in three randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trials: A post-hoc analysis of percent change from baseline. Abstract 1662. *ALLERGY (OXF)* 69:580–581.
186. Goldstein S, Skoner DP, Ortiz B, Kianifard F, Vu J, Mendelson M. (2015) Clinical Characteristics of Adolescent Patients with Refractory Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria (CIU/CSU) in Three Phase III Studies with Omalizumab. Abstract 413. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 135(2):AB129.
187. Janssens N, Maurer M, Khalil S, Balp M-M, Rosen K. (2015) Omalizumab Improves Quality of Life (QoL) in Patients with Chronic Spontaneous/Idiopathic Urticaria (CSU/CIU) As Assessed By the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL): A Post-Hoc Analysis of Percent Change from Baseline to Week 12. Abstract 424. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 135(2):AB132.
188. Maurer M, Bernstein J, Saini SS. (2014) Efficacy of omalizumab 300 mg with different background therapy in chronic idiopathic/spontaneous urticaria: ASTERIA I, ASTERIA II, and GLACIAL studies post hoc analysis. Abstract 191. *Allergy* 69(Suppl. 99):87.
189. Rosen K, Khalil S, Balp M-M, Maurer M. (2015) Omalizumab Improves Quality of Life (QoL) in Patients with Refractory Chronic Spontaneous/Idiopathic Urticaria (CSU/CIU) As Assessed By the Dermatology Life Quality Index (DLQI): A Post-Hoc Analysis of Percent Change from Baseline to Week 12. Abstract 409. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 135(2):AB127.
190. Stull E, McBride D, Houghton K. (2015) Correlation between changes in urticaria symptoms and sleep experience in patients with chronic spontaneous/idiopathic urticaria (CSU/CIU): A post-hoc analysis from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials of omalizumab. Abstract 1883. *Journal of the American Academy of Dermatology* 72(5):AB43.
191. Vena. (2002) Cyclosporin a (CSA) in chronic idiopathic urticaria (CIU) (Abstract). 20th World Congress of Dermatology Paris 1st to 5th July 2002. Poster 2309. *Annales de dermatologie et de venerologie* (129):1S822.
192. EMA. Asessment report - Xolair. International non-proprietary name:omalizumab. EMA/CHMP/137079/2014 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000606/WC500164453.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000606/WC500164453.pdf).
193. Armengot-Carbo M, Velasco-Pastor M, Rodrigo-Nicolas B, Pont-Sanjuan V, Quecedo-Estebanez E, Gimeno-Carpio E. (2013) Omalizumab in chronic urticaria: a retrospective series of 15 cases. *Dermatol Ther* 26(3):257–259.
194. Rottem M, Segal R, Kivity S, Shamshines L, Graif Y, Shalit M, Kessel A, Panasoff J, Cohen S, Toubi E, Agmon-Levin N. (2014) Omalizumab therapy for chronic spontaneous urticaria: the Israeli experience. *Isr. Med. Assoc. J.* 16(8):487–490.
195. MHRA. Komunikat bezpieczeństwa. Omalizumab: potential risk of arterial thrombotic events: MHRA. Luty 2011. Dostęp: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON108685> (12.11.2014).
196. FDA. Komunikat bezpieczeństwa. Information for Healthcare Professionals: Omalizumab (marketed as Xolair). Luty i lipiec 2007. Dostęp: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126456.htm> (12.11.2014).
197. FDA. Komunikat bezpieczeństwa. Early Communication about an Ongoing Safety Review of Omalizumab (marketed as Xolair). Lipiec 2009. Dostęp: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm172218.htm> (12.11.2014).
198. FDA. Komunikat bezpieczeństwa. Xolair (omalizumab): Drug Safety Communication - Slightly Elevated Risk of Cardiovascular and Cerebrovascular Serious Adverse Events. Wrzesień 2014. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm416408.htm> (12.11.2014).
199. Morgan M, Khan DA. (2008) Therapeutic alternatives for chronic urticaria: an evidence-based review, part 2. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 100(6):517–526; quiz 526–528, 544.
200. Morgan M, Khan DA. (2008) Therapeutic alternatives for chronic urticaria: an evidence-based review, part 1. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 100(5):403–411; quiz 412–414, 468.
201. Mitchell S, Balp M-M, Samuel M, McBride D, Maurer M. (2014) Systematic review of treatments for chronic spontaneous urticaria with inadequate response to licensed first-line treatments. *Int. J. Dermatol.*
202. Carrillo DC, Borges MS, García E, Egea E, Serrano CD. (2014) Omalizumab vs. placebo in the management of chronic idiopathic urticaria: a systematic review. *World Allergy Organ J* 7(1):72.
203. Urgert MC, van den Elzen MT, Knulst AC, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. (2015) Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and GRADE assessment. *Br. J. Dermatol.* 173(2):404–415.
204. Babu KS, Polosa R, Morjaria JB. (2013) Anti-IgE-emerging opportunities for Omalizumab. *Expert Opin Biol Ther* 13(5):765–777.

205. Baskan EB, Tunali S, Turker T, Saricaoglu H. (2004) Comparison of short- and long-term cyclosporine A therapy in chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat* 15(3):164–168.
206. Belliveau PP. (2005) Omalizumab: A Monoclonal Anti-IgE Antibody. *MedGenMed* 7(1):27.
207. Baskan EB, Tunali S, Turker T. (2003) Comparison of short- and long-term cyclosporine: A therapy in chronic idiopathic urticaria. Abstract FC6-11. *European Academy of Dermatology and Venerology JEADV* 17(Suppl.3):121.
208. Deniz YM, Gupta N. (2005) Safety and tolerability of omalizumab (Xolair), a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody. *Clin Rev Allergy Immunol* 29(1):31–48.
209. Di Gioacchino M, Di Stefano F, Cavallucci E, Verna N, Ramondo S, Paolini F, Caruso R, Schiavone C, Masci S, Santucci B, Paganelli R, Conti P. (2003) Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporine: clinical and immunological evaluation. *Allergy Asthma Proc* 24(4):285–290.
210. Doshi DR, Weinberger MM. (2009) Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 26(4):409–413.
211. Durack A, Matin RN. (2014) Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria: a critical appraisal. *Br. J. Dermatol.* 171(1):10–13.
212. Gober LM, Sterba PM, Eckman JA, Saini SS. (2008) Effect of Anti-IgE (Omalizumab) in Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) Patients. Abstract 566. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 121(2):S147.
213. Gürcan HM, Ahmed AR. (2007) Efficacy of various intravenous immunoglobulin therapy protocols in autoimmune and chronic inflammatory disorders. *Ann Pharmacother* 41(5):812–823.
214. Havlucu Y, Yorgancioglu A, Havlucu Y. Long term efficacy of fixed-dose omalizumab for patients with severe chronic urticaria. Abstract 1214. *Allergy* 69(Suppl. 99):445.
215. Iyanskiy I, Sand C, Francis ST. (2012) Omalizumab for Chronic Urticaria: A Case Series and Overview of the Literature. *Case Rep Dermatol* 4(1):19–26.
216. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. (2008) Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J. Allergy Clin. Immunol.* 122(3):569–573.
217. Kaplan A, Antonova E, Trzaskoma B, Raimundo K, Khalil S, Omachi T, Zazzali J. (2014) Patterns of response in chronic idiopathic/spontaneous urticaria (CIU/CSU) patients treated with omalizumab in two randomized double-blind placebo-controlled clinical trials (ASTERIA I and ASTERIA II). Abstract 57. *Abstracts: Concurrent sessionsA20*.
218. Kaplan AP, Antonova E, Trzaskoma B, Raimundo K, Rosén K, Omachi TA, Khalil S, Zazzali J. (2015) Response Patterns in Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria (CIU/CSU) Patients Treated with Omalizumab for 24 Weeks in Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials (ASTERIA I and GLACIAL). Abstract 408. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 135(2):AB127.
219. Karimkhani C, Boyers LN, Prescott L, Welch V, Delamere FM, Nasser M, Zaveri A, Hay RJ, Vos T, Murray CJL, Margolis DJ, Hilton J, MacLehose H, Williams HC, Dellavalle RP. (2014) Global burden of skin disease as reflected in Cochrane Database of Systematic Reviews. *JAMA Dermatol* 150(9):945–951.
220. Le Fourn E, Girardeau B, Chosidow O. (2013) Study Design and Quality of Reporting of Randomized Controlled Trials of Chronic Idiopathic or Autoimmune Urticaria: Review. *SOURCE PLoS ONE* 8(8 p.1.):
221. Lipozencić, Ljubojević S. (2007) Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria. *Acta Dermatovenerol Croat* 15(1):50.
222. Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, Maurer M, Saini SS. (2012) Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 108(1):20–24.
223. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, Brehler R, Grabbe J, Hunzelmann N, Jakob T, Jung A, Kleine-Tebbe J, Mempel M, Meurer M, Reich K, i in. (2011) Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J. Allergy Clin. Immunol.* 128(1):202–209.e5.
224. Maurer M, Raimundo K, Solari P, Trzaskoma B, Zazzali J, Baiardini I. (2014) Improvement of disease-specific quality of life in patients with chronic idiopathic/ spontaneous urticaria treated with omalizumab: Results of three randomised, double-blind, placebocontrolled studies. Abstract 1212. *Allergy* 69(Suppl. 99):444.
225. McBayne T, Siddal O. (2006) Montelukast Treatment of Urticaria. *Ann Pharmacother* (40):939–942.
226. Meadows A, Kaambwa B, Noviel N, Huissoon A. (2013) NHS. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis.
227. Metz M, Staubach P, Bauer A, Brehler R, Gericke J. (2014) Omalizumab normalizes levels of high affinity immunoglobulin E receptor-positive skin cells in patients with chronic spontaneous urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Abstract 174. *J Invest Dermatol* 134(S2):S30.

228. Metz M, Staubach P, Bauer A, Brehler R. (2014) Omalizumab normalizes levels of high affinity IgE receptor-positive skin cells in patients with chronic spontaneous urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Abstract 192. *Allergy* 69(Suppl. 99):87–88.
229. Metz M, Ohanian T, Church MK, Maurer M. (2014) Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J. Dermatol. Sci.* 73(1):57–62.
230. Najib U, Bajwa ZH, Ostro MG, Sheikh J. (2009) A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics, and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 103(6):496–501.
231. Nsouli. (2003) Efficacy of omalizumab, an anti-ige recombinant humanized, monoclonal antibody, for the treatment of severe chronic idiopathic urticaria patients not controlled on oral antihistamines. Abstract P332. *ABSTRACTS: POSTER SESSION 111:A117.*
232. Ohanian T, Metz M, Church M. (2013) Omalizumab: an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria. Abstract 647. *Allergy* 68(Suppl. 97):260.
233. Passer. (2011) Xolair (omalizumab) in the treatment of patients with chronic urticaria resistant to immunomodulators. Abstract P101. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*A50.
234. Raimundo K, Zazzali J, Trzaskoma B, Rosen K. (2014) Improvements In Health-Related Quality Of Life From Asteria I & II: Phase III Studies To Evaluate The Efficacy and Safety Of Omalizumab In Patients With Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Who Remain Symptomatic Despite H1 Antihistamine Treatment. Abstract 413. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133(2):AB118.
235. Rojo-Gutierrez M, Flores Ruvalcaba C, Mellado Abrego J, Castillo Narvaez G, Gonzalez M. (2014) Efficacy of anti-IgE monoclonal antibodies at a dose of 150 to 300 mg in patients with chronic urticaria spontaneous (CUS) with failure in the efficacy of antihistamine. Abstract P313. *Abstract from conference 71st American College of Allergy, Asthma & Immunology Annual Scientific Meeting* 113:A113.
236. Rosen K., Hsieh H, Bradley M, Georgiou P. (2013) Baseline characteristics of patients with refractory chronic idiopathic/spontaneous urticaria enrolled in two phase III, randomised, placebo-controlled trials of omalizumab. Abstract 642. *ALLERGY (OXF)* 68(Suppl. 97):259.
237. Saenz M, Del Pozo R, JJ LT, Vera JG. (2012) Refractory Chronic Urticaria Treated with Omalizumab. Abstract 269. *World Allergy Organ J* 5(Suppl. 2):S105.
238. Saini SS, Rosen K, Hsieh H-J, Sterba PM, Courneya J-P, Hulter H, Chen H. (2014) Whole Blood Histamine Concentration Response To Omalizumab In Patients With Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria: Post Hoc Analysis Of Asteria I, Asteria II and Glacial Studies. Abstract 410. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133(2):AB117.
239. Sanchez J, Ramirez R, Diez S, Sus S, Echenique A, Olivares M, Cardona R. (2012) Omalizumab beyond asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 40(5):306–315.
240. Serhat Inaloz H, Ozturk S, Akcali C, Kirtak N, Tarakcioglu M. (2008) Low-dose and short-term cyclosporine treatment in patients with chronic idiopathic urticaria: a clinical and immunological evaluation. *J. Dermatol.* 35(5):276–282.
241. Stull D, McBride D, Georgiou P, Zuberbier T, Grattan C, Balp MM. (2014) Measuring patient severity in chronic spontaneous/idiopathic urticaria (CSU/CIU) as categorical health states: efficient and informative? Abstract 826. *Allergy* 69(Suppl. 99):317.
242. Stull D, McBride D, Balp MM. (2014) Patient preferences for health: the value patients place on differential severity of chronic spontaneous (Idiopathic) urticaria (CSU/CIU). Abstract 825. *Allergy* 69(Suppl. 99):317.
243. Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD. (1997) Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 52(3):312–316.
244. Zazzali J, Rosen K, Bradley MS, Raimundo K. (2014) Angioedema and Angioedema Management From Asteria I and Asteria II: Phase III Studies To Evaluate The Efficacy and Safety Of Omalizumab In Patients With Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Who Remain Symptomatic Despite H1 Antihistamine Treatment. Abstract 412. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133(2):AB117.



## 20. SPIS TABEL

Tabela 1.	Zaburzenia ogólnoustrojowe, w których bąbel pokrzywkowy i/lub obrzęk naczyńnioruchowy mogą wystąpić jako objaw [1].....	16
Tabela 2.	Rozpowszechnienie CU na podstawie badań epidemiologicznych .....	17
█	█ .....	18
█	█ .....	19
Tabela 5.	Skala oceny aktywności CSU – UAS7 [1].....	21
Tabela 6.	Postępowanie diagnostyczne w przypadku podejrzenia CSU [1].....	22
Tabela 7.	Krótką charakterystyka skal stosowanych w ocenie nasilenia pokrzywki .....	24
Tabela 8.	Zestawienie analizowanych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w CSU .....	26
Tabela 9.	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej w CSU [1, 31, 33–35].....	28
Tabela 10.	Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce leków stosowanych w leczeniu CSU/CIU.....	29
Tabela 11.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie dla terapii CSU .....	31
Tabela 12.	Dawkowanie OMA i CsA uwzględnionych w analizie kosztów .....	32
Tabela 13.	Ceny OMA oraz CsA uwzględnionych w analizie kosztów [zł].....	32
Tabela 14.	Koszty OMA i CsA uwzględnionych w analizie kosztów [zł/dobę] [38] .....	33
█	█ .....	34
Tabela 16.	Uzasadnienie wyboru komparatorów dla OMA w terapii CSU odpornej na terapię AH1 [9, 10, 31, 33, 34, 157] .....	37
Tabela 17.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków zawierających OMA [40] .....	39
Tabela 18.	Preparaty OMA dostępne w Polsce [37].....	40
Tabela 19.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków zawierających cyklosporynę [41–52].....	42
Tabela 20.	Preparaty CsA dostępne w Polsce [37].....	43
Tabela 21.	Preparaty dostępne w Polsce [37].....	45
Tabela 22.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków zawierających lewocetyryzynę [65, 66, 69, 72–76] .....	47
Tabela 23.	Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków zawierających lewocetyryzynę u dzieci (występujące z częstością 1% i większą) [70] .....	47
Tabela 24.	Preparaty dostępne w Polsce [37].....	48
Tabela 25.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków zawierających loratadynę [78–82].....	50
Tabela 26.	Preparaty dostępne w Polsce [37].....	51
Tabela 27.	Preparaty dostępne w Polsce [37].....	52
█	█ .....	57
Tabela 29.	Badania dla OMA oraz CsA stosowanych w CSU włączone do analizy klinicznej .....	63
Tabela 30.	Charakterystyka badań klinicznych dla porównania OMA vs PLC oraz CSA vs PLC.....	69
Tabela 31.	Analiza homogeniczności badań dla porównania OMA vs CsA .....	70
Tabela 32.	Zmiana w UAS7 względem wartości wyjściowej dla porównania OMA vs PLC.....	71
Tabela 33.	Mediana czasu do uzyskania MID w ocenie UAS7 [tygodnie] dla porównania OMA vs PLC .....	72
Tabela 34.	Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz poprawą w skali UAS dla porównania OMA vs PLC .....	73
Tabela 35.	Zmiana w ISS względem wartości wyjściowej dla porównania OMA vs PLC .....	74
Tabela 36.	Odsetek pacjentów z MID w ISS dla porównania OMA vs PLC (MID oznacza redukcję w skali ISS o $\geq 5$ ).....	75
Tabela 37.	Mediana czasu do uzyskania MID w ocenie ISS [tygodnie] dla porównania OMA vs PLC.....	75

Tabela 38.	Odsetek pacjentów z całkowitym brakiem bąbli pokrzywkowych dla porównania OMA vs PLC .....	77
Tabela 39.	Wpływ terapii na liczbę i wielkość bąbli pokrzywkowych dla porównania OMA vs PLC .....	77
Tabela 40.	Zmiana w tygodniowym stosowaniu leczenia doraźnego dla porównania OMA vs PLC .....	78
Tabela 41.	Odsetek dni wolnych od obrzęku naczynioruchowego (%) od tygodnia 4 do 12 dla porównania OMA vs PLC .....	79
Tabela 42.	Odsetek pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym dla porównania OMA vs PLC .....	79
Tabela 43.	Średnia liczba dni z obrzękiem naczynioruchowym/tydzień dla porównania OMA vs PLC .....	80
Tabela 44.	Zmiana w skalach oceny jakości życia względem wartości wyjściowej dla porównania OMA vs PLC .....	80
Tabela 45.	Utrata z badania dla porównania OMA vs PLC .....	82
Tabela 46.	Wyniki szczegółowej analizy występowania działań niepożądanych dla porównania OMA vs PLC .....	83
Tabela 47.	Zmiana w ISS względem wartości wyjściowej w porównaniu OMA vs PLC wg podgrup .....	85
Tabela 48.	Zmiana w nasileniu objawów CSU dla porównania CsA vs PLC .....	87
Tabela 49.	Odpowiedź na leczenie (redukcja w UAS7 >25%) dla porównania CsA vs PLC (Grattan 2000) .....	88
Tabela 50.	Szansa uzyskania poprawy w ustąpieniu objawów pokrzywki ( <i>SGA of relief</i> ) dla porównania CsA vs PLC (Vena 2006) .....	88
Tabela 51.	Zmiana w nasileniu świądu dla porównania CsA vs PLC (Grattan 2000) .....	89
Tabela 52.	Wpływ terapii na liczbę bąbli pokrzywkowych dla porównania CsA vs PLC (Grattan 2000) .....	89
Tabela 53.	Stosowanie leczenia doraźnego dla porównania CsA vs PLC (Vena 2006) .....	90
Tabela 54.	Procentowa poprawa w jakości życia dla porównania CsA vs PLC (Vena 2006) .....	90
Tabela 55.	Utrata z badania dla porównania CsA vs PLC (Grattan 2000, Vena 2006) .....	91
Tabela 56.	AE ogółem dla porównania CsA vs PLC (Vena 2006) .....	91
Tabela 57.	Zestawienie wyników analizy klinicznej dla porównania OMA vs PLC oraz CsA vs PLC u pacjentów z CSU .....	93
Tabela 58.	Charakterystyka badań obserwacyjnych dla OMA stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w terapii CSU .....	97
Tabela 59.	Wyniki badań obserwacyjnych dla OMA stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w terapii CSU .....	97
Tabela 60.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej .....	110
	.....	126
	.....	126
	.....	127
	.....	127
	.....	127
Tabela 66.	Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad .....	129
Tabela 67.	Odpowiedź na leczenie (brak świądu i pokrzywki, wynik w skali UAS7 = 0) dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	142
Tabela 68.	Odsetek pacjentów z całkowitym brakiem bąbli pokrzywkowych dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	142
Tabela 69.	Odsetek pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	143
Tabela 70.	Odsetek pacjentów z UAS7 ≤6 dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	143
Tabela 71.	Odsetek pacjentów z MID w ISS dla porównania OMA 300 mg vs PLC (MID oznacza redukcję w skali ISS o ≥5) – wyniki szczegółowe .....	144
Tabela 72.	Odsetek pacjentów z poprawą w skali UAS7 dla porównania OMA 300 mg vs PLC (analiza <i>post-hoc</i> , MYSTIQUE) – wyniki szczegółowe .....	144
Tabela 73.	Zmiana UAS7 względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	145
Tabela 74.	Zmiana ISS względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	146

Tabela 75.	Średnia liczba dni z obrzękiem naczynioruchowym/tydzień dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	147
Tabela 76.	Tygodniowa zmiana w skali dla wielkości największego bąbla pokrzywkowego względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	147
Tabela 77.	Zmiana w skali dla liczby bąbli pokrzywkowych/tydzień ( <i>hives score</i> ) względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	148
Tabela 78.	Zmiana w CU-Q2OL względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	149
Tabela 79.	Zmiana w DLQI względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	149
Tabela 80.	Zmiana w tygodniowym stosowaniu leczenia doraźnego dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	150
Tabela 81.	Mediana czasu do uzyskania MID w ocenie ISS oraz UAS7 [tygodnie] dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	150
Tabela 82.	Odsetek dni wolnych od obrzęku naczynioruchowego (%) od tygodnia 4. do 12. dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	151
Tabela 83.	Wyniki szczegółowej analizy utraty z badania dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	151
Tabela 84.	Wyniki analizy występowania działań niepożądanych dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	152
Tabela 85.	Odpowiedź na leczenie (brak świądu i pokrzywki, wynik w skali UAS7 = 0) dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	180
Tabela 86.	Odsetek pacjentów z całkowitym brakiem bąbli pokrzywkowych dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	180
Tabela 87.	Odsetek pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	181
Tabela 88.	Odsetek pacjentów z UAS7 ≤6 dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	181
Tabela 89.	Odsetek pacjentów z MID w ISS dla porównania OMA 150 mg vs PLC (MID oznacza redukcję w skali ISS o ≥5) – wyniki szczegółowe .....	181
Tabela 90.	Zmiana UAS7 względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	182
Tabela 91.	Zmiana ISS względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	182
Tabela 92.	Średnia liczba dni z obrzękiem naczynioruchowym/tydzień dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	183
Tabela 93.	Tygodniowa zmiana w skali dla wielkości największego bąbla pokrzywkowego względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	183
Tabela 94.	Zmiana w skali dla liczby bąbli pokrzywkowych/tydzień ( <i>hives score</i> ) względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	184
Tabela 95.	Zmiana w CU-Q2OL względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	184
Tabela 96.	Zmiana w DLQI względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	185
Tabela 97.	Zmiana w tygodniowym stosowaniu leczenia doraźnego dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	185
Tabela 98.	Mediana czasu do uzyskania MID w ocenie ISS oraz UAS7 [tygodnie] dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	185
Tabela 99.	Odsetek dni wolnych od obrzęku naczynioruchowego (%) od tygodnia 4. do 12. dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	186
Tabela 100.	Wyniki szczegółowej analizy utraty z badania dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	186
Tabela 101.	Wyniki analizy występowania działań niepożądanych dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	187
Tabela 102.	Zmiana w nasileniu objawów CSU dla porównania CsA vs PLC (Grattan 2000) – wyniki szczegółowe .....	198
Tabela 103.	Procentowa poprawa w skali nasilenia objawów ( <i>severity score</i> ) względem wartości wyjściowej dla porównania CsA vs PLC (Vena 2006) – wyniki szczegółowe .....	198

Tabela 104. Stosowanie leczenia ratunkowego dla porównania CsA vs PLC (Vena 2006) – wyniki szczegółowe.....	199
Tabela 105. Odpowiedź na leczenie dla porównania CsA vs PLC (Grattan 2000) – wyniki szczegółowe .....	199
Tabela 106. Procentowa poprawa w DLQI względem wartości wyjściowej wyrażona dla porównania CsA vs PLC (Vena 2006) – wyniki szczegółowe .....	200
Tabela 107. Ogólna ocena szansy na uzyskanie poprawy w całkowitej ocenie podmiotowej ( <i>SGA of relief</i> ) dla porównania CsA vs PLC (Vena 2006) – wyniki szczegółowe.....	200
Tabela 108. Utrata z badań dla porównania CsA vs PLC – wyniki szczegółowe .....	201
Tabela 109. Zdarzenia niepożądane dla porównania CsA vs PLC (Vena 2006) – wyniki szczegółowe.....	202
Tabela 110. Zmiana UAS7 względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	206
Tabela 111. Zmiana ISS względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe.....	206
Tabela 112. Zmiana w skali dla liczby bąbli pokrzywkowych/tydzień ( <i>hives score</i> ) względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	207
Tabela 113. Zmiana UAS7 względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe.....	207
Tabela 114. Zmiana ISS względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe.....	208
Tabela 115. Zmiana w skali dla liczby bąbli pokrzywkowych/tydzień ( <i>hives score</i> ) względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe .....	208
Tabela 116. Zestawienie badań w toku dotyczących omalizumabu w terapii CSU .....	213
Tabela 117. Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia.....	216

## 21. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Podział pokrzywki [1].....	16
Rysunek 2. Czas utrzymywania się objawów CU [5].....	17
Rysunek 3. Schemat patogenezy CSU [15] .....	20
Rysunek 4. Algorytm postępowania diagnostycznego w pokrzywce [1].....	22
Rysunek 5. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [169].....	62





[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 22.2. Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Tabela 66.  
Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
<b>Suma</b>			

## 22.3. Charakterystyki badań

### 22.3.1. Badania dla OMA

<b>ASTERIA I (publikacja główna Saini 2014a)</b>				
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych				
<b>Kryteria włączenia</b>				
1) Wiek 12–75 lat (18–75 lat w przypadku ośrodków w Niemczech); 2) <b>CSU/CIU</b> trwająca przez okres $\geq 6$ mies. oraz utrzymywanie bąbli pokrzywkowych i świądu przez $\geq 8$ kolejnych tyg. (w dowolnym czasie przed włączeniem do badania) pomimo leczenia z zastosowaniem AH1; 3) Stosowanie w ramach leczenia CSU/CIU zatwierdzonej dawki AH1 przez okres $\geq 3$ kolejnych dni bezpośrednio przed rozpoczęciem okresu kwalifikacyjnego ( <i>screeningu</i> ; 14. dzień przed rozpoczęciem badania) wraz z udokumentowanym stosowaniem tego typu leczenia w pierwszym dniu okresu kwalifikacyjnego; 4) Wartość UAS oceniona przez lekarza podczas co najmniej jednej wizyty kwalifikacyjnej (14,7 lub 1 dzień przed włączeniem do badania) wynosząca $\geq 4$ ; 5) Wartość UAS7 $\geq 16$ , a także wartość stopnia nasilenia świądu (komponent UAS7) $\geq 8$ , obie wartości występujące w ciągu 7 dni przed randomizacją; 6) Gotowość i możliwość wypełniania dziennika objawowego w postaci urządzenia umieszczonego na dłoni (eDiary, Urticaria Patient Daily Diary) dwa razy w ciągu dnia przez cały okres badania; 7) Kompletność wpisów dziennika objawowego obejmująca 7 dni przed randomizacją.				
<b>Kryteria wykluczenia</b>				
1) Dokładnie określona podstawowa etiologia CU (np. zimno, ciśnienie); 2) Występowanie choroby charakteryzującej się objawami takimi jak pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy, w tym dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego; 3) Rutynowe (codzienne lub co drugi dzień przez okres $\geq 5$ kolejnych dni) stosowanie w ciągu $\leq 30$ dni przed rozpoczęciem badań kwalifikujących do badania steroidów ogólnoustrojowych, hydroksychlorochiny, metotreksatu, cyklosporyny, cyklofosfamidu lub podawanych dożylnie immunoglobulin; 4) Stosowanie w ciągu $\leq 7$ dni przed rozpoczęciem badań kwalifikujących AH2 oraz LTRA; 5) Stosowanie AH1 w dawkach większych niż we wskazaniu w ciągu 3 dni przed rozpoczęciem okresu kwalifikacyjnego; 6) Występowanie nowotworu; 7) Masa ciała $< 20$ kg; 8) Nadwrażliwość na OMA; 9) Stosowanie w ciągu roku poprzedzającego badanie leczenia z zastosowaniem OMA.				
<b>POPULACJA</b>	<b>OMA 150 mg<sup>a</sup>+ BSC</b>	<b>OMA 300 mg<sup>a</sup>+ BSC</b>	<b>PLC</b>	
<b>Liczebność grup</b>	80	81	80	
<b>Średni wiek pacjentów w latach (SD)</b>	41,1 (14,0)	42,4 (13,2)	40,4 (15,6)	
<b>Grupy wiekowe pacjentów (%)</b>	<b>12–17 lat</b>	8,8%	2,5%	5,0%
	<b>18–40 lat</b>	36,3%	42,0%	51,3%
	<b>41–64 lat</b>	51,3%	51,9%	37,5%
	<b><math>\geq 65</math> lat</b>	3,8%	3,7%	6,3%
<b>Odsetek kobiet (%)</b>	80,0%	74,1%	65,0%	
<b>Masa ciała</b>	<b>Średnia (SD)</b>	83,2 (24,4%)	81,6 (19,7)	83,0 (20,5)
	<b><math>&lt; 80</math> kg (%)</b>	50,0%	55,6%	43,8%
<b>Średnia wartość BMI [kg/m<sup>2</sup>] (SD)</b>	29,8 (7,7)	29,3 (6,9)	28,7 (6,2)	
<b>Średni czas trwania CSU w latach<sup>b</sup> (SD)</b>	7,6 (9,2)	6,2 (8,0)	7,0 (9,7)	
<b>Średnia liczba wcześniej przyjmowanych leków w terapii CSU (SD)</b>	4,5 (3,2)	4,5 (2,3)	5,0 (2,8)	
<b>Rodzaj stosowanego wcześniej leczenia (%)</b>	<b>AH1</b>	100%	100%	100%
	<b>AH2</b>	bd	bd	bd
	<b>LTRA</b>	bd	bd	bd
	<b>Inne</b>	bd	bd	bd
<b>Średni wyjściowy poziom IgE<sup>c</sup> [IU/ml]</b>	71,0 (1–5,000)	85,5 (1–2,330)	92,0 (1–1,010)	
<b>Średnia wartość wyjściowa UAS7<sup>d</sup> (SD)</b>	30,3 (7,3)	31,3 (5,8)	31,1 (6,7)	

<b>ASTERIA I (publikacja główna Saini 2014a)</b>			
Średnia wartość wyjściowa ISS <sup>d</sup> (SD)	14,1 (3,8)	14,2 (3,3)	14,4 (3,5)
Średnia wyjściowa wartość skali nasilenia objawów ( <i>severity score</i> ) (SD)	bd	bd	bd
Średnia liczba wyjściowa bąbli pokrzywkowych/tydzień <sup>d</sup> (SD)	16,2 (4,6)	17,1 (3,8)	16,7 (4,4)
Średnia wyjściowa wartość DLQI (SD)	13,6 (7,1)	13,0 (6,7)	14,0 (6,6) <sup>e</sup>
Występowanie obrzęku naczynioruchowego <sup>d</sup> (%)	47,5%	42,0%	55,0%
<b>INTERWENCJA</b>			
Schemat leczenia	<b>Grupy badane:</b> OMA podskórnie w dawce 150 mg lub 300 mg/4 tygodnie przez 24 tygodnie (razem 6 dawek) <b>Grupa kontrolna:</b> PLC przyjmowane co 4 tygodnie przez 24 tygodnie (razem 6 dawek)		
Terapia standardowa	BSC (AH1 w zalecanych dawkach przez 1–12 tyg.; w 13–24 tyg. pacjenci mogli przyjmować jeden dodatkowy AH1) przez okres trwania badania.		
Kointerwencje	Difenhydramina (maksymalnie 3 dawki po 25 mg/dzień lub mniej w zależności od lokalnych regulacji) w ramach leczenia doraźnego.		
Okres leczenia:	24 tygodnie		
Okres obserwacji:	40 tygodni <sup>f</sup> (okres leczenia: 24 tygodnie; okres <i>follow-up</i> : 16 tygodni; dodatkowo 2-tygodniowy okres kwalifikacji do badania ( <i>screening</i> ) poprzedzający randomizację).		
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>		
I <sup>o</sup> punkt końcowy	Zmiana ISS (raportowana w 12. tyg. leczenia)		
Randomizacja (2 pkt)	TAK, randomizacja IVRS, stratyfikacja pacjentów ze względu na wartość ISS, wyjściową masę ciała oraz ośrodek badawczy.		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaślepienie (2 pkt)	TAK, zaślepieniu podlegali pacjenci, personel medyczny oraz przedstawiciele sponsora.		
Analiza wyników	Skuteczność: mITT <sup>f</sup> (ocenie podlegali pacjenci zrandomizowani, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku). Bezpieczeństwo: mITT <sup>f</sup> (ocenie podlegali pacjenci zrandomizowani, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku).		
Utrata z badania (1 pkt)	TAK; przyczyny utraty pacjentów z badania opisane prawidłowo; <b>okres badania (40 tyg.):</b> • OMA 150 mg: 16 (20%); w tym AE 1%, decyzja lekarza 1%, decyzja pacjenta/opiekuna 10%, progresja choroby 8%; • OMA 300 mg: 12 (15%); w tym AE 1%, decyzja lekarza 1%, decyzja pacjenta/opiekuna 6%, progresja choroby 6%; • PLC: 15 (19%); w tym AE 3%, utrata w czasie <i>follow-up</i> 1%, decyzja pacjenta/opiekuna 3%, progresja choroby 13%.		
Ocena w skali Jadad	5/5		
Sponsor badania	Genentech		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana ISS,</li> <li>• zmiana UAS7,</li> <li>• zmiana jakości życia (<i>ang. Urticaria Quality of Life Questionnaire</i>),</li> <li>• zmiana jakości życia DLQI,</li> <li>• zmiana nasilenia objawów</li> <li>• występowanie obrzęku naczynioruchowego,</li> <li>• ocena bezpieczeństwa (AE, SAE).</li> </ul>		

IVRS – interaktywny system odpowiedzi głosowych (*ang. Interactive voice response systems*)

- a) W badaniu uczestniczyła również grupa pacjentów, która przyjmowała OMA w dawce 75 mg, jednak ze względu na cel niniejszej analizy, uwzględniono jedynie pacjentów przyjmujących OMA w dawce 150 mg oraz 300 mg.  
 b) Dane zebrane od 78 pacjentów z grupy OMA 150 mg, 81 z grupy OMA 300 mg oraz 78 z grupy PLC.  
 c) Mediana (zakres); dane zebrane od 74 pacjentów z grupy OMA 150 mg, 80 z grupy OMA 300 mg oraz 77 z grupy PLC.  
 d) Wartość na podstawie danych zebranych w dzienniku codziennym pacjenta w 7. dniu przed randomizacją.  
 e) Dane zebrane dla 79 pacjentów z grupy PLC.  
 f) Jeden z pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej OMA w dawce 75 mg nie przyjął leczenia.

### ASTERIA II (publikacja główna Maurer 2013a)

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych

#### Kryteria włączenia

- 1) Wiek 12–75 lat (18–75 lat w przypadku ośrodków w Niemczech); 2) CIU trwająca  $\geq 6$  mies. oraz występowanie bąbli pokrzywkowych i związanego z nimi świądu przez  $\geq 8$  kolejnych tyg. (w dowolnym czasie przed włączeniem do badania) pomimo leczenia z zastosowaniem AH1; 3) Wartość UAS7  $\geq 16$ ; 4) Wartość ISS  $\geq 8$  oceniona przez lekarza podczas co najmniej jednej wizyty kwalifikacyjnej (*screeningu*); 5) Wartość UAS  $\geq 4$ ; 6) Stosowanie w ramach leczenia CIU zatwierdzonej dawki AH1 II generacji przez okres  $\geq 3$  kolejnych dni bezpośrednio przed okresem kwalifikacji do badania (14 dni przed randomizacją); 7) Kompletność wpisów dziennika objawowego obejmująca 7 dni przed randomizacją.

#### Kryteria wykluczenia

- 1) Dokładnie określona podstawowa etiologia CU (np. pokrzywka fizyczna); 2) Rutynowe (codzienne lub co drugi dzień przez okres  $\geq 5$  kolejnych dni) stosowanie w ciągu  $\leq 30$  dni przed rozpoczęciem badań kwalifikujących do badania glikokortykosteroidów, hydroksychlorochiny, metotreksatu, cyklosporyny, cyklofosfamidu lub immunoglobulin podawanych dożylnie; 3) Stosowanie AH1 lub LTRA przez 7 dni przed rozpoczęciem badań kwalifikujących; 4) Stosowanie AH1 w dawkach większych niż we wskazaniu w ciągu 3 dni przed rozpoczęciem okresu kwalifikującego do badania (14 dni przed randomizacją); 5) Masa ciała  $< 20$  kg; 6) Nadwrażliwość na OMA; 7) Stosowanie w ciągu roku poprzedzającego badanie leczenia z zastosowaniem OMA; 8) Ciąża.

POPULACJA	OMA 150 mg <sup>a</sup> + BSC	OMA 300 mg <sup>a</sup> + BSC	PLC
<b>Liczebność grup</b>	82	79	79
<b>Średni wiek pacjentów w latach (SD)</b>	43,0 (13,2)	44,3 (13,7)	43,1 (12,5)
<b>Grupy wiekowe pacjentów (%)</b>	12–17 lat	2%	3%
	18–40 lat	39%	39%
	41–64 lat	55%	49%
	$\geq 65$ lat	4%	9%
<b>Odsetek kobiet (%)</b>	79%	80%	70%
<b>Masa ciała</b>	Średnia (SD)	82,4 (20,7)	80,3 (19,9)
	$< 80$ kg (%)	50%	52%
<b>Średnia wartość BMI [kg/m<sup>2</sup>] (SD)</b>	30,0 (7,3)	29,0 (6,3)	30,0 (7,7)
<b>Średni czas trwania CSU w latach (SD)</b>	7,2 (8,9)	6,1 (7,3)	7,2 (10,7)
<b>Średnia liczba wcześniej przyjmowanych leków w terapii CSU (SD)</b>	4,5 (3,2)	4,3 (2,5)	4,4 (2,9)
<b>Rodzaj stosowanego wcześniej leczenia (%)</b>	AH1	100%	100%
	AH2	46,3%	32,9%
	LTRA	36,6%	19,0%
	Inne	46,3% (steroidy), 11,0% (leki immunosupresyjne)	45,6% (steroidy), 6,3% (leki immunosupresyjne)
<b>Średni wyjściowy poziom IgE [IU/ml]</b>	bd	bd	bd
<b>Średnia wyjściowa wartość UAS7 (SD)</b>	31,4 (7,0)	29,5 (6,9)	31,0 (6,6)
<b>Średnia wyjściowa wartość ISS (SD)</b>	14,2 (4,1)	13,7 (3,5)	14,0 (3,4)

ASTERIA II (publikacja główna Maurer 2013a)			
Średnia wyjściowa wartość skali nasilenia objawów ( <i>severity score</i> ) (SD)	bd	bd	bd
Średnia wyjściowa liczba bąbli pokrzywkowych/tydzień (SD)	17,1 (4,1)	15,8 (4,6)	17,0 (4,2)
Średnia wyjściowa wartość DLQI (SD)	13,0 (6,1)	12,7 (6,4)	12,6 (5,9) <sup>b</sup>
Występowanie obrzęku naczynioruchowego (%)	46%	41%	38%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	<b>Grupy badane:</b> OMA podskórnie w dawce 150 mg lub 300 mg/4 tygodnie przez 12 tygodni (razem 3 dawki) <b>Grupa kontrolna:</b> PLC przyjmowane co 4 tygodnie przez 12 tygodni (razem 3 dawki)		
Terapia standardowa	BSC (AH1 II generacji w zalecanych dawkach) przez okres trwania badania. Stosowane dawki: cetyryzyna 5 lub 10 mg/dzień, dichlorowodorek lewocetyryzyny 2,5 lub 5 mg/dzień, feksofenadyna 2 x 60 mg/dzień lub 180 mg/dzień, loratadyna 10 mg/dzień, desloratadyna 5 mg/dzień).		
Kointerwencje	Difenhydramina (maksymalnie 3 dawki po 25 mg/dzień) w ramach doraźnego leczenia świądu.		
Okres leczenia:	12 tygodni		
Okres obserwacji:	28 tygodni (okres leczenia: 12 tygodni; okres <i>follow-up</i> : 16 tygodni); dodatkowo 2-tygodniowy okres kwalifikacji do badania ( <i>screeningu</i> ) poprzedzający randomizację.		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>		
I <sup>o</sup> punkt końcowy	Zmiana ISS (raportowana w 12. tyg. leczenia)		
Randomizacja (2 pkt)	TAK, randomizacja metodą IVRS ze stratyfikacją pacjentów ze względu na wartość ISS, wyjściową masę ciała oraz ośrodek badawczy.		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaślepienie (1 pkt)	TAK, opis metody zaślepienia niepełny (autorzy badania podali, że zaślepieniu podlegali lekarze podający lek).		
Analiza wyników	Skuteczność: mITT <sup>c</sup> (ocenie podlegali pacjenci zrandomizowani, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, do którego zostali zrandomizowani). Bezpieczeństwo: mITT <sup>c</sup> (ocenie podlegali pacjenci zrandomizowani, zgodnie z faktycznie przyjętym leczeniem).		
Utrata z badania (1 pkt)	TAK; przyczyny utraty pacjentów z badania opisane prawidłowo; <b>okres badania (28 tyg.):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OMA 150 mg: 9 (11%); w tym AE 1%, utrata w czasie <i>follow-up</i> 3%, decyzja pacjenta/opiekuna 4%, progresja choroby 8%;</li> <li>• OMA 300 mg: 12 (15%); w tym AE 1%, utrata w czasie <i>follow-up</i> 2%, decyzja pacjenta/opiekuna 4%, progresja choroby 4%;</li> <li>• PLC: 5 (6%); w tym AE 1%, utrata w czasie <i>follow-up</i> 1%, decyzja pacjenta/opiekuna 4%.</li> </ul>		
Ocena w skali Jadad	4/5		
Sponsor badania	Genentech i Novartis Pharma		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana ISS,</li> <li>• zmiana UAS7,</li> <li>• zmiana jakości życia (DLQI),</li> <li>• zmiana nasilenia objawów CIU,</li> <li>• występowanie obrzęku naczynioruchowego,</li> <li>• ocena bezpieczeństwa (AE, SAE).</li> </ul>		

IVRS – interaktywny system odpowiedzi głosowych (*ang. Interactive voice response systems*)

- a) W badaniu uczestniczyła również grupa pacjentów, która przyjmowała OMA w dawce 75 mg, jednak ze względu na cel niniejszej analizy, uwzględniono jedynie pacjentów przyjmujących OMA w dawce 150 mg oraz 300 mg.  
 b) Dane zebrane od 78 pacjentów w grupie PLC.  
 c) Jeden z pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej OMA w dawce 150 mg nie przyjął leczenia.

**GLACIAL (publikacja główna Kaplan 2013)**

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie III fazy w układzie grup równoległych

**Kryteria włączenia**

- 1) wiek 12–75 lat (18–75 lat w przypadku ośrodków w Niemczech); 2) **CSU/CIU** trwająca przez  $\geq 6$  mies.; 3) utrzymywanie się bąbli pokrzywkowych i świądu przez  $> 6$  kolejnych tyg. (przed włączeniem do badania) pomimo leczenia z zastosowaniem AH1 + AH2 lub/i LTRA; 4) wartość UAS7  $\geq 16$ , a także wartość ISS  $\geq 8$  – obie wartości występujące w ciągu 7 dni przed randomizacją raportowane w ramach elektronicznego dziennika pacjenta; 5)  $\geq 4$  w skali UAS ocenianej przez klinicystów raportowanych w czasie co najmniej jednej wizyty kwalifikacyjnej (14, 7 lub 1 dzień przed randomizacją); 6) leczenie CIU/CSU z zastosowaniem AH1 (do 4 dawek) oraz AH2 i LTRA przez  $\geq 3$  kolejne dni niedługo przed dwutygodniowym okresem kwalifikowania do badania; 7) gotowość i zdolność do prowadzenia elektronicznego dziennika podczas trwania badania; 8) kompletność wpisów dziennika objawowego obejmująca 7 dni przed randomizacją.

**Kryteria wykluczenia**

- 1) jasno określona podstawowa przyczyna pokrzywki (np. pokrzywka fizyczna); 2) przyjmowanie dawek (dziennie lub co drugi dzień przez okres  $\geq 5$  kolejnych dni): gl kortykosteroidów, hydroksychlorochiny metotreksatu, cyklosporyny, cyklofosfamidu, lub immunoglobulin podawanych dożylnie w ciągu 30 dni przed dwutygodniowym okresem kwalifikowania do badania; 4) występowanie nowotworów; 5) nadwrażliwość na OMA; 5) leczenie z zastosowaniem OMA w ciągu roku przed rozpoczęciem badania; 6) infekcje pasożytnicze; 6) występowanie przypadków szoku anafilaktycznego; 7) ciąża; 8) karmienie piersią; 9) stosowanie nieodpowiednich środków antykoncepcyjnych u kobiet w wieku rozrodczym.

POPULACJA		OMA 300 mg + BSC	PLC
Liczebność grup		252	83
Średni wiek pacjentów w latach (SD)		42,7 (13,9)	44,3 (14,7)
Grupy wiekowe pacjentów (%)	12–17 lat	bd	bd
	18–40 lat	bd	bd
	41–64 lat	bd	bd
	$\geq 65$ lat	bd	bd
Odsetek kobiet (%)		73,8%	66,3%
Masa ciała	Średnia (SD)	bd	bd
	<80 kg (%)	bd	bd
Średnia wartość BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (SD)		29,4 (7,1)	31,0 (9,6)
Średni czas trwania CSU w latach (SD)		7,0 (8,8)	8,8 (11,2)
Średnia liczba wcześniej stosowanych leków w terapii CSU (SD)		5,9 (2,5)	6,4 (2,9)
Rodzaj stosowanego wcześniej leczenia (%)	AH1	100%	100%
	AH2	87,7%	91,6%
	LTRA	57,5%	60,2%
	Inne <sup>a</sup>	57,9%	57,8%
Średni wyjściowy poziom IgE [IU/ml]		162,3 (306,4)	147,2 (224,4)
Średnia wyjściowa wartość UAS7 (SD)		31,2 (6,6)	30,2 (6,7)
Średnia wyjściowa tygodniowa wartość ISS (SD)		14,0 (3,6)	13,8 (3,6)
Średnia wyjściowa wartość skali nasilenia objawów ( <i>severity score</i> ) (SD)		bd	bd
Średnia wyjściowa liczba bąbli pokrzywkowych/tydzień (SD)		17,1 (4,2)	16,4 (4,6)

GLACIAL (publikacja główna Kaplan 2013)		
Średnia wyjściowa wartość DLQI (SD)	bd	bd
Występowanie obrzęku naczynioruchowego (%)	54,4%	49,4%
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	<b>Grupa badana:</b> OMA podskórnie w dawce 300 mg/4 tygodnie przez 24 tygodnie (razem 6 dawek) <b>Grupa kontrolna:</b> PLC podawane co 4 tygodnie przez 24 tygodni (razem 6 dawek)	
Terapia standardowa	<b>Grupa badana</b> BSC (AH1 (w maksymalnie 4-razy większej dawce niż standardowa) + AH2 lub/i LTRA)	<b>Stosowane kombinacje BSC w 1. dniu badania (%):</b> AH1 + AH2: 56% AH1 + AH2 + LTRA: 25,4% AH1 + LTRA: 14,3% Inne kombinacje: 4,4%
	<b>Grupa kontrolna</b> BSC (AH1 (w maksymalnie 4-razy większej dawce niż standardowa) + AH2 lub/i LTRA)	<b>Stosowane kombinacje BSC w 1. dniu badania (%):</b> AH1 + AH2: 54,2% AH1 + AH2 + LTRA: 30,1% AH1 + LTRA: 13,3% Inne kombinacje: 2,4%
Kointerwencje	Difenhydramina (maksymalnie 3 dawki po 25 mg/dzień lub mniej w zależności od lokalnych przepisów) w ramach doraźnego leczenia świądu.	
Okres leczenia:	24 tygodnie	
Okres obserwacji:	40 tygodni (okres leczenia: 24 tygodnie; okres <i>follow-up</i> : 16 tygodni; dodatkowo 2-tygodniowy okres kwalifikacji do badania ( <i>screeningu</i> ) poprzedzający randomizację)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>	
I <sup>o</sup> punkt końcowy	Częstość i nasilenie AE i SAE oraz zmiana objawów czynności życiowych i wyników badań laboratoryjnych (raportowane w 24. tyg. leczenia)	
Randomizacja (2 pkt)	TAK, randomizacja metodą IVRS ze stratyfikacją pacjentów ze względu na tygodniową wartość ISS, wyjściową masę ciała oraz ośrodek badawczy	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie (1 pkt)	TAK, brak opisu metody zaślepienia	
Analiza wyników	Skuteczność: mITT <sup>b</sup> (ocenie podlegali pacjenci zrandomizowani, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, do którego zostali zrandomizowani) Bezpieczeństwo: mITT <sup>b</sup> (ocenie podlegali pacjenci zrandomizowani, zgodnie z faktycznie przyjętym leczeniem)	
Utrata z badania (1 pkt)	TAK; okres badania (40 tyg.): OMA: 28 (11,1%); PLC18 (21,4%) Przyczyny utraty pacjentów z badania opisane prawidłowo: AE: 1,2% vs 1,2%; utrata w czasie <i>follow-up</i> : 1,2% vs 0%; decyzja lekarza: 0,4% vs 1,2%; decyzja pacjenta: 4,0% vs 9,5%; progresja choroby: 4,4% vs 9,5%.	
Ocena w skali Jadad	4/5	
Sponsor badania	Genentech i Novartis Pharma	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana ISS,</li> <li>• zmiana UAS7,</li> <li>• zmiana DLQI,</li> <li>• zmiana nasilenia objawów CSU/CIU,</li> <li>• występowanie obrzęku naczynioruchowego,</li> <li>• ocena bezpieczeństwa (AE, SAE).</li> </ul>	

IVRS – interaktywny system odpowiedzi głosowych (*ang. Interactive voice response systems*)

a) Steroidy ogólnoustrojowe.

b) Jeden z pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej PLC nie przyjął leczenia.

### MYSTIQUE (publikacja główna Saini 2011a)

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie II fazy w układzie grup równoległych

#### Kryteria włączenia

1) wiek 12–75 lat (ośrodki w USA) i 18–75 lat (ośrodki w Niemczech); 2) **CIU** o nieznannej etiologii, trwająca przez okres  $\geq 3$  mies. 3) CIU o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu i utrzymującą się pokrzywką i świądem przez  $>3$  dni w tygodniu (7 dni) w okresie  $>6$  kolejnych tyg. pomimo leczenia z zastosowaniem AH1 (dopuszczalne leki: 10 mg cetyryzyny raz dziennie, 5 mg lewocetyryzyny raz dziennie, 60 mg feksofenadyny dwa razy dziennie lub 180 mg raz dziennie, 10 mg loratadyny raz na dobę lub 5 mg desloratadyny raz dziennie; 4)  $\geq 4$  punkty w skali UAS ocenianej przez klinicystów; 5) wartość UAS7  $\geq 12$  raportowana w dzienniku objawów w okresie *run-in* przed randomizacją, mimo przyjmowania stałych dawek AH1.

#### Kryteria wykluczenia

1) masa ciała  $<40$  kg; 2) ciąża lub karmienie piersią; 3) inne choroby, których objawem jest świąd; 4) leczenie z zastosowaniem OMA prowadzone w 12 mies. przed rozpoczęciem procedury kwalifikacji do badania; 5) przeciwwskazania do stosowania difenhydraminy; 6) leczenie z zastosowaniem jakiegokolwiek leku będącego przedmiotem oceny w badaniu w ciągu 30 dni poprzedzających okres kwalifikacji do badania; 7) klinicznie istotna i ciężka choroba ogólnoustrojowa mająca potencjalny wpływ na interpretację wyników badania lub braku możliwości stosowania się do zaleceń; 8) regularne stosowanie następujących leków (stosowanie tych leków było niemożliwe także w trakcie trwania ocenianych terapii): hydroksychlorochiny, sulfasalazyny, dapsonu, metotreksatu, cyklofosfamid, dożylną immunoglobulinę, plazmaferezy lub innej terapii mAb (w ciągu 3 mies. przed kwalifikacją do badania), doksepinę (w ciągu 6 tygodni przed kwalifikacją do badania); cyklosporynę (leczenie rozpoczęte 1 miesiąc przed kwalifikacją do badania); AH2 i LTRA (leczenie rozpoczęte 1 tydzień przed kwalifikacją do badania); 9) stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub kortykosteroidów podawanych podskórnym w okresie badań przesiewowych, *run-in* oraz okresu leczenia (dozwolone stosowanie sterydów donosowych, wziewnych i podawanych do oczu).

POPULACJA		OMA 300 mg <sup>a</sup> + BSC	PLC
Liczebność grup		25	21
Średni wiek pacjentów w latach (SD)		42,9 (15,7)	41,2 (13,9)
Grupy wiekowe pacjentów (%)	12–17 lat	4,0%	9,5%
	18–40 lat	48,0%	33,3%
	$\geq 40$ lat	48,0%	57,1%
Odsetek kobiet (%)		68,0%	81,0%
Masa ciała	Średnia (SD)	82,2 (22,8)	80,4 (24,8)
	$<80$ kg (%)	52,0%	61,9%
Średnia wartość BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (SD)		bd	bd
Średni czas trwania CSU w latach <sup>b</sup> (SD)		bd	bd
Średnia liczba wcześniej przyjmowanych leków w terapii CSU (SD)		bd	bd
Rodzaj stosowanego wcześniej leczenia (%)	AH1	100%	100%
	AH2	bd	bd
	LTRA	bd	bd
	Inne	bd	bd
Średni wyjściowy poziom IgE [IU/ml]		170,5 (178,5)	297,4 (748,9)
Średnia wyjściowa wartość UAS7 (SD)		27,7 (7,19)	31,0 (7,32)
Średnia tygodniowa wartość ISS (SD)		13,0 (3,72)	14,0 (4,23)
Średnia wyjściowa wartość skali nasilenia objawów ( <i>severity score</i> ) (SD)		bd	bd
Średnia liczba bąbli pokrzywkowych/tydzień (SD)		14,7 (4,62)	17,0 (4,79)
Średnia wyjściowa wartość DLQI (SD)		bd	bd



MYSTIQUE (publikacja główna Saini 2011a)	
Występowanie obrzęku naczynioruchowego (%)	bd
	bd
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	<b>Grupa badana:</b> OMA w pojedynczej dawce 300 mg/4 tygodnie <b>Grupa kontrolna:</b> PLC
Terapia standardowa	BSC w okresie trwania badania (AH1 drugiej generacji w uprzednio stosowanych dawkach; dozwolone leki: cetyryzyna 10 mg/dzień lewocetyryzyna 5 mg/dzień, feksofenadyna 60 mg/2x dziennie lub 180 mg/dzień, loratadyna 10 mg/dzień lub desloratadyna 5 mg/dzień)
Kointerwencje	Difenhydramina (maksymalnie 3 (USA) lub 2 dawki (Niemcy) po 25 mg/dzień) w ramach doraźnego leczenia świądu.
Okres leczenia:	4 tygodnie
Okres obserwacji:	16 tygodni (okres leczenia: 4 tygodnie; okres <i>follow-up</i> : 12 tygodni, dodatkowo 1-tygodniowy okres kwalifikacji do badania i 1-tygodniowy <i>run-in</i> poprzedzający randomizację).
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>
I <sup>o</sup> punkt końcowy	Zmiana UAS7 (raportowana w 4. tyg. leczenia)
Randomizacja (2 pkt)	TAK, randomizacja metodą IVRS ze stratyfikacją pacjentów ze względu na tygodniową wartość ISS wyjściową masę ciała oraz ośrodek badawczy
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zasłepienie (2 pkt)	TAK, (zasłepieniu podlegali pacjenci, personel medyczny, personel oceniający wyniki oraz przedstawiciele sponsora badania, wyjątek stanowił dostawca IVRS)
Analiza wyników	Skuteczność: mITT (w analizie nie uwzględniano pacjentów zrandomizowanych, w przypadku których nie uzyskano danych) Bezpieczeństwo: mITT (w analizie uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej część przypisanego leczenia)
Utrata z badania (1 pkt)	TAK; <u>Okres badania (16 tyg.)</u> OMA: 2 (8%); PLC6 (29%) Przyczyny utraty pacjentów z badania opisane prawidłowo: AE 0% vs 0%; utrata w czasie <i>follow-up</i> : 0% vs 5%; decyzja lekarza: 0% vs 4%; decyzja pacjenta/opiekuna: 0% vs 10%; progresja choroby: 4% vs 14%. <u>Okres leczenia (4 tyg.)</u> OMA: 2 (8%); PLC1 (5%) Przyczyny utraty pacjentów z badania opisane prawidłowo: AE 0% vs 0%; utrata w czasie <i>follow-up</i> : 0% vs 5%; decyzja lekarza: 0% vs 4%; decyzja pacjenta/opiekuna: 0% vs 0%; progresja choroby: 4% vs 5%.
Ocena w skali Jadad	5/5
Sponsor badania	Genentech i Novartis Pharma
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana ISS,</li> <li>• zmiana UAS7,</li> <li>• zmiana jakości życia DLQI,</li> <li>• zmiana nasilenia objawów CSU,</li> <li>• występowanie obrzęku naczynioruchowego,</li> <li>• ocena bezpieczeństwa (AE, SAE).</li> </ul>

IVRS – interaktywny system odpowiedzi głosowych (*ang. Interactive voice response systems*)

a) W badaniu uczestniczyły również grupy pacjentów, które przyjmowały OMA w dawce 75 oraz 600 mg, jednak ze względu na cel niniejszej analizy, uwzględniono pacjentów przyjmujących OMA w dawce 300 mg.

b) Kryteria włączenia do badania obejmowały pacjentów z CIU trwającą przynajmniej 3 miesiące.

## 22.3.2. Badania dla CsA

Grattan 2000		
Dwuosódkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie <sup>a</sup> badanie w układzie grup równoległych		
Kryteria włączenia		
1) występowanie <b>ciężkiej CIU</b> (codziennie lub prawie codziennie) przez okres $\geq 6$ tyg.; 2) Pozytywny wynik testu ASST; 3) Słaba odpowiedź na terapię lekami AH.		
Kryteria wykluczenia		
1) CU o podłożu fizycznym; 2) pokrzywkowe zapalenie naczyń i niedobór inhibitora C1 esterazy; 3) zakażenie wirusowe; 4) rozpoznana choroba nowotworowa, w tym rak skóry; 5) stosowanie steroidów ogólnoustrojowych w okresie 2 tyg. przed włączeniem do badania; 6) stosowanie leków hipotensyjnych, leków potencjalnie neurotoksycznych i innych leków, które mogą zakłócić farmakokinetykę cyklosporyny; 7) padaczka; 8) nadużywanie alkoholu lub narkotyków; 9) ciąża, karmienie piersią lub ryzyko ciąży wynikające ze stosowania niewłaściwych środków antykoncepcyjnych; 10) nadciśnienie tętnicze (ciśnienie rozkurczowe $>95$ mm Hg); 11) przekraczający górną normę poziom kreatyniny, potasu i kwasu moczowego; 12) dwukrotnie przekraczający normę poziom bilirubiny lub enzymów wątrobowych.		
POPULACJA	CsA	PLC
Liczebność grup	20	10
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	32,5 (19–72) <sup>b</sup>	33,5 (23–60) <sup>b</sup>
Grupy wiekowe pacjentów (%)	12–17 lat	bd
	18–40 lat	bd
	$\geq 40$ lat	bd
Odsetek kobiet (%)	80%	80%
Masa ciała	Średnia (SD)	bd
	$<80$ kg (%)	bd
Średnia wartość BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (SD)	bd	bd
Średni czas trwania CSU w latach (SD)	1 (0,25–5) <sup>bc</sup>	0,7 (0,25–16) <sup>bc</sup>
Średnia liczba wcześniej przyjmowanych leków w terapii CSU (SD)	bd	bd
Rodzaj stosowanego wcześniej leczenia (%)	AH1 <sup>d</sup>	bd <sup>d</sup>
	AH2 <sup>d</sup>	bd <sup>d</sup>
	LTRA	bd
	Inne <sup>e</sup>	70%
Średni wyjściowy poziom IgE [IU/ml]	bd	bd
Średnia wyjściowa wartość UAS7 (SD);	20 (9–36) <sup>b</sup>	28 (17–41) <sup>b</sup>
Średnia wyjściowa tygodniowa wartość ISS (SD)	bd	bd
Średnia wyjściowa wartość skali nasilenia objawów ( <i>severity score</i> ) (SD)	bd	bd
Średnia wyjściowa liczba bąbli pokrzywkowych/tydzień (SD)	bd	bd
Średnia wyjściowa wartość DLQI (SD)	bd	bd
Występowanie obrzęku naczynioruchowego (%)	bd	bd

Grattan 2000	
INTERWENCJA	
<b>Schemat leczenia<sup>e</sup></b>	<p><b>Grupa badana:</b> CsA w dawce 4 mg/kg/dzień</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> PLC</p> <p>Po 4 tyg. pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, otrzymywali CsA w dawce 4 mg/kg/dzień + BSC (AH1, cetyryzyna 20 mg/dzień) w ramach fazy <i>open-label</i></p>
<b>Terapia standardowa</b>	BSC (AH1, cetyryzyna 20 mg/dzień) stosowana przez okres trwania badania
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres leczenia:</b>	4 tyg.
<b>Okres obserwacji:</b>	24 tyg. (okres leczenia: 4 tyg.; okres <i>follow-up</i> : 20 tyg.; dodatkowo przez okres 1 tyg. przeprowadzono okres oceny ( <i>ang. assessment period</i> ), w czasie którego pacjenci przyjmowali tylko BSC)
OCENA WIARYGODNOŚCI	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA
<b>Zaprojektowane celem wykazania</b>	<i>Superiority</i>
<b>I<sup>o</sup> punkt końcowy</b>	Zmiana UAS7 (raportowana w 4. tyg. leczenia)
<b>Randomizacja (2 pkt)</b>	TAK, metoda komputerowa
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Prawidłowe
<b>Zaślepienie (2 pkt)</b>	TAK; PLC identyczne z CsA
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: mITT (1 pacjent został wykluczony z dalszej analizy ze względu na pogorszenie samopoczucia i brak odpowiedzi na leczenie w 2. tygodniu leczenia) Bezpieczeństwo: mITT (1 pacjent został wykluczony z dalszej analizy ze względu na pogorszenie samopoczucia i brak odpowiedzi na leczenie w 2. tygodniu leczenia)
<b>Utrata z badania (1 pkt)</b>	TAK; Faza zaślepienia (4 tyg.): CsA: 1 (5%); PLC: 0 (0%) Przyczyny utraty opisane prawidłowo: przerwanie leczenia: 5% vs 0%
<b>Ocena w skali Jadad</b>	5/5
<b>Sponsor badania</b>	Niejasny, dostarczeniem leków i randomizacją zajmowała się firma Novartis Pharma
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (redukcja UAS&lt;25% w stosunku do wartości wyjściowej),</li> <li>• zmiana w UAS7,</li> <li>• zmiana w VAS oceniającej ogólne nasilenie objawów CIU,</li> <li>• zmiana nasilenia objawów CU,</li> <li>• ocena bezpieczeństwa (AE).</li> </ul>

ASST – test skórny z surowicą autologiczną (*ang. Autologous Serum Skin Test*)

a) Podwójne zaślepienie obejmowało 4 tyg.

b) Mediana (zakres).

c) W publikacji przedstawiono dane w miesiącach. Odpowiednio dla CsA: 12 (3–60) mies. oraz dla PLC: 8,5 (3–192) mies.

d) Pacjenci określani byli jako słabo odpowiadający na leczenie AH (*poor responses*), jednak nie podano dokładnych odsetków pacjentów stosujących poszczególne rodzaje AH.

e) Steroidy.

f) W przypadku braku odpowiedzi na leczenie pacjenci mogli kontynuować leczenie w ramach badania otwartego (*open label*). Wyniki raportowano dla okresu fazy zaślepienia.

<b>Vena 2006</b>				
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie w układzie grup równoległych				
<b>Kryteria włączenia</b>				
1) rozpoznanie u osoby dorosłej ciężkiej i nawracającej CIU z utrzymującymi się objawami (całościowa ocena nasilenia objawów CIU, <i>ang. Total Severity Score</i> $\geq 8$ ) pomimo stosowania cetyryzyny.				
<b>Kryteria wykluczenia</b>				
1) występowanie innych rodzajów pokrzywki; 2) przeciwwskazania do stosowania cetyryzyny i CsA; 3) istotne zaburzenia ogólnoustrojowe.				
<b>POPULACJA</b>		<b>CsA (16 tyg.)</b>	<b>CsA(8 tyg.) -&gt; PLC (8 tyg.)</b>	<b>PLC</b>
<b>Liczebność grup</b>		31	33	35
<b>Średni wiek pacjentów w latach (SD)</b>		44,0 (9,8)	37,1 (11,3)	41,7 (11,5)
<b>Grupy wiekowe pacjentów (%)</b>	<b>12–17 lat</b>	bd	bd	bd
	<b>18–40 lat</b>	bd	bd	bd
	<b>41–64 lat</b>	bd	bd	bd
	<b><math>\geq 65</math> lat</b>	bd	bd	bd
<b>Odsetek kobiet (%)</b>		54,8	51,5	65,7
<b>Masa ciała</b>	<b>Średnia (SD)</b>	bd	bd	bd
	<b>&lt;80 kg (%)</b>	bd	bd	bd
<b>Średnia wartość BMI [kg/m<sup>2</sup>] (SD)</b>		bd	bd	bd
<b>Średni czas trwania CSU w latach (SD)</b>		3,7 (7,1)	6,2 (7,8)	2,4 (3,2)
<b>Średnia liczba wcześniej przyjmowanych leków w terapii CSU (SD)</b>		bd	bd	bd
<b>Rodzaj stosowanego wcześniej leczenia (%)</b>	<b>AH1</b>	100%	100%	100%
	<b>AH2</b>	bd	bd	bd
	<b>LTRA</b>	bd	bd	bd
	<b>Inne</b>	bd	bd	bd
<b>Średni wyjściowy poziom IgE[IU/ml]</b>		bd	bd	bd
<b>Średnia wyjściowa wartość UAS7 (SD)</b>		bd	bd	bd
<b>Średnia wyjściowa wartość ISS (SD)</b>		bd	bd	bd
<b>Średnia wyjściowa wartość skali nasilenia objawów (severity score) (SD)</b>		11,1 (2,0)	11,2 (2,2)	11,1 (1,0)
<b>Średnia wyjściowa liczba bąbli pokrzywkowych/tydzień (SD)</b>		bd	bd	bd
<b>Średnia wyjściowa wartość DLQI (SD)</b>		7,9 (5,6)	7,9 (4,6)	7,8 (5,7)
<b>Występowanie obrzęku naczynioruchowego (%)</b>		bd	bd	bd

Vena 2006	
INTERWENCJA	
<b>Schemat leczenia</b>	<p><b>Grupa badana 1:</b> CsA doustnie w dawce 5 mg/dzień (dni: 0–13), następnie 4 mg/dzień (dni:14–27) oraz 3 mg/dzień (począwszy od dnia 28. do końca leczenia)</p> <p><b>Grupa badana 2:</b> CsA doustnie w dawce 5 mg/dzień (dni: 0–13), następnie 4 mg/dzień (dni:14–27) oraz 3 mg/dzień (począwszy od dnia 28. do końca leczenia); następnie PLC przyjmowane od 8. do 16. tygodnia</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> PLC</p>
<b>Terapia standardowa</b>	BSC (AH1 cetyryzyna 10 mg/dzień przyjmowana na noc) stosowana przez okres badania
<b>Kointerwencje</b>	Dopuszczono stosowanie leczenia doraźnego.
<b>Okres leczenia:</b>	Grupa badana 1: CsA (16 tyg.) Grupa badana 2: CsA (8 tyg.) -> PLC (8 tyg.) Grupa kontrolna: PLC (16 tyg.)
<b>Okres obserwacji:</b>	24 tygodnie (okres leczenia: 16 tygodni; okres <i>follow-up</i> : 8 tygodni, dodatkowo 1-tygodniowy okres <i>run-in</i> poprzedzający randomizację).
OCENA WIARYGODNOŚCI	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA
<b>Zaprojektowane celem wykazania</b>	<i>Superiority</i>
<b>I° punkt końcowy</b>	Zmiana w stopniu nasilenia CIU
<b>Randomizacja (1 pkt)</b>	TAK, brak opisu metody randomizacji.
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Niejasne
<b>Zaślepienie (1 pkt)</b>	TAK, brak opisu metody zaślepienia.
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: ITT
<b>Utrata z badania (1 pkt)</b>	<p>TAK;</p> <p><u>Faza podwójnie zaślepienia podczas stosowania terapii (16 tyg.):</u> CsA (16 tyg.) + BSC: 7 pacjentów (22,6%); CsA (8 tyg.)-&gt;PLC (8 tyg.) + BSC: 12 pacjentów (36,4%); PLC: 17 pacjentów (48,6%) Przyczyny utraty pacjentów z badania opisane prawidłowo: brak skuteczności: 6,4% vs 21,2% vs 31%; AE: 6,4% vs 6,1% vs 0%; utrata w czasie <i>follow-up</i>: 6,4% vs 0% vs 8,6%; cofnięcie zgody: 3,2% vs 6,1% vs 8,6%</p> <p><u>Faza obserwacji po zakończeniu leczenia (8 tyg.):</u> CsA (16 tyg.) + BSC: 1 pacjent (3,2%); CsA (8 tyg.)-&gt;PLC (8 tyg.) BSC: 1 pacjent (3%); PLC: 0 pacjentów (0%) Przyczyny utraty pacjentów z badania opisane prawidłowo: brak skuteczności: 3% vs 3% vs 0%</p>
<b>Ocena w skali Jadad</b>	3/5
<b>Sponsor badania</b>	Novartis Pharma
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana wartości nasilenia objawów (<i>severity score</i>),</li> <li>• zmiana jakości życia (DLQI),</li> <li>• zmiana nasilenia choroby w ogólnej ocenie pacjenta (SGA of relief, <i>ang. subject's global assessment of relief</i>),</li> <li>• zmiana nasilenia objawów CSU,</li> <li>• ocena bezpieczeństwa (AE).</li> </ul>

## 22.4. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

### 22.4.1. Porównanie OMA vs PLC – dawka 300 mg OMA

#### 22.4.1.1. Skuteczność dla dawki 300 mg OMA

Tabela 67.

Odpowiedź na leczenie (brak świądu i pokrzywki, wynik w skali UAS7 = 0) dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RB [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
GLACIAL	12	12	85/252 (34%)	4/83 (5%)	7,00 [2,65; 18,49]	NNT = 4 [3; 5]	<0,001	S
ASTERIA I	12	12	29/81 (36%)	7/80 (9%)	4,09 [1,90; 8,80]	NNT = 4 [3; 7]	<0,0001	S
ASTERIA II	12	12	35/79 (44%)	4/79 (5%)	8,75 [3,26; 23,46]	NNT = 3 [2; 4]	bd	S
ASTERIA I	24	24	39/81 (48%)	10/80 (13%)	3,85 [2,07; 7,18]	NNT = 3 [3; 5]	<0,0001	S
ASTERIA I	40	24	8/81 (10%)	11/80 (14%)	0,72 [0,30; 1,69]	RD = -0,04 [-0,14; 0,06]	bd	S
<b>METAANALIZA 12 tyg.</b>	12	12	149/412 (36%)	15/242 (6%)	6,21 [3,68; 10,48]	NNT = 4 [3; 4]	0,44	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

Tabela 68.

Odsetek pacjentów z całkowitym brakiem bąbli pokrzywkowych dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RB [95% CI]	NNT [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
ASTERIA II	12	12	42/79 (53%)	8/79 (10%)	5,25 [2,64; 10,45]	3 [2; 4]	bd	S

**Tabela 69.**  
**Odsetek pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe**

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
ASTERIA I	12	12	9/72 (13%)	17/64 (27%)	<b>0,47 [0,23; 0,98]</b>	<b>NNT = 8 [4; 123]</b>	bd	S
ASTERIA II	12	12	5/79 (6%)	22/79 (28%)	<b>0,23 [0,09; 0,57]</b>	<b>NNT = 5 [4; 10]</b>	bd	S
GLACIAL	23	23	33/252 (13%)	21/83 (25%)	<b>0,52 [0,32; 0,84]</b>	<b>NNT = 9 [5; 51]</b>	bd	S
ASTERIA I	24	24	5/67 (7%)	6/54 (11%)	0,67 [0,22; 2,08]	RD = -0,04 [-0,14; 0,07]	bd	S
<b>METAANALIZA 12 tyg.</b>	12	12	14/151 (9%)	39/143 (27%)	<b>0,34 [0,19; 0,60]</b>	<b>NNT = 6 [4; 11]</b>	0,22	S
<b>METAANALIZA 23–24 tyg.</b>	23–24	23–24	38/319 (12%)	27/137 (20%)	<b>0,54 [0,35; 0,85]</b>	<b>NNT = 11 [6; 58]</b>	0,68	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

**Tabela 70.**  
**Odsetek pacjentów z UAS7 ≤6 dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe**

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RB [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
GLACIAL	12	12	132/252 (52%)	10/83 (12%)	<b>4,35 [2,40; 7,87]</b>	<b>NNT = 3 [3; 4]</b>	<0,001	S
ASTERIA I	12	12	42/81 (52%)	9/80 (11%)	<b>4,61 [2,41; 8,83]</b>	<b>NNT = 3 [2; 4]</b>	<0,0001	S
ASTERIA II	12	12	52/79 (66%)	15/79 (19%)	<b>3,47 [2,14; 5,62]</b>	<b>NNT = 3 [2; 4]</b>	<0,001	S
ASTERIA I	24	24	50/81 (62%)	20/80 (25%)	<b>2,47 [1,63; 3,74]</b>	<b>NNT = 3 [2; 5]</b>	<0,0001	S
ASTERIA I	40	24	13/81 (16%)	18/80 (23%)	0,71 [0,37; 1,36]	RD = -0,06 [-0,19; 0,06]	bd	S
<b>METAANALIZA 12 tyg.</b>	12	12	226/412 (55%)	34/242 (14%)	<b>4,07 [2,92; 5,68]</b>	<b>NNT = 3 [3; 3]</b>	0,74	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

Tabela 71.

Odsetek pacjentów z MID w ISS dla porównania OMA 300 mg vs PLC (MID oznacza redukcję w skali ISS o  $\geq 5$ ) – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RB [95% CI]	NNT [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
GLACIAL	12	12	176/252 (70%)	33/83 (40%)	1,76 [1,33; 2,32]	4 [3; 6]	<0,001	W
ASTERIA I	12	12	61/81 (75%)	29/80 (36%)	2,08 [1,51; 2,85]	3 [2; 5]	<0,0001	W
ASTERIA II	12	12	62/79 (78%)	38/79 (48%)	1,63 [1,26; 2,11]	4 [3; 7]	<0,001	W
<b>METAANALIZA 12 tyg.</b>	12	12	299/412 (73%)	100/242 (41%)	1,80 [1,52; 2,12]	4 [3; 4]	0,50	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

Tabela 72.

Odsetek pacjentów z poprawą w skali UAS7 dla porównania OMA 300 mg vs PLC (analiza *post-hoc*, MYSTIQUE) – wyniki szczegółowe

Poprawa w skali UAS7	OI [tyg.]	OB. [tyg.]	OMA	PLC	RB [95% CI]	RD/NNH/NNT [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
Poprawa 100%	4	4	9/25 (36%)	0/21 (0%)	16,08 [0,99; 260,85]	NNT 3 [2; 7]	bd	S
Poprawa 90%	4	4	10/25 (40%)	1/21 (5%)	8,40 [1,17; 60,36]	NNT = 3 [2; 8]	bd	S
Poprawa 75%	4	4	15/25 (60%)	2/21 (10%)	6,30 [1,62; 24,46]	NNT = 2 [2; 4]	bd	S
Poprawa 50%	4	4	20/25 (80%)	5/21 (24%)	3,36 [1,53; 7,40]	NNT = 2 [2; 4]	bd	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania.



Tabela 73.  
Zmiana UAS7 względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SD)	N	M (SD)			
MYSTIQUE	4	4	25	-19,93 (12,38)	21	-6,91 (9,84)	MD = -13,02 [-19,44; -6,60]	<0,001	S
GLACIAL	12	12	252	-19,01 (13,15)	83	-8,5 (11,71)	MD = -10,51 [-13,51; -7,51]	<0,001	W
ASTERIA I	12	12	81	-20,75 (12,17)	80	-8,01 (11,47)	MD = -12,74 [-16,39; -9,09]	<0,0001	W
ASTERIA II	12	12	79	-21,7 (12,8)	79	-10,4 (11,6)	MD = -11,3 [-15,11; -7,49]	<0,001	S
GLACIAL <sup>b</sup>	24	24	252	-19,16 (0,88 <sup>d</sup> )	83	-8,86 (1,23 <sup>d</sup> )	MD = -10,30 [-13,26; -7,34]	bd	W
ASTERIA I	24	24	81	-22,11 (12,46)	80	-11,73 (12,53)	MD = -10,38 [-14,24; -6,52]	<0,0001	S
GLACIAL <sup>b</sup>	28	24	252	-14,75 (0,87 <sup>d</sup> )	83	-7,87 (1,25 <sup>d</sup> )	MD = -6,88 [-9,86; -3,90]	bd	S
ASTERIA I <sup>b</sup>	28	24	81	-16,78 (1,38 <sup>d</sup> )	80	-10,50 (1,37 <sup>d</sup> )	MD = -6,28 [-10,09; -2,47]	bd	S
METAANALIZA 12 tyg.	12	12	412	x	242	x	WMD = -11,38 [-13,36; -9,40]	0,65	W
METAANALIZA 24 tyg. <sup>c</sup>	24	24	333	x	163	x	WMD = -10,33 [-12,68; -7,98]	0,97	W
METAANALIZA 28 tyg. <sup>b</sup>	28	24	333	x	163	x	WMD = -6,65 [-9,00; -4,30]	0,81	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Wyniki w całości oparte o dane odczytane z wykresów.

c) Wyniki częściowo oparte o dane odczytane z wykresów.

d) SE.

Tabela 74.  
Zmiana ISS względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SD)	N	M (SD)			
MYSTIQUE	4	4	25	-9,22 (5,98)	21	-3,45 (5,22)	MD = -5,77 [-9,01; -2,53]	<0,001	S
GLACIAL	12	12	252	-8,55 (6,01)	83	-4,01 (5,87)	MD = -4,54 [-6,00; -3,08]	<0,001	W
ASTERIA I	12	12	81	-9,4 (5,73)	80	-3,63 (5,22)	MD = -5,77 [-7,46; -4,08]	<0,0001	W
ASTERIA II	12	12	79	-9,8 (6)	79	-5,1 (5,6)	MD = -4,7 [-6,51; -2,89]	<0,001	S
GLACIAL <sup>c</sup>	24	24	252	-8,60 (0,41 <sup>d</sup> )	83	-4,00 (0,62 <sup>d</sup> )	MD = -4,60 [-6,06; -3,14]	<0,001	S
ASTERIA I	24	24	81	-9,84 (5,95)	80	-5,41 (5,76)	MD = -4,43 [-6,24; -2,62]	<0,0001	S
ASTERIA II (WK) <sup>b</sup>	24	12	79	9,30 (0,66 <sup>d</sup> )	79	8,38 (0,69 <sup>d</sup> )	MD = 0,92 [-0,95; 2,79]	bd	S
GLACIAL <sup>b</sup>	28	24	252	-6,53 (0,39 <sup>d</sup> )	83	-3,72 (0,58 <sup>d</sup> )	MD = -2,81 [-4,18; -1,44]	bd	S
ASTERIA I <sup>b</sup>	28	24	81	-7,36 (0,65 <sup>d</sup> )	80	-4,73 (0,60 <sup>d</sup> )	MD = -2,63 [-4,36; -0,90]	bd	S
ASTERIA II (WK) <sup>b</sup>	28	12	79	9,33 (0,65 <sup>d</sup> )	79	8,92 (0,71 <sup>d</sup> )	MD = 0,41 [-1,48; 2,30]	bd	S
GLACIAL <sup>b</sup>	40	24	252	-3,95 (0,35 <sup>d</sup> )	83	-4,23 (0,62 <sup>d</sup> )	MD = 0,28 [-1,12; 1,68]	NS	S
METAANALIZA 12 tyg.	12	12	412	x	242	x	WMD = -4,97 [-5,91; -4,02]	0,53	W
METAANALIZA 24 tyg. <sup>e</sup>	24	24	333	x	163	x	WMD = -4,53 [-5,67; -3,40]	0,89	W
METAANALIZA 28 tyg. <sup>b</sup>	28	24	333	x	163	x	WMD = -2,74 [-3,82; -1,67]	0,87	W

Badań z tymi samymi OB, ale różnymi OI nie poddano metaanalizie.

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski; WK – wartość końcowa; NS – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Wyniki w całości oparte o dane odczytane z wykresów.

c) Wartości SE odczytane z wykresu.

d) SE.

e) Wyniki częściowo oparte o dane odczytane z wykresów.

Tabela 75.

Średnia liczba dni z obrzękiem naczynioruchowym/tydzień dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SD)	N	M (SD)			
ASTERIA I	12 tyg.	12	72	0,33 (1,01)	64	0,76 (1,58)	MD = -0,43 [-0,88; -0,02]	bd	S
ASTERIA I	24 tyg.	24	67	0,21 (1,00)	54	0,27 (0,86)	MD = -0,06 [-0,39; 0,27]	bd	S
ASTERIA II	W -1 tyg. / w 12 tyg.	12 tyg.	32 / 5	3,6 / 1,8	30 / 22	3,4 / 2,4	0,2 / -0,6	bd	x
GLACIAL	W -1 tyg. / w 23 tyg.	23 tyg.	136 / 33	3,7 / 2,7	41 / 21	3,3 / 2,9	0,4 / -0,2	bd	x

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 76.

Tygodniowa zmiana w skali dla wielkości największego bąbla pokrzywkowego względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SD)	N	M (SD)			
GLACIAL	12	12	252	-8,82 (7,23)	83	-3,09 (5,46)	MD = -5,73 [-7,21; -4,25]	<0,001	W
ASTERIA I	12	12	81	-9,79 (6,66)	80	-3,93 (5,44)	MD = -5,86 [-7,74; -3,98]	<0,0001	S
ASTERIA II	12	12	79	-11,0 (7,2)	79	-4,0 (5,6)	MD = -7,00 [-9,01; -4,99]	<0,001	S
ASTERIA I	24	24	81	-10,74 (7,00)	80	-5,25 (6,69)	MD = -5,49 [-7,60; -3,38]	<0,0001	S
METAANALIZA 12 tyg.	12	12	412	x	242	x	WMD = -6,08 [-7,09; -5,08]	0,58	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

Tabela 77.

Zmiana w skali dla liczby bąbli pokrzywkowych/tydzień (*hives score*) względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SD)	N	M (SD)			
MYSTIQUE	4	4	25	-10,71 (6,75)	21	-3,46 (5,17)	<b>MD = -7,25 [-10,70; -3,80]</b>	<0,001	S
GLACIAL	12	12	252	-10,46 (7,74)	83	-4,49 (6,33)	<b>MD = -5,97 [-7,63; -4,31]</b>	<0,001	W
ASTERIA I	12	12	81	-11,35 (7,25)	80	-4,37 (6,6)	<b>MD = -6,98 [-9,12; -4,84]</b>	<0,0001	S
ASTERIA II	12	12	79	-12,0 (7,6)	79	-5,2 (6,6)	<b>MD = -6,8 [-9,02; -4,58]</b>	<0,001	S
ASTERIA I	24	24	81	-12,28 (7,33)	80	-6,32 (7,24)	<b>MD = -5,96 [-8,21; -3,71]</b>	<0,0001	S
ASTERIA II (WK) <sup>b</sup>	24	12	79	10,45 (0,81 <sup>c</sup> )	79	10,76 (0,89 <sup>c</sup> )	MD = -0,31 [-2,67; 2,05]	bd	S
ASTERIA I <sup>b</sup>	28	24	81	-9,50 (0,82 <sup>c</sup> )	80	-5,85 (0,81 <sup>c</sup> )	<b>MD = -3,65 [-5,91; -1,39]</b>	bd	S
ASTERIA II (WK) <sup>b</sup>	28	12	79	10,87 (0,83 <sup>c</sup> )	79	11,20 (0,91 <sup>c</sup> )	MD = -0,33 [-2,74; 2,08]	bd	S
<b>METAANALIZA 12 tyg.</b>	12	12	412	x	242	x	<b>WMD = -6,47 [-7,60; -5,34]</b>	0,72	W

Badań z tymi samymi OB, ale różnymi OI nie poddano metaanalizie.

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski; WK – wartość końcowa

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Wyniki w całości oparte o dane odczytane z wykresów.

c) SE.

**Tabela 78.**  
Zmiana w CU-Q2OL względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SD)	N	M (SD)			
GLACIAL	12	12	252	-29,3 [-31,8; -26,7] <sup>c</sup>	83	-16,3 [-21,1; -11,5] <sup>c</sup>	<b>MD = -13,00 [-18,35; -7,65]</b>	<0,001	S
ASTERIA I	12	12	81	-30,5 (19,1)	80	-19,7 (19,7)	<b>MD = -10,8 [-16,79; -4,81]</b>	<0,05	S
ASTERIA II	12	12	79	-31,40	79	-17,70	-13,7	bd	x
GLACIAL	24	24	252	-30,90	83	-16,30	<b>MD = -14,60 [-19,70; -9,50]<sup>b</sup></b>	<0,001	S
<b>METAANALIZA 12 tyg.</b>	12	12	333	x	163	x	<b>WMD = -12,03 [-16,02; -8,03]</b>	0,59	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Różnica LSM (*least squares mean treatment difference*) raportowana przez autorów badania.

c) 95%CI.

**Tabela 79.**  
Zmiana w DLQI względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SD)	N	M (SD)			
GLACIAL	12	12	216	-9,69 (6,85)	64	-5,11 (7,53)	<b>MD = -4,58 [-6,64; -2,52]</b>	<0,001	S
ASTERIA I	12	12	72	-10,29 (7,23)	62	-6,13 (6,25)	<b>MD = -4,16 [-6,44; -1,88]</b>	<0,0001	S
ASTERIA II	12	12	79	-10,20 (6,80)	79	-6,10 (7,50)	<b>MD = -4,10 [-6,33; -1,87]</b>	<0,001	S
ASTERIA I	40	24	81	-4,90 (8,10)	80	-7,90 (8,00)	<b>MD = 3,00 [0,51; 5,49]</b>	bd	S
<b>METAANALIZA 12 tyg.</b>	12	12	367	x	205	x	<b>WMD = -4,30 [-5,56; -3,04]</b>	0,94	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

Tabela 80.

Zmiana w tygodniowym stosowaniu leczenia doraźnego dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SD)	N	M (SD)			
MYSTIQUE (skala) <sup>c</sup>	4	4	25	-2,64 (5,17)-	21	-1,38 (4,39)	MD = -0,01 [-2,78; 2,75]	bd	S
GLACIAL (liczba tabletek)	12	12	252	-3,90 [-4,9; -3,0] <sup>b</sup>	83	-2,7 [-3,8; -1,6] <sup>b</sup>	MD = -1,20 [-2,64; 0,24]	0,15	S
ASTERIA II (liczba tabletek)	28	12	79	-4,1 (5,4)	79	-2,2 (5,0)	<b>MD = -1,90 [-3,51; -0,29]</b>	0,01	S
ASTERIA I (liczba tabletek)	40	24	81	-4,20 (6,40)	80	-1,00 (5,20)	<b>MD = -3,20 [-5,00; -1,40]</b>	<0,03	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania.

b) 95%CI.

c) Suma wyników w skali dziennej ilości zastosowanego leczenia dla każdego dnia w tygodniu o zakresie 0–21.

Tabela 81.

Mediana czasu do uzyskania MID w ocenie ISS oraz UAS7 [tygodnie] dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	Definicja	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		HR [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
				N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]			
GLACIAL	Redukcja ISS ≥5	12 tyg.	12 tyg.	252	2,0 [1,0; 2,0]	83	5,0 [3,0; 7,0]	<b>1,99 [1,47; 2,68]</b>	<0,001	S
ASTERIA I	Redukcja ISS ≥5	12 tyg.	12 tyg.	76	1,0 [1,0; 2,0]	57	4,0 [2,0; 6,0]	<b>2,34 [1,63; 3,36]</b>	<0,0001	S
ASTERIA II	Redukcja ISS ≥5	12 tyg.	12 tyg.	79	1,0 [1,0; 2,0]	79	4,0 [3,0; 5,0]	<b>2,1 [1,5; 3,0]</b>	<0,01	S
ASTERIA I	Redukcja UAS7 ≥5	12 tyg.	12 tyg.	76	1,5	57	6,0	<b>2,69 [1,86; 3,90]</b>	<0,0001	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 82.

Odsetek dni wolnych od obrzęku naczynioruchowego (%) od tygodnia 4. do 12. dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	Odsetek dni (SD)]	N	Odsetek dni (SD)			
GLACIAL	4–12 tyg.	12 tyg.	224	91,0% (21,0%)	68	88,1% (18,9%)	MD = 2,90% [-2,37%; 8,17%]	<0,001	S
ASTERIA I	4–12 tyg.	12 tyg.	74	96,1% (11,3%)	66	88,2% (19,4%)	MD = 7,90% [2,56%; 13,24%]	<0,0001	S
ASTERIA II	4–12 tyg.	12 tyg.	79	96,3% (12,5%)	79	89,7% (18,7%)	MD = 6,60% [1,64%; 11,56%]	<0,001	S
<b>METAANALIZA</b>	4–12 tyg.	12 tyg.	377	x	213	x	WMD = 5,81% [2,82%; 8,81%]	0,39	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

#### 22.4.1.2. Utrata z badania dla dawki 300 mg OMA

Tabela 83.

Wyniki szczegółowej analizy utraty z badania dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>Utrata z badania ogółem</b>								
MYSTIQUE	4	4	2/25 (8%)	1/21 (5%)	1,68 [0,16; 17,25]	RD = 0,03 [-0,11; 0,17]	bd	S
MYSTIQUE	16	4	2/25 (8%)	6/21 (29%)	0,28 [0,06; 1,24]	RD = -0,21 [-0,43; 0,01]	bd	S
ASTERIA II	28	12	12/79 (15%)	5/79 (6%)	2,40 [0,89; 6,50]	RD = 0,09 [-0,01; 0,18]	bd	S
ASTERIA I	40	24	12/81 (15%)	15/80 (19%)	0,79 [0,39; 1,58]	RD = -0,04 [-0,15; 0,08]	bd	S
GLACIAL	40	24	28/252 (11%)	18/84 (21%)	<b>0,52 [0,30; 0,89]</b>	<b>NNT = 10 [6; 139]</b>	bd	S
<b>METAANALIZA 40 tyg.</b>	40	24	40/333 (12%)	33/164 (20%)	<b>0,62 [0,40; 0,94]</b>	<b>NNT = 13 [7; 224]</b>	0,35	S
<b>Utrata z powodu progresji choroby/braku skuteczności</b>								
MYSTIQUE	4	4	1/25 (4%)	1/21 (5%)	0,84 [0,06; 12,63]	RD = -0,01 [-0,13; 0,11]	bd	S
MYSTIQUE	16.	4	1/25 (4%)	3/21 (14%)	0,28 [0,03; 2,50]	RD = -0,10 [-0,27; 0,07]	bd	S

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>ASTERIA II</b>	28	12	6/79 (8%)	0/79 (0%)	13,00 [0,74; 226,93]	<b>NNH = 13 [7, 73]</b>	bd	S
<b>ASTERIA I</b>	40	24	5/81 (6%)	10/80 (13%)	0,49 [0,18; 1,38]	RD = -0,06 [-0,15; 0,03]	bd	S
<b>GLACIAL</b>	40	24	11/252 (4%)	8/84 (10%)	0,46 [0,19; 1,10]	RD = -0,05 [-0,12; 0,02]	bd	S
<b>METAANALIZA 40 tyg.</b>	40	24	16/333 (5%)	18/164 (11%)	<b>0,47 [0,24; 0,93]</b>	<b>NNT = 18 [10; 475]</b>	0,91	S
<b>Utrata z powodu AE</b>								
<b>MYSTIQUE</b>	4	4	0/25 (0%)	0/21 (0%)	x	x	bd	x
<b>MYSTIQUE</b>	16	4	0/25 (0%)	0/21 (0%)	x	x	bd	x
<b>ASTERIA II</b>	28	12	1/79 (1%)	1/79 (1%)	1,00 [0,06; 15,71]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	bd	S
<b>ASTERIA I</b>	40	24	1/81 (1%)	2/80 (3%)	0,49 [0,05; 5,34]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]	bd	S
<b>GLACIAL</b>	40	24	3/252 (1%)	1/84 (1%)	1,00 [0,11; 9,48]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	bd	S
<b>METAANALIZA 40 tyg.</b>	40	24	4/333 (1%)	3/164 (2%)	0,71 [0,14; 3,55]	RD = -0,005 [-0,03; 0,02]	0,67	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

### 22.4.1.3. Bezpieczeństwo dla dawki 300 mg OMA

Tabela 84.

Wyniki analizy występowania działań niepożądanych dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>AE ogółem</b>								
<b>MYSTIQUE</b>	4	4	12/25 (48%)	10/21 (48%)	1,01 [0,55; 1,85]	RD = 0,004 [-0,29; 0,29]	bd	S
<b>ASTERIA I</b>	24	24	46/81 (57%)	41/80 (51%)	1,11 [0,83; 1,47]	RD = 0,06 [-0,10; 0,21]	bd	S
<b>GLACIAL</b>	24	24	164/252 (65%)	53/83 (64%)	1,02 [0,85; 1,23]	RD = 0,01 [-0,11; 0,13]	bd	W
<b>ASTERIA II</b>	28	12	51/79 (65%)	48/79 (61%)	1,06 [0,83; 1,35]	RD = 0,04 [-0,11; 0,19]	bd	W



Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
ASTERIA I	40	24	57/81 (70%)	53/80 (66%)	1,06 [0,86; 1,31]	RD = 0,04 [-0,10; 0,18]	bd	W
GLACIAL	40	24	211/252 (84%)	65/83 (78%)	1,07 [0,94; 1,21]	RD = 0,05 [-0,05; 0,15]	bd	W
METAANALIZA 24 tyg.	24	24	210/333 (63%)	94/163 (58%)	1,05 [0,90; 1,23]	RD = 0,03 [-0,06; 0,12]	0,63	W
METAANALIZA 40 tyg.	40	24	268/333 (80%)	118/163 (72%)	1,07 [0,96; 1,19]	RD = 0,05 [-0,03; 0,13]	0,96	W
<b>AE ogółem (nieuwzględniające SAE)</b>								
ASTERIA II	28	12	35/79 (44%)	35/79 (44%)	1,00 [0,70; 1,42]	RD = 0,00 [-0,15; 0,15]	bd	S
ASTERIA I	40	24	40/81 (49%)	38/80 (48%)	1,04 [0,76; 1,43]	RD = 0,02 [-0,14; 0,17]	bd	S
<b>AE uznane za związane z leczeniem</b>								
ASTERIA II	28	12	7/79 (9%)	3/79 (4%)	2,33 [0,63; 8,70]	RD = 0,05 [-0,02; 0,13]	bd	S
ASTERIA I	40	24	14/81 (17%)	4/80 (5%)	<b>3,46 [1,19; 10,05]</b>	<b>NNH = 8 [4; 36]</b>	bd	S
GLACIAL	40	24	28/252 (11%)	11/83 (13%)	0,84 [0,44; 1,61]	RD = -0,02 [-0,10; 0,06]	bd	S
METAANALIZA 40 tyg.	40	24	42/333 (13%)	15/163 (9%)	1,60 [0,39; 6,46] <sup>R</sup>	RD = 0,05 [-0,09; 0,19] <sup>R</sup>	0,02	S
<b>AE prowadzące do przerwania przyjmowania ocenianej interwencji (ang. any AE leading to discontinuation of study drug)</b>								
ASTERIA II	12	12	0/79 (0%)	0/79 (0%)	x	x	bd	x
ASTERIA I	24	24	2/81 (2%)	7/80 (9%)	RR = 0,28 [0,06; 1,32]	RD = -0,06 [-0,13; 0,01]	bd	S
GLACIAL	24	24	12/252 (5%)	6/84 (7%)	RR = 0,67 [0,26; 1,72]	RD = -0,02 [-0,08; 0,04]	bd	S
METAANALIZA	24	24	14/333 (4%)	13/164 (8%)	RR = 0,50 [0,22; 1,11]	RD = -0,04 [-0,09; 0,01]	bd	S
<b>Astma</b>								
ASTERIA I	40	24	2/81 (2%)	4/80 (5%)	0,49 [0,09; 2,62]	RD = -0,03 [-0,08; 0,03]	bd	S
<b>Ból głowy</b>								
MYSTIQUE	4	4	2/25 (8%)	0/21 (0%)	4,23 [0,21; 83,53]	RD = 0,08 [-0,06; 0,22]	bd	S
ASTERIA I	24	24	5/81 (6%)	2/80 (3%)	2,47 [0,49; 12,36]	RD = 0,04 [-0,03; 0,10]	bd	S
GLACIAL	24	24	22/252 (9%)	3/83 (4%)	2,42 [0,74; 7,86]	RD = 0,05 [-0,002; 0,10]	bd	S
ASTERIA II <sup>b</sup>	28	12	8/79 (10%)	5/79 (6%)	1,60 [0,55; 4,68]	RD = 0,04 [-0,05; 0,12]	bd	S
ASTERIA II <sup>c</sup>	28	12	9/79 (11%)	7/79 (9%)	1,29 [0,50; 3,28]	RD = 0,03 [-0,07; 0,12]	bd	S
ASTERIA I	40	24	7/81 (9%)	4/80 (5%)	1,73 [0,53; 5,68]	RD = 0,04 [-0,04; 0,11]	bd	S
GLACIAL	40	24	27/252 (11%)	6/83 (7%)	1,48 [0,63; 3,46]	RD = 0,03 [-0,03; 0,10]	bd	S

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>METAANALIZA 24 tyg.</b>	24	24	27/333 (8%)	5/163 (3%)	2,43 [0,94; 6,32]	<b>NNH = 21 [11; 203]</b>	0,68	S
<b>METAANALIZA 40 tyg.</b>	40	24	34/333 (10%)	10/163 (6%)	1,56 [0,78; 3,11]	RD = 0,04 [-0,02; 0,09]	0,84	S
<b>Biegunka</b>								
<b>GLACIAL</b>	24	24	9/252 (4%)	5/83 (6%)	0,59 [0,20; 1,72]	RD = -0,02 [-0,08; 0,03]	bd	S
<b>ASTERIA II</b>	28	12	3/79 (4%)	4/79 (5%)	0,75 [0,17; 3,24]	RD = -0,01 [-0,08; 0,05]	bd	S
<b>GLACIAL</b>	40	24	13/252 (5%)	5/83 (6%)	0,86 [0,31; 2,33]	RD = -0,01 [-0,07; 0,05]	bd	S
<b>Ból brzucha</b>								
<b>GLACIAL</b>	24	24	8/252 (3%)	2/83 (2%)	1,32 [0,29; 6,08]	RD = 0,01 [-0,03; 0,05]	bd	S
<b>Ból gardła</b>								
<b>ASTERIA I</b>	24	24	0/81 (0%)	4/80 (5%)	0,11 [0,01; 2,01]	RD = -0,05 [-0,10; 0,003]	bd	S
<b>GLACIAL</b>	24	24	6/252 (2%)	3/83 (4%)	0,66 [0,17; 2,58]	RD = -0,01 [-0,06; 0,03]	bd	S
<b>ASTERIA I</b>	40	24	0/81 (0%)	4/80 (5%)	0,11 [0,01; 2,01]	RD = -0,05 [-0,10; 0,003]	bd	S
<b>GLACIAL</b>	40	24	11/252 (4%)	7/83 (8%)	0,52 [0,21; 1,29]	RD = -0,04 [-0,11; 0,02]	bd	S
<b>METAANALIZA 24 tyg.</b>	24	24	6/333 (2%)	7/163 (4%)	0,38 [0,12; 1,25]	RD = -0,03 [-0,06; 0,01]	0,25	S
<b>METAANALIZA 40 tyg.</b>	40	24	11/333 (3%)	11/163 (7%)	<b>0,39 [0,17; 0,94]</b>	RD = -0,04 [-0,09; 0,0003]	0,30	S
<b>Ból kończyn</b>								
<b>ASTERIA I</b>	24	24	0/81 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
<b>Ból pleców</b>								
<b>GLACIAL</b>	24	24	2/252 (<1%)	3/83 (4%)	0,22 [0,04; 1,29]	RD = -0,03 [-0,07; 0,01]	bd	S
<b>Ból stawów</b>								
<b>ASTERIA I</b>	24	24	3/81 (4%)	0/80 (0%)	6,91 [0,36; 131,75]	RD = 0,04 [-0,01; 0,08]	bd	S
<b>ASTERIA II</b>	28	12	4/79 (5%)	4/79 (5%)	1,00 [0,26; 3,86]	RD = 0,00 [-0,07; 0,07]	bd	S
<b>ASTERIA I</b>	40	24	4/81 (5%)	0/80 (0%)	8,89 [0,49; 162,47]	RD = 0,05 [-0,003; 0,10]	bd	S
<b>Bóle menstruacyjne</b>								
<b>MYSTIQUE</b>	4	4	2/25 (8%)	1/21 (5%)	1,68 [0,16; 17,25]	RD = 0,03 [-0,11; 0,17]	bd	S
<b>Choroba posurowicza</b>								
<b>MYSTIQUE</b>	16	4	0/25 (0%)	0/21 (0%)	x	x	bd	x

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>Choroby związane z układem krzepnięcia</b>								
MYSTIQUE	16	4	0/25 (0%)	0/21 (0%)	x	x	bd	x
<b>Gorączka</b>								
ASTERIA I	24	24	0/81 (0%)	1/80 (1%)	0,33 [0,01; 7,96]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S
<b>Grypa</b>								
ASTERIA II	28	12	2/79 (3%)	4/79 (5%)	0,50 [0,09, 2,70]	RD = -0,03 [-0,09, 0,03]	bd	S
<b>Infekcja pasożytnicza</b>								
MYSTIQUE	16	4	0/25 (0%)	0/21 (0%)	x	x	bd	x
<b>Kaszel</b>								
ASTERIA I	24	24	0/81 (0%)	2/80 (3%)	0,20 [0,01; 4,05]	RD = -0,03 [-0,07; 0,02]	bd	S
GLACIAL	24	24	10/252 (4%)	3/83 (4%)	1,10 [0,31; 3,89]	RD = 0,004 [-0,04; 0,05]	bd	S
ASTERIA II	28	12	2/79 (3%)	3/79 (4%)	0,67 [0,11; 3,88]	RD = -0,01 [-0,07; 0,04]	bd	S
ASTERIA I	40	24	0/81 (0%)	3/80 (4%)	0,14 [0,01; 2,69]	RD = -0,04 [-0,08; 0,01]	bd	S
METAANALIZA 24 tyg.	24	24	10/333 (3%)	5/183 (3%)	0,78 [0,26; 2,35]	RD = -0,01 [-0,04; 0,03]	0,30	S
<b>Krwawienie z nosa</b>								
ASTERIA II	28	24	0/79 (0%)	3/79 (4%)	0,14 [0,01; 2,72]	RD = -0,04 [-0,09; 0,01]	bd	S
<b>Małopłytkowość</b>								
MYSTIQUE	16	4	0/25 (0%)	0/21 (0%)	x	x	bd	x
<b>Migrena</b>								
ASTERIA I	24	12	0/81 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
GLACIAL	24	24	4/252 (2%)	3/83 (4%)	0,44 [0,10; 1,92]	RD = -0,02 [-0,06; 0,02]	bd	S
<b>Nadciśnienie</b>								
ASTERIA II	28	12	3/79 (4%)	2/79 (3%)	1,50 [0,26; 8,73]	RD = 0,01 [-0,04; 0,07]	bd	S
<b>Nadwrażliwość</b>								
MYSTIQUE	16	4	0/25 (0%)	0/21 (0%)	x	x	bd	x
<b>Nudności</b>								
GLACIAL	24	24	10/252 (4%)	5/83 (6%)	0,66 [0,23; 1,87]	RD = -0,02 [-0,08; 0,04]	bd	S

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
GLACIAL	40	24	15/252 (6%)	5/83 (6%)	0,99 [0,37; 2,64]	RD = -0,001 [-0,06; 0,06]	bd	S
<b>Nowotwór</b>								
ASTERIA I	24	24	0/81 (0%)	1/80 (1%)	0,33 [0,01; 7,96]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S
MYSTIQUE	16	4	0/25 (0%)	0/21 (0%)	x	x	bd	x
GLACIAL	40	24	0/252 (0%)	0/83 (0%)	x	x	bd	x
<b>Obecność przeciwciał anty-OMA</b>								
GLACIAL	40	24	0/252 (0%)	0/83 (0%)	x	x	bd	x
<b>Obrzęk naczynioruchowy</b>								
ASTERIA I	24	24	3/81 (4%)	3/80 (4%)	0,988 [0,21; 4,75]	RD = -0,0005 [-0,06; 0,06]	bd	S
ASTERIA II	28	12	1/79 (1%)	1/79 (1%)	1,00 [0,06; 15,71]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	bd	S
<b>Obrzęk obwodowy</b>								
ASTERIA II	28	12	1/79 (1%)	1/79 (1%)	1,00 [0,06; 15,71]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	bd	S
<b>Pokrzywka</b>								
ASTERIA I	24	24	2/81 (2%)	6/80 (8%)	0,33 [0,07; 1,58]	RD = -0,05 [-0,12; 0,02]	bd	S
ASTERIA II	28	12	1/79 (1%)	2/79 (3%)	0,50 [0,05; 5,40]	RD = -0,01 [-0,06; 0,03]	bd	S
ASTERIA I	40	24	5/81 (6%)	8/80 (10%)	0,62 [0,21; 1,81]	RD = -0,04 [-0,12; 0,05]	bd	S
GLACIAL	40	24	14/252 (6%)	3/83 (4%)	1,54 [0,45; 5,22]	RD = 0,02 [-0,03; 0,07]	bd	S
<b>METAANALIZA 40 tyg.</b>	40	24	19/333 (6%)	11/163 (7%)	0,95 [0,43; 2,08]	RD = -0,003 [-0,05; 0,04]	0,89	S
<b>Pokrzywka idiopatyczna</b>								
ASTERIA I	24	24	1/81 (1%)	2/80 (3%)	0,49 [0,05; 5,34]	RD -0,01 [-0,05; 0,03]	bd	S
GLACIAL	24	24	7/252 (3%)	6/83 (7%)	0,38 [0,13; 1,11]	RD = -0,04 [-0,10; 0,01]	bd	S
ASTERIA II <sup>b</sup>	28	12	4/79 (5%)	2/79 (3%)	2,00 [0,38; 10,61]	RD = 0,03 [-0,03; 0,08]	bd	S
ASTERIA II <sup>c</sup>	28	12	4/79 (5%)	3/79 (4%)	1,33 [0,31; 5,76]	RD = 0,01 [-0,05; 0,08]	bd	S
ASTERIA I	40	24	11/81 (14%)	4/80 (5%)	2,72 [0,90; 8,17]	RD = 0,09 [-0,003; 0,17]	bd	S
GLACIAL	40	24	37/252 (15%)	10/83 (12%)	1,22 [0,63; 2,34]	RD = 0,03 [-0,06; 0,11]	bd	S
<b>METAANALIZA 24 tyg.</b>	24	24	8/333 (2%)	8/163 (5%)	0,40 [0,15; 1,07]	RD = -0,03 [-0,07; 0,01]	0,85	S
<b>METAANALIZA 40 tyg.</b>	40	24	48/333 (14%)	14/163 (9%)	1,53 [0,88; 2,67]	RD = 0,05 [-0,01; 0,11]	0,22	S

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>Przezwyciężenie zatok</b>								
GLACIAL	24	24	3/252 (1%)	4/83 (5%)	0,25 [0,06; 1,08]	RD = -0,04 [-0,08; 0,01]	x	S
GLACIAL	40	24	3/252 (1%)	5/83 (6%)	0,20 [0,05; 0,81]	RD = -0,05 [-0,10; 0,005]	x	S
<b>Reakcja alergiczna w miejscu podania</b>								
MYSTIQUE	16	4	0/25 (0%)	0/21 (0%)	x	x	bd	x
<b>Skręcenie więzadła (ang. ligament pain)</b>								
GLACIAL	24	24	4/252 (2%)	3/83 (4%)	0,44 [0,10; 1,92]	RD = -0,02 [-0,06; 0,02]	bd	S
<b>Urazy, zatrucia i komplikacje związane z zabiegami (ogółem)</b>								
GLACIAL	24	24	20/252 (8%)	7/83 (8%)	0,94 [0,41; 2,15]	RD = -0,005 [-0,07; 0,06]	bd	S
<b>Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych</b>								
ASTERIA II	28	12	1/79 (1%)	1/79 (1%)	1,00 [0,06; 15,71]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	bd	S
<b>Wstrząs anafilaktyczny (włączając SAE)</b>								
MYSTIQUE	16	4	0/25 (0%)	0/21 (0%)	x	x	bd	x
ASTERIA I	24	24	0/81 (0%)	0/81 (0%)	x	x	bd	S
ASTERIA II	28	24	0/79 (0%)	0/79 (0%)	x	x	bd	x
ASTERIA I	40	24	1/81 (0%) <sup>b</sup>	0/81 (0%)	2,96 [0,12; 71,68]	RD = 0,01 [-0,02; 0,05]	bd	S
GLACIAL	40	24	0/252 (0%)	0/83 (0%)	x	x	bd	x
<b>METAANALIZA 40 tyg.</b>	40	24	1/333 (<1%) <sup>b</sup>	0/163 (0%)	1,39 [0,16; 12,42]	RD = 0,005 [-0,01; 0,02]	0,39	S
<b>Wystąpienie syndromu Churg-Straussa</b>								
MYSTIQUE	16	4	0/25 (0%)	0/21 (0%)	x	x	bd	x
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe (ogółem)</b>								
ASTERIA I	24	24	9/81 (11%)	2/80 (3%)	<b>4,44 [0,99; 19,93]</b>	<b>NNH = 11 [6; 104]</b>	bd	S
GLACIAL	24	24	24/252 (10%)	6/83 (7%)	1,32 [0,56; 3,11]	RD = 0,02 [-0,04; 0,09]	bd	S
ASTERIA II	28	12	9/79 (11%)	9/79 (11%)	1,00 [0,42; 2,39]	RD = 0,00 [-0,10; 0,10]	bd	S
<b>METAANALIZA 24 tyg.</b>	24	24	33/333 (10%)	8/163 (5%)	1,89 [0,92; 3,88]	RD = 0,05 [-0,003; 0,10]	0,17	S
<b>Zaburzenia naczyniowe ogółem</b>								
ASTERIA II	28	12	3/79 (4%)	2/79 (3%)	1,50 [0,26; 8,73]	RD = 0,01 [-0,04; 0,07]	bd	S

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (ogółem)</b>								
ASTERIA I	24	24	7/81 (9%)	2/80 (3%)	3,46 [0,74; 16,14]	RD = 0,06 [-0,01; 0,13]	bd	S
GLACIAL	24	24	30/252 (12%)	8/83 (10%)	1,24 [0,59; 2,59]	RD = 0,02 [-0,05; 0,10]	bd	S
ASTERIA II	28	12	6/79 (8%)	6/79 (8%)	1,00 [0,34; 2,97]	RD = 0,00 [-0,08; 0,08]	bd	S
<b>METAANALIZA 24 tyg.</b>	24	24	37/333 (11%)	10/163 (6%)	1,55 [0,81; 2,99]	RD = 0,04 [-0,02; 0,09]	0,24	S
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>								
ASTERIA I	24	24	9/81 (11%)	13/80 (16%)	0,68 [0,31; 1,51]	RD = -0,05 [-0,16; 0,05]	bd	S
GLACIAL	24	24	42/252 (17%)	12/83 (14%)	1,15 [0,64; 2,08]	RD = 0,02 [-0,07; 0,11]	bd	S
ASTERIA II	28	12	14/79 (18%)	7/79 (9%)	2,00 [0,85; 4,69]	RD = 0,09 [-0,02; 0,19]	bd	S
<b>METAANALIZA 24 tyg.</b>	24	24	51/333 (15%)	25/163 (15%)	0,96 [0,60; 1,53]	RD = -0,01 [-0,07; 0,06]	0,30	S
<b>Zaburzenia układu nerwowego ogółem</b>								
ASTERIA I	24	24	8/81 (10%)	4/80 (5%)	1,98 [0,62; 6,30]	RD = 0,05 [-0,03; 0,13]	bd	S
GLACIAL	24	24	39/252 (15%)	10/83 (12%)	1,28 [0,67; 2,46]	RD = 0,03 [-0,05; 0,12]	bd	S
ASTERIA II	28	12	8/79 (10%)	8/79 (10%)	1,00 [0,39; 2,53]	RD = 0,00 [-0,09; 0,09]	bd	S
<b>METAANALIZA 24 tyg.</b>	24	24	47/333 (14%)	14/163 (9%)	1,43 [0,81; 2,51]	RD = 0,04 [-0,02; 0,10]	0,53	S
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ogółem)</b>								
ASTERIA I	24	24	4/81 (5%)	10/80 (13%)	0,40 [0,13; 1,21]	RD = -0,08 [-0,16; 0,01]	bd	S
GLACIAL	24	24	35/252 (14%)	9/83 (11%)	1,28 [0,64; 2,55]	RD = 0,03 [-0,05; 0,11]	bd	S
ASTERIA II	28	12	7/79 (9%)	8/79 (10%)	0,88 [0,33; 2,30]	RD = -0,01 [-0,10; 0,08]	bd	S
<b>METAANALIZA 24 tyg.</b>	24	24	39/333 (12%)	19/163 (12%)	0,77 [0,25; 2,43] <sup>R</sup>	RD = -0,02 [-0,13; 0,08] <sup>R</sup>	0,08	S
<b>Zaburzenia żołądka i jelit (ogółem)</b>								
GLACIAL	24	24	40/252 (16%)	12/83 (14%)	1,10 [0,61; 1,99]	RD = 0,01 [-0,07; 0,10]	bd	S
ASTERIA II	28	12	9/79 (11%)	12/79 (15%)	0,75 [0,33; 1,68]	RD = -0,04 [-0,14; 0,07]	bd	S
<b>Infekcje i zakażenia (ogółem)</b>								
ASTERIA I	24	24	16/81 (20%)	22/80 (28%)	0,72 [0,41; 1,26]	RD = -0,08 [-0,21; 0,05]	bd	S
GLACIAL	24	24	93/252 (37%)	25/83 (30%)	1,23 [0,85; 1,77]	RD = 0,07 [-0,05; 0,18]	bd	S
ASTERIA II	28	12	28/79 (35%)	30/79 (38%)	0,93 [0,62; 1,41]	RD = -0,03 [-0,18; 0,12]	bd	S

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>METAANALIZA 24 tyg.</b>	24	24	109/333 (33%)	47/163 (29%)	1,04 [0,76; 1,41]	RD = 0,01 [-0,08; 0,10]	0,12	S
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>								
<b>MYSTIQUE</b>	4	4	3/25 (12%)	0/21 (0%)	5,92 [0,32; 108,54]	RD = 0,12 [-0,03; 0,27]	bd	S
<b>ASTERIA I</b>	24	24	1/81 (1%)	3/80 (4%)	0,33 [0,03; 3,10]	RD = -0,03 [-0,07; 0,02]	bd	S
<b>GLACIAL</b>	24	24	18/252 (7%)	2/83 (2%)	<b>2,96 [0,70; 12,51]</b>	<b>NNH = 21 [10; 661]</b>	bd	S
<b>ASTERIA II<sup>b</sup></b>	28	12	5/79 (6%)	7/79 (9%)	0,71 [0,24; 2,16]	RD = -0,03 [-0,11; 0,06]	bd	S
<b>ASTERIA II<sup>c</sup></b>	28	12	6/79 (8%)	7/79 (9%)	0,86 [0,30; 2,44]	RD = -0,01 [-0,10; 0,07]	bd	S
<b>ASTERIA I</b>	40	24	4/81 (5%)	3/80 (4%)	1,32 [0,30; 5,70]	RD = 0,01 [-0,05; 0,07]	bd	S
<b>GLACIAL</b>	40	24	29/252 (12%)	4/83 (5%)	2,39 [0,86; 6,59]	<b>NNH = 14 [7; 159]</b>	bd	S
<b>METAANALIZA 24 tyg.</b>	24	24	19/333 (6%)	5/163 (3%)	1,64 [0,55; 4,88]	<b>RD = 0,02 [-0,01; 0,05]</b>	0,11	S
<b>METAANALIZA 40 tyg.</b>	40	24	33/333 (10%)	7/163 (4%)	2,03 [0,88; 4,67]	<b>NNH = 22 [11; 1025]</b>	0,10	S
<b>Zakażenia grzybicze</b>								
<b>ASTERIA I</b>	24	24	0/81 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
<b>Zakażenie układu moczowego</b>								
<b>ASTERIA I</b>	24	24	1/81 (1%)	2/80 (3%)	0,49 [0,05; 5,34]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]	bd	S
<b>ASTERIA II</b>	28	12	0/79 (0%)	1/79 (1%)	0,33 [0,01; 8,06]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S
<b>ASTERIA I</b>	40	24	2/81 (2%)	3/80 (4%)	0,66 [0,11; 3,84]	RD = -0,01 [-0,07; 0,04]	bd	S
<b>GLACIAL</b>	40	24	15/252 (6%)	1/83 (1%)	<b>4,94 [0,66; 36,84]</b>	<b>NNH = 21 [11; 99]</b>	bd	S
<b>METAANALIZA 40 tyg.</b>	40	40	17/333 (5%)	4/163 (2%)	2,08 [0,61; 7,08]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]	0,13	S
<b>Zapalenie jamy gardłowo-nosowej</b>								
<b>MYSTIQUE</b>	4	4	0/25 (0%)	1/21 (5%)	0,28 [0,01; 6,58]	RD = -0,05 [-0,17; 0,08]	bd	S
<b>ASTERIA I</b>	24	24	9/81 (11%)	10/80 (13%)	0,89 [0,38; 2,07]	RD = -0,01 [-0,11; 0,09]	bd	S
<b>GLACIAL</b>	24	24	22/252 (9%)	7/83 (8%)	1,04 [0,46; 2,34]	RD = 0,00 [-0,07; 0,07]	bd	S
<b>ASTERIA II<sup>b</sup></b>	28	12	10/79 (13%)	13/79 (16%)	0,77 [0,36; 1,65]	RD = -0,04 [-0,15; 0,07]	bd	S
<b>ASTERIA II<sup>c</sup></b>	28	12	12/79 (15%)	15/79 (19%)	0,80 [0,40; 1,60]	RD = -0,04 [-0,16; 0,08]	bd	S
<b>ASTERIA I</b>	40	24	10/81 (12%)	17/80 (21%)	0,58 [0,28; 1,19]	RD = -0,09 [-0,20; 0,03]	bd	S
<b>GLACIAL</b>	40	24	30/252 (12%)	8/83 (10%)	1,24 [0,59; 2,59]	RD = 0,02 [-0,05; 0,10]	bd	S

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>METAANALIZA 24 tyg.</b>	24	24	31/333 (9%)	17/163 (10%)	0,96 [0,54; 1,73]	RD = -0,004 [-0,06; 0,05]	0,80	S
<b>METAANALIZA 40 tyg.</b>	40	40	40/333 (12%)	25/163 (15%)	0,85 [0,51; 1,41]	RD = -0,02 [-0,09; 0,04]	0,15	S
<b>Zapalenie oskrzeli</b>								
<b>ASTERIA I</b>	24	24	1/81 (1%)	5/80 (6%)	0,20 [0,02; 1,65]	RD = -0,05 [-0,11; 0,01]	bd	S
<b>ASTERIA II<sup>b</sup></b>	28	12	2/79 (3%)	2/79 (3%)	1,00 [0,14; 6,92]	RD = 0,00 [-0,05; 0,05]	bd	S
<b>ASTERIA II<sup>c</sup></b>	28	12	3/79 (4%)	2/79 (3%)	1,50 [0,26; 8,73]	RD = 0,01 [-0,04; 0,07]	bd	S
<b>ASTERIA I</b>	40	24	2/81 (2%)	6/80 (8%)	0,33 [0,07; 1,58]	RD = -0,05 [-0,12; 0,02]	bd	S
<b>Zapalenie zatok</b>								
<b>ASTERIA I</b>	24	24	3/81 (4%)	4/80 (5%)	0,74 [0,17; 3,20]	RD = -0,01 [-0,08; 0,05]	bd	S
<b>GLACIAL</b>	24	24	19/252 (8%)	5/83 (6%)	1,25 [0,48; 3,25]	RD = 0,02 [-0,05; 0,08]	bd	S
<b>ASTERIA II</b>	28	12	6/79 (8%)	2/79 (3%)	3,00 [0,62; 14,41]	RD = 0,05 [-0,02; 0,12]	bd	S
<b>ASTERIA I</b>	40	24	5/81 (6%)	5/80 (6%)	0,99 [0,30; 3,28]	RD = -0,001 [-0,08; 0,07]	bd	S
<b>GLACIAL</b>	40	24	31/252 (12%)	9/83 (11%)	1,13 [0,56; 2,28]	RD = 0,01 [-0,06; 0,09]	bd	S
<b>METAANALIZA 24 tyg.</b>	24	24	22/333 (6%)	9/163 (6%)	1,07 [0,49; 2,37]	RD = 0,004 [-0,04; 0,05]	0,87	S
<b>METAANALIZA 40 tyg.</b>	40	24	36/333 (11%)	14/163 (9%)	1,09 [0,60; 2,00]	RD = 0,01 [-0,05; 0,06]	0,85	S
<b>Zmęczenie</b>								
<b>GLACIAL</b>	24	24	8/252 (3%)	3/83 (4%)	0,88 [0,24; 3,23]	RD = -0,004 [-0,05; 0,04]	bd	S
<b>SAE ogółem</b>								
<b>MYSTIQUE</b>	4	4	0/25 (0%)	0/21 (0%)	x	x	bd	x
<b>MYSTIQUE</b>	16	4	1/25 (0%)	0/21 (0%)	2,54 [0,11; 59,23]	RD = 0,04 [-0,07; 0,15]	bd	S
<b>ASTERIA I</b>	24	24	0/81 (0%)	4/80 (5%)	0,11 [0,01; 2,01]	RD = -0,05 [-0,10; 0,003]	bd	S
<b>GLACIAL</b>	24	24	7/252 (3%)	3/83 (4%)	0,77 [0,20; 2,90]	RD = -0,01 [-0,05; 0,04]	bd	S
<b>ASTERIA II</b>	28	12	5/79 (6%)	2/79 (3%)	2,50 [0,50; 12,51]	RD = 0,04 [-0,03; 0,10]	bd	S
<b>ASTERIA I</b>	40	24	2/81 (2%)	5/80 (6%)	0,40 [0,08; 1,98]	RD = -0,04 [-0,10; 0,03]	bd	S
<b>GLACIAL</b>	40	24	18/252 (7%)	5/83 (6%)	1,19 [0,45; 3,09]	RD = 0,01 [-0,05; 0,07]	bd	S
<b>METAANALIZA 24 tyg.</b>	24	24	7/333 (2%)	7/163 (4%)	0,44 [0,14; 1,37]	RD = -0,02 [-0,06; 0,01]	0,21	S
<b>METAANALIZA 40 tyg.</b>	40	40	20/333 (6%)	10/163 (6%)	0,87 [0,39; 1,93]	RD = -0,01 [-0,05; 0,04]	0,25	S



Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>SAE uznane za związane z leczeniem</b>								
MYSTIQUE	16	4	0/23 (0%)	0/21 (0%)	x	x	bd	x
ASTERIA I	24	24	0/81 (0%)	0/81 (0%)	x	x	bd	x
GLACIAL	40	24	0/252 (0%)	0/252 (0%)	x	x	bd	x
<b>Ból w klatce piersiowej (SAE)</b>								
MYSTIQUE	12	4	1/25 (4%)	0/21 (0%)	2,54 [0,11; 59,23]	RD = 0,04 [-0,07; 0,15]	bd	S
<b>Ból kończyn (SAE)</b>								
ASTERIA I	24	24	0/81 (0%)	0/81 (0%)	x	x	bd	x
ASTERIA I	40	24	0/81 (0%)	0/81 (1%)	x	x	bd	x
<b>Cukrzyca typu 2 (SAE)</b>								
ASTERIA I	24	24	0/81 (0%)	1/80 (1%)	0,33 [0,01; 7,96]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S
<b>Czerniak (SAE)</b>								
ASTERIA II	28	12	1/79 (1%)	0/79 (0%)	3,00 [0,12; 72,54]	RD = 0,01 [-0,02; 0,05]	bd	S
<b>Choroba refluksowa przełyku (SAE)</b>								
ASTERIA I	24	24	0/81 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
ASTERIA I	40	24	0/81 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
<b>Depresja (SAE)</b>								
GLACIAL	40	24	1/252 (<1%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,00 [-0,02; 0,02]	bd	S
<b>Dysplazja szyjki macicy (SAE)</b>								
ASTERIA I	24	24	0/81 (0%)	1/80 (1%)	0,33 [0,01; 7,96]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S
ASTERIA I	40	24	0/81 (0%)	1/80 (1%)	RR = 0,33 [0,01; 7,96]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S
<b>Hemoroidy/żylaki odbytnicy (SAE)</b>								
ASTERIA II	28	12	0/79 (0%)	1/79 (1%)	0,33 [0,01; 8,06]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S
<b>Hiperglikemie (SAE)</b>								
GLACIAL	24	24	0/252 (0%)	1/83 (1%)	0,11 [0,00; 2,69]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]	bd	S
GLACIAL	40	24	0/252 (0%)	1/83 (1%)	0,11 [0,00; 2,69]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]	bd	S
<b>Infekcja wirusowa (SAE)</b>								

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
GLACIAL	40	24	1/252 (<1%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
<b>Kamica żółciowa (SAE)</b>								
GLACIAL	40	24	1/252 (0%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
<b>Kamica nerkowa (SAE)</b>								
ASTERIA II	28	12	1/79 (1%)	0/79 (0%)	3,00 [0,12; 72,54]	RD = 0,01 [-0,02; 0,05]	bd	S
<b>Wirusowe zapalenie żołądka i jelit</b>								
GLACIAL	24	24	1/252 (0%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
<b>Melanoma <i>in situ</i> (SAE)</b>								
ASTERIA II	28	12	1/79 (1%)	0/79 (0%)	3,00 [0,12; 72,54]	RD = 0,01 [-0,02; 0,05]	bd	S
<b>Nadciśnienie (SAE)</b>								
ASTERIA I	24	24	0/81 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
ASTERIA I	40	24	0/81 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
<b>Nadwrażliwość (SAE)</b>								
GLACIAL	24	24	0/252 (0%)	1/83 (1%)	0,11 [0,005; 2,69]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]	bd	S
GLACIAL	40	24	0/252 (0%)	1/83 (1%)	0,11 [0,005; 2,69]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]	bd	S
<b>Nadżerkowe zapalenie żołądka (SAE)</b>								
GLACIAL	40	24	1/252 (<1%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
<b>Niestabilna dławica piersiowa (SAE)</b>								
ASTERIA I	24	24	0/81 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
GLACIAL	24	24	0/252 (0%)	1/83 (1%)	0,11 [0,005; 2,69]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]	bd	
ASTERIA I	40	24	0/81 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
GLACIAL	40	24	0/252 (0%)	1/83 (1%)	0,11 [0,005; 2,69]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]	bd	S
METAANALIZA 24 tyg.	24	24	0/333 (0%)	1/163 (0%)	0,27 [0,03; 2,33]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]	0,40	S
METAANALIZA 24 tyg.	40	24	0/333 (0%)	1/163 (0%)	0,27 [0,03; 2,33]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]	0,40	S
<b>Niewydolność oddechowa (SAE)</b>								
GLACIAL	24	24	0/252 (0%)	1/83 (%)	0,11 [0,005; 2,69]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]	bd	S
<b>Nieżyt żołądka i jelit (SAE)</b>								

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
GLACIAL	24	24	1/252 (0%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
<b>Zapalenie żołądka i jelit (SAE)</b>								
GLACIAL	24	24	1/252 (0%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
GLACIAL	40	24	1/252 (0%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
<b>Obrzęk naczynioruchowy (SAE)</b>								
GLACIAL	24	24	1/252 (<1%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
ASTERIA II	28	12	0/79 (0%)	0/79 (0%)	x	x	bd	x
ASTERIA I	40	24	0/81 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
GLACIAL	40	24	4/252 (2%)	1/83 (1%)	1,32 [0,15; 11,62]	RD = 0,004 [-0,02; 0,03]	bd	S
METAANALIZA 40 tyg.	40	24	4/333 (<1%)	1/163 (<1%)	1,23 [0,18; 8,25]	RD = 0,002 [-0,02; 0,02]	0,90	S
<b>Przestankowe chromanie (SAE)</b>								
GLACIAL	24	24	1/252 (<1%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
GLACIAL	40	24	1/252 (<1%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
<b>Pokrzywka (SAE)</b>								
ASTERIA I	24	24	0/81 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
ASTERIA II	28	12	0/79 (0%)	0/79 (0%)	x	x	bd	x
ASTERIA I	40	24	0/81 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
GLACIAL	40	24	2/252 (1%)	1/83 (1%)	0,66 [0,06; 7,17]	RD = -0,004 [-0,03; 0,02]	bd	S
METAANALIZA 40 tyg.	40	24	2/333 (<1%)	1/163 (<1%)	0,74 [0,10; 5,65]	RD = -0,003 [-0,02; 0,02]	0,86	S
<b>Pokrzywka idiopatyczna (SAE)</b>								
ASTERIA II	28	12	1/79 (1%)	0/79 (0%)	3,00 [0,12; 72,54]	RD = 0,01 [-0,02; 0,05]	bd	S
ASTERIA I	40	24	0/81 (0%)	1/80 (1%)	0,33 [0,01; 7,96]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S
GLACIAL	40	24	1/252 (0%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
METAANALIZA 40 tyg.	40	24	1/333 (<1%)	1/163 (<1%)	0,55 [0,06; 4,86]	RD = -0,002 [-0,02; 0,02]	0,63	S
<b>Wielokrotne przedawkowanie leków (ang. multiple drug overdose; SAE)</b>								
GLACIAL	40	24	1/252 (<1%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
<b>Przewlekła obturacyjna choroba płuc (SAE)</b>								

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
ASTERIA I	24	24	0/81 (0%)	1/80 (1%)	0,33 [0,01; 7,96]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S
ASTERIA I	40	24	0/81 (0%)	1/80 (1%)	0,33 [0,01; 7,96]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S
<b>Ropień biodrowy (SAE)</b>								
GLACIAL	24	24	1/252 (<1%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
GLACIAL	40	24	1/252 (<1%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
<b>Stolec smolisty (SAE)</b>								
ASTERIA II	28	12	1/79 (<1%)	0/79 (0%)	RR = 3,00 [0,12; 72,54]	RD = 0,01 [-0,02; 0,05]	bd	S
<b>Usunięcie migdałków (SAE)</b>								
ASTERIA II	28	12	1/79 (<1%)	0/79 (0%)	3,00 [0,12; 72,54]	RD = 0,01 [-0,02; 0,05]	bd	S
<b>Wirusowe zapalenie żołądka i jelit (SAE)</b>								
GLACIAL	40	24	1/252 (<1%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
<b>Wrzód żołądka (SAE)</b>								
GLACIAL	40	24	1/252 (<1%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
<b>Występ tarczy międzykręgowych (ang. <i>intervertebral disc protrusion</i>, SAE)</b>								
GLACIAL	40	24	1/252 (<1%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
<b>Wzrost ciśnienia krwi (SAE)</b>								
GLACIAL	40	24	1/252 (<1%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
<b>Wzrost poziomu cukru we krwi (SAE)</b>								
GLACIAL	40	24	1/252 (<1%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
<b>Wzrost poziomu cukru we krwi i wzrost ciśnienia krwi (SAE)</b>								
GLACIAL	40	24	1/252 (<1%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
<b>Aborcje sztucznie wywołane (SAE)</b>								
ASTERIA I	40	24	0/81 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
<b>Zakażenie dolnych dróg oddechowych (SAE)</b>								
GLACIAL	24	24	1/252 (<1%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
GLACIAL	40	24	1/252 (<1%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
<b>Zakażenia pozaotrzewnowe (SAE)</b>								

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
GLACIAL	24	24	1/252 (0%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
GLACIAL	40	24	1/252 (0%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
<b>Zakażenie układu moczowego (SAE)</b>								
GLACIAL	40	24	1/252 (<1%)	0/83 (0%)	1,00 [0,04; 24,22]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	bd	S
<b>Zgony</b>								
MYSTIQUE	16	4	0/25 (0%)	0/21 (0%)	x	x	bd	x
ASTERIA II	28	12	0/79 (0%)	0/79 (0%)	x	x	bd	x
ASTERIA I	40	24	0/81 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
GLACIAL	40	24	0/252 (0%)	0/83 (0%)	x	x	bd	x
<b>Zapalenie płuc (SAE)</b>								
ASTERIA II	28	12	0/79 (0%)	1/79 (1%)	RR = 0,33 [0,01; 8,06]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S
<b>Zapalenie wyrostka robaczkowego (SAE)</b>								
ASTERIA I	24	24	0/81 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
ASTERIA I	40	24	0/81 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
<b>Zespół zaburzeń oddechowych (SAE)</b>								
GLACIAL	40	24	0/252 (0%)	1/83 (1%)	RR = 0,11 [0,00; 2,69]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]	bd	S
<b>Złamanie kości promieniowej (SAE)</b>								
ASTERIA I	24	12	0/81 (0%)	1/80 (1%)	RR = 0,33 [0,01; 7,96]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S
ASTERIA I	40	24	0/81 (0%)	1/80 (1%)	RR = 0,33 [0,01; 7,96]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S

R – model losowy (DerSimonian&Laird)

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

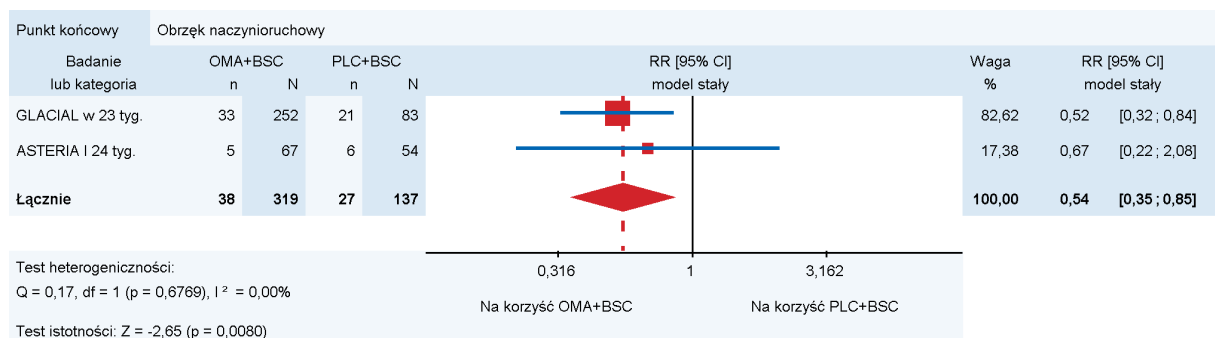
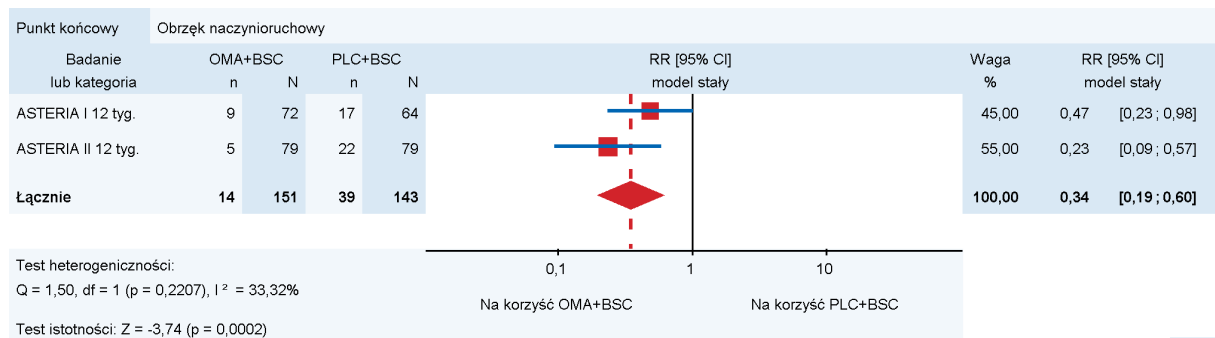
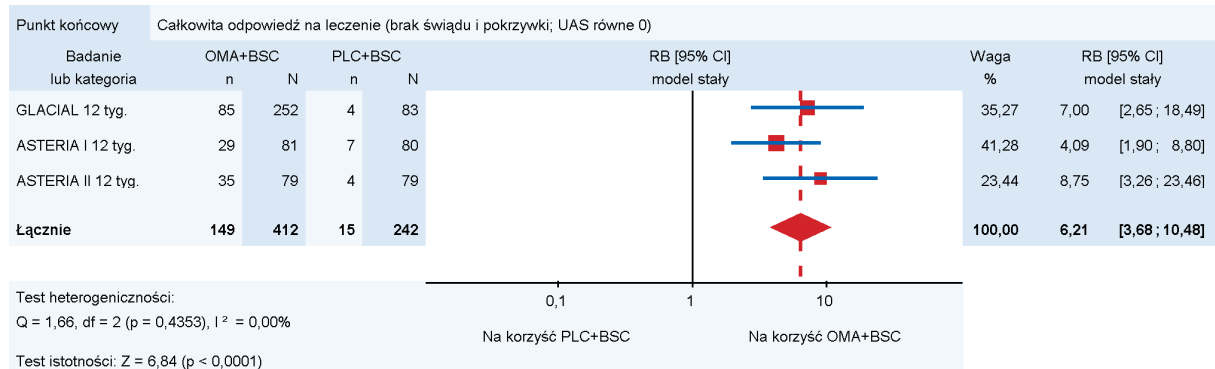
a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

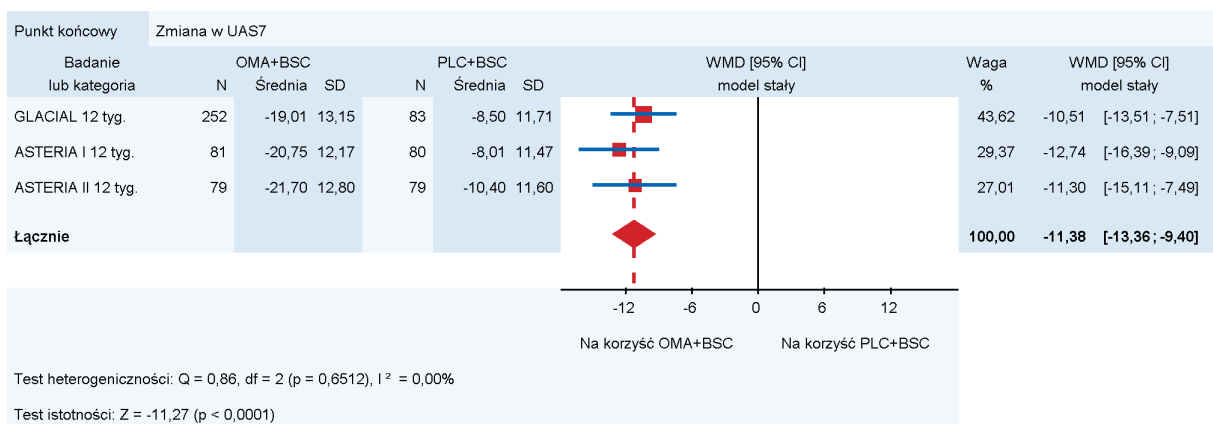
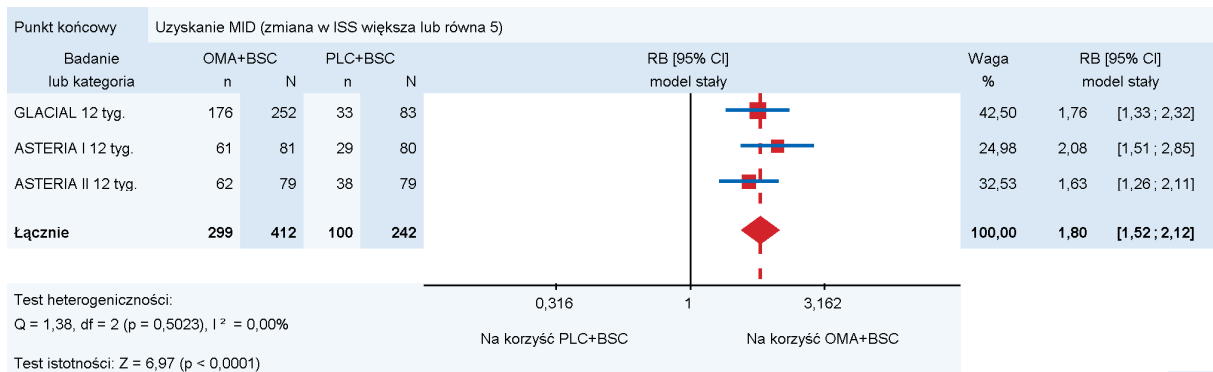
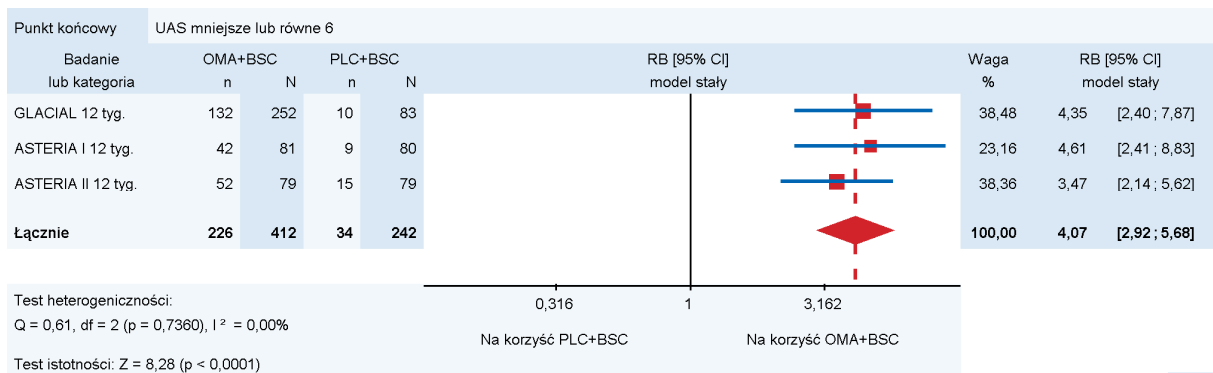
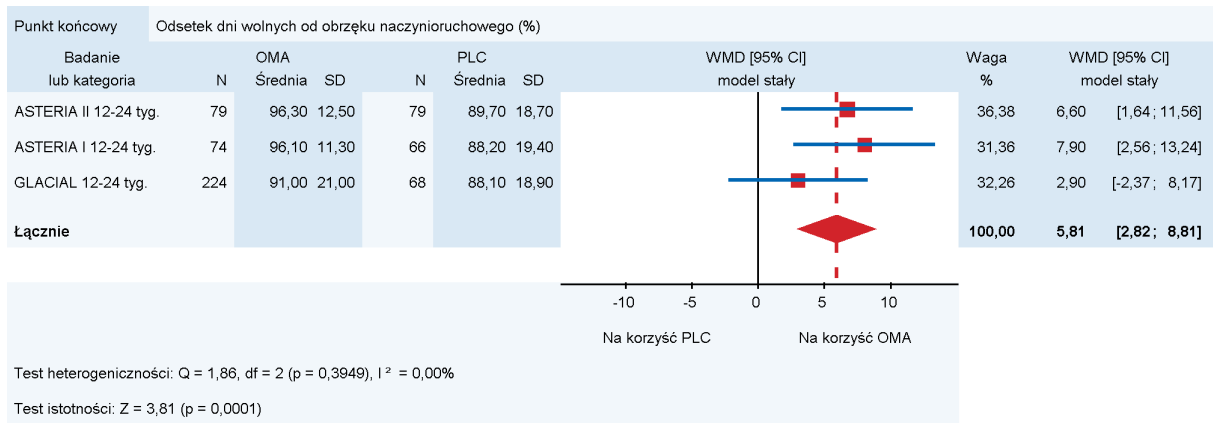
b) Uznany za indukowany stosowaniem dyprione (ang. dyprione-induced), niezwiązany ze stosowaniem OMA.

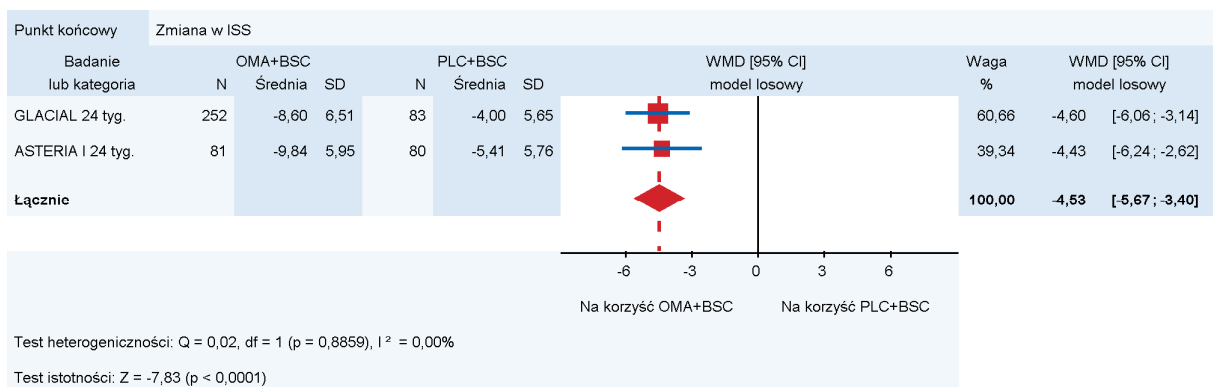
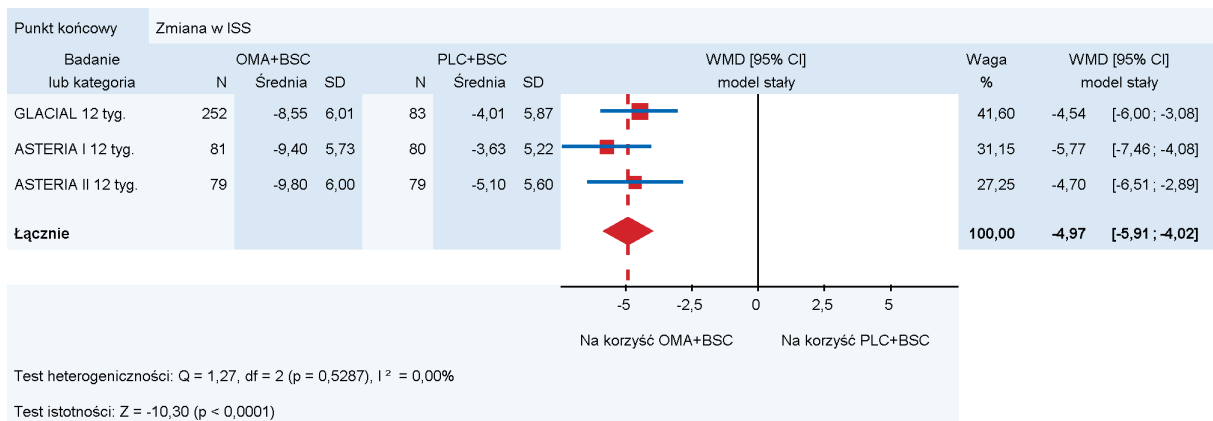
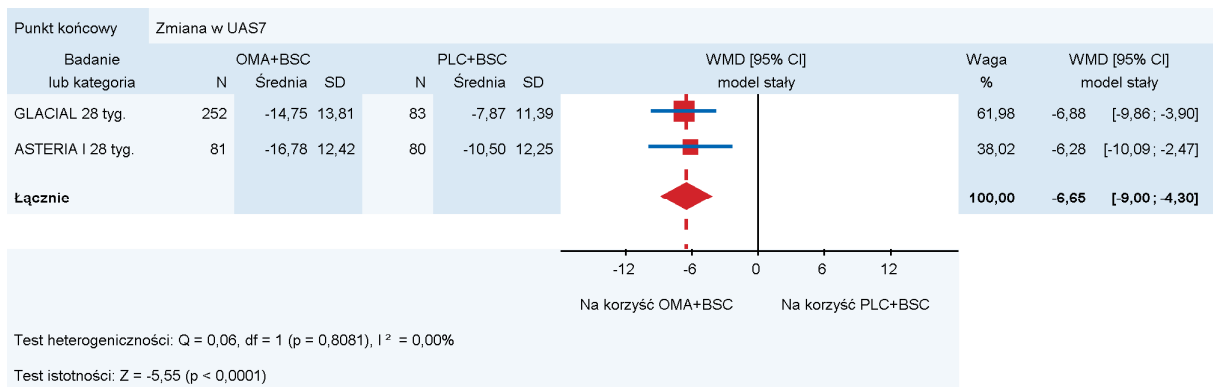
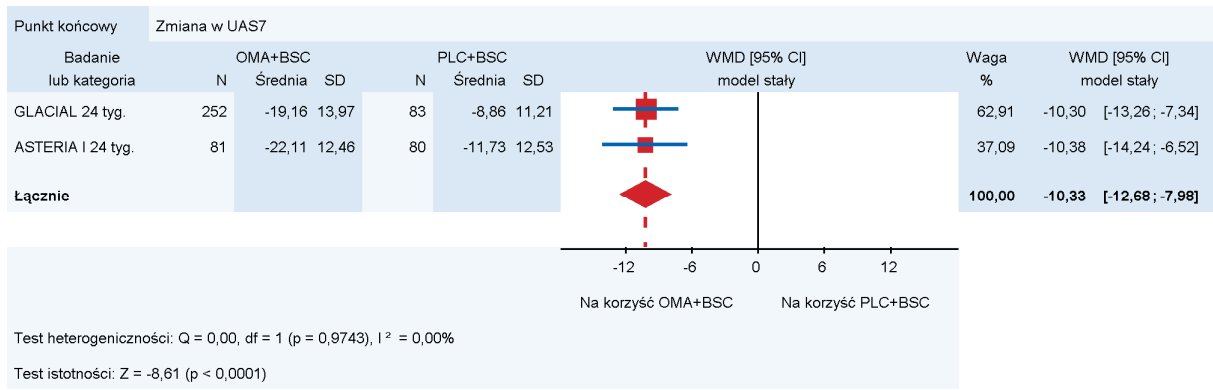
### 22.4.1.4. Wyniki metaanaliz dla dawki 300 mg OMA

Wyniki metaanaliz opisane jako OMA + BSC odpowiadają wynikom opisanym jako OMA w dokumencie głównym i Aneksie (zestawienie tabelaryczne), wyniki metaanaliz opisane jako PLC + BSC odpowiadają wynikom opisanym jako PLC w dokumencie głównym i Aneksie (zestawienie tabelaryczne).

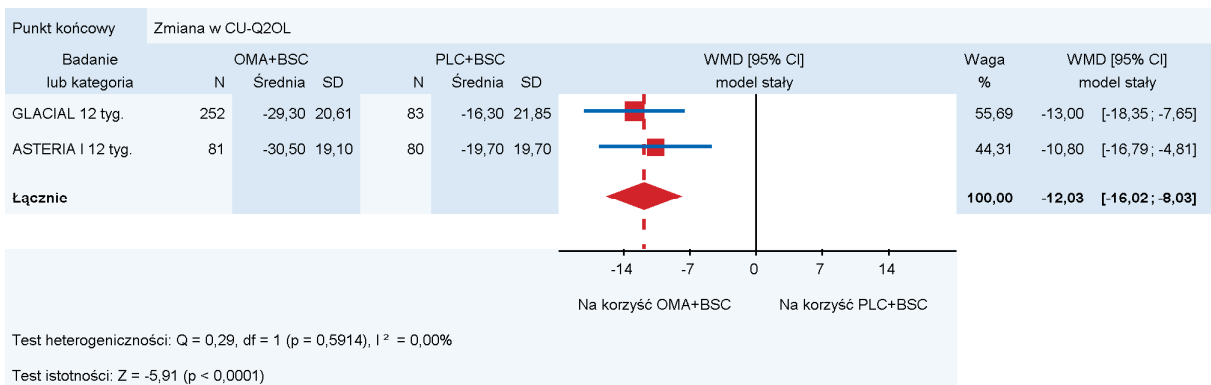
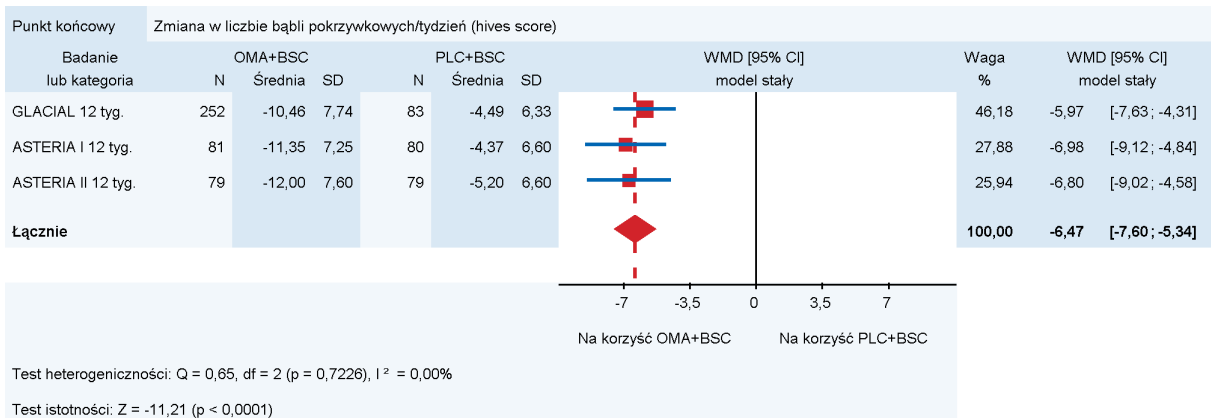
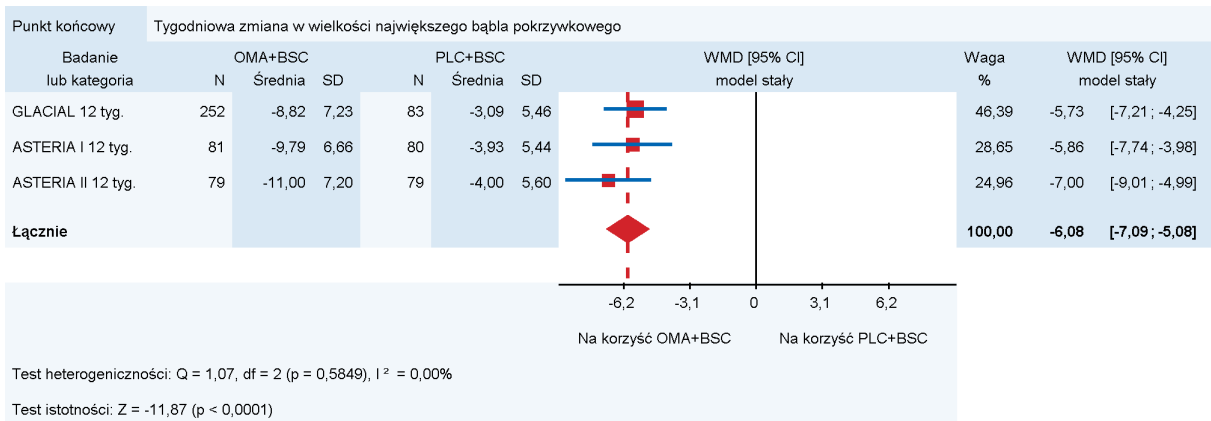
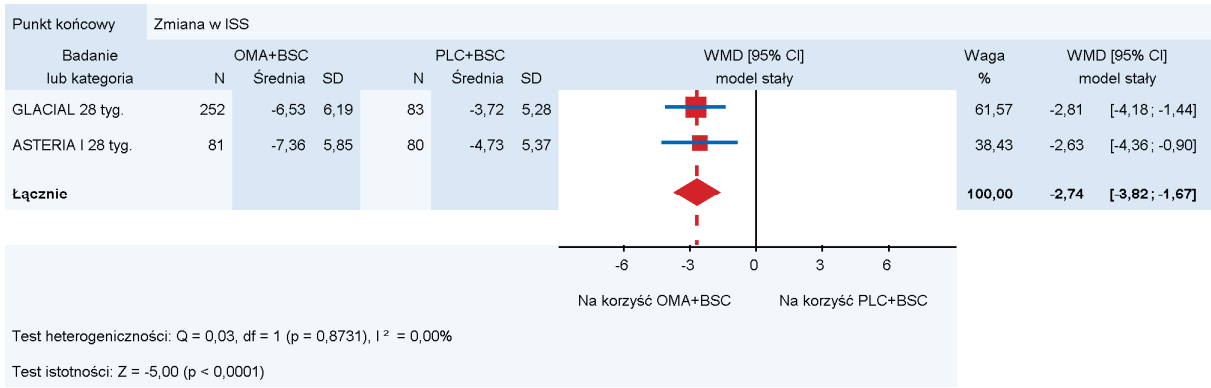
#### 22.4.1.4.1. Skuteczność

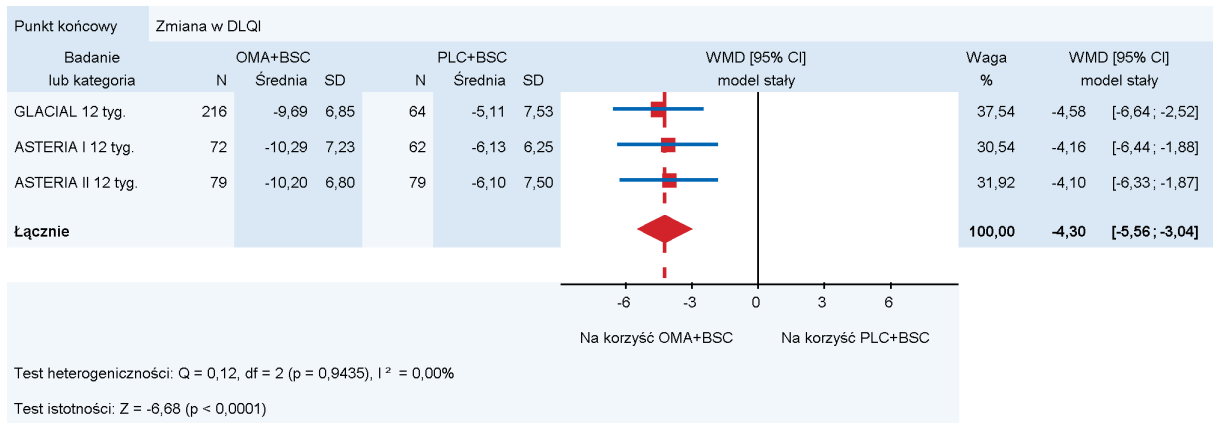




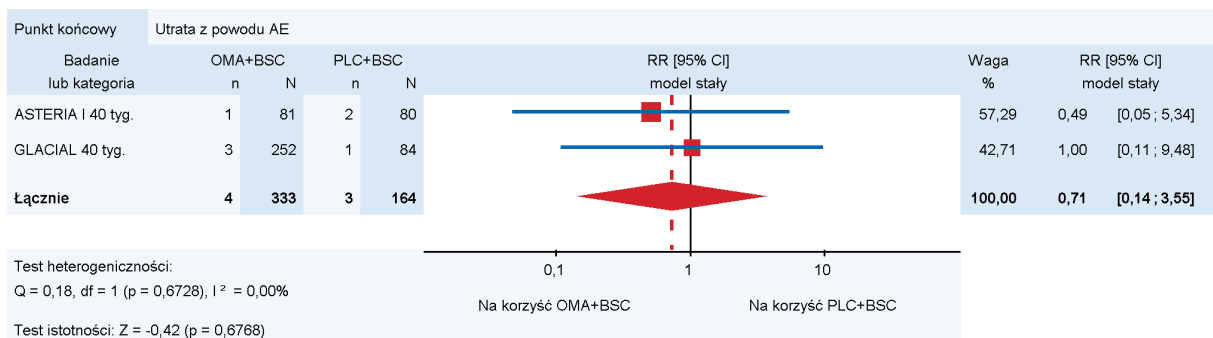
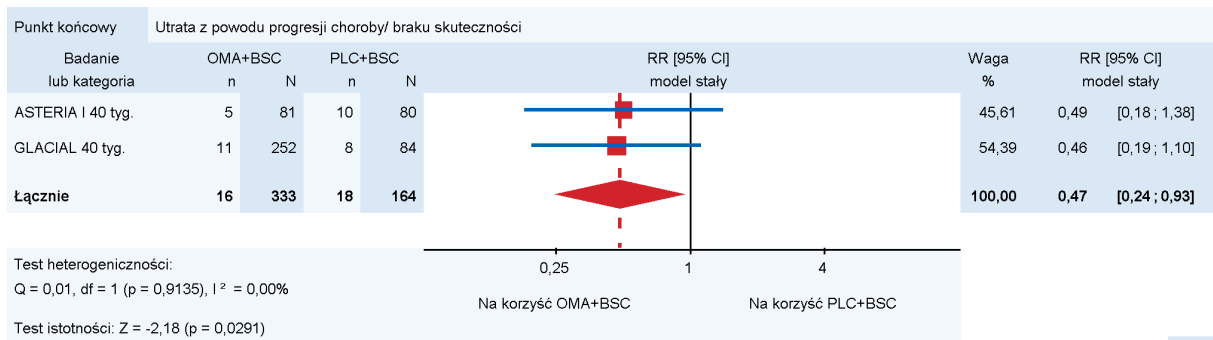
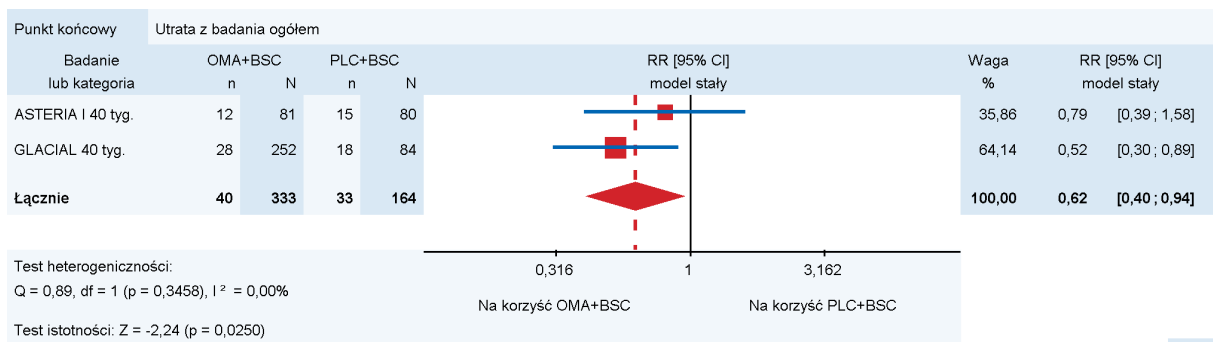




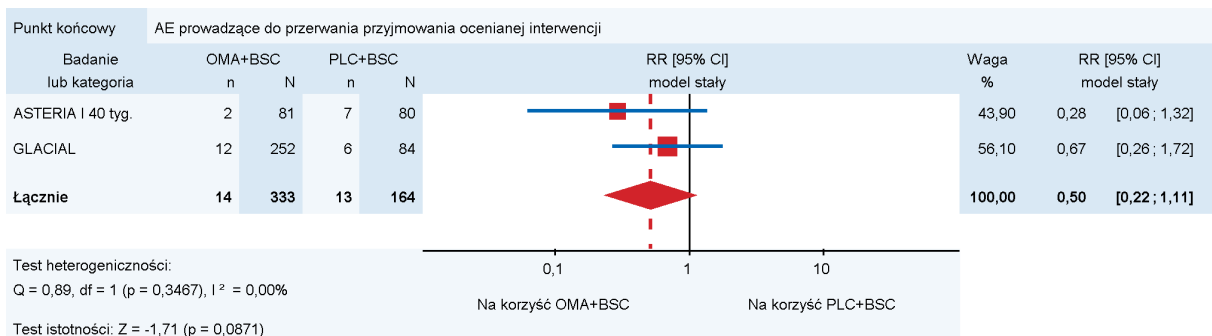
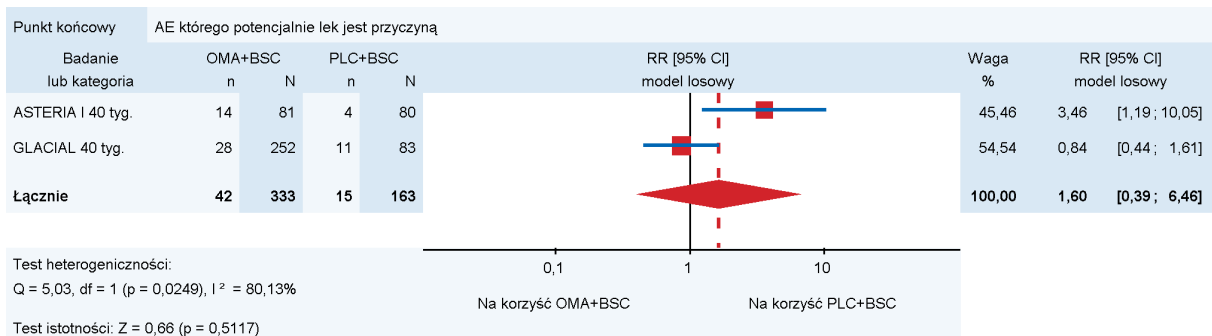
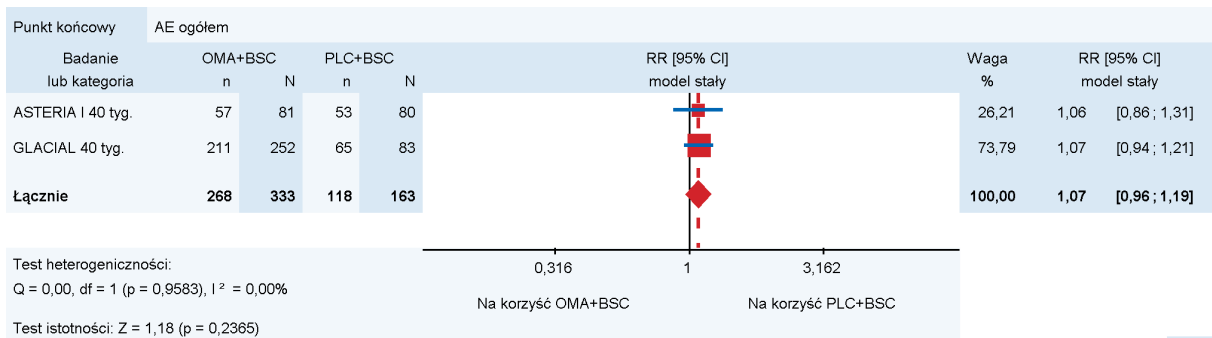
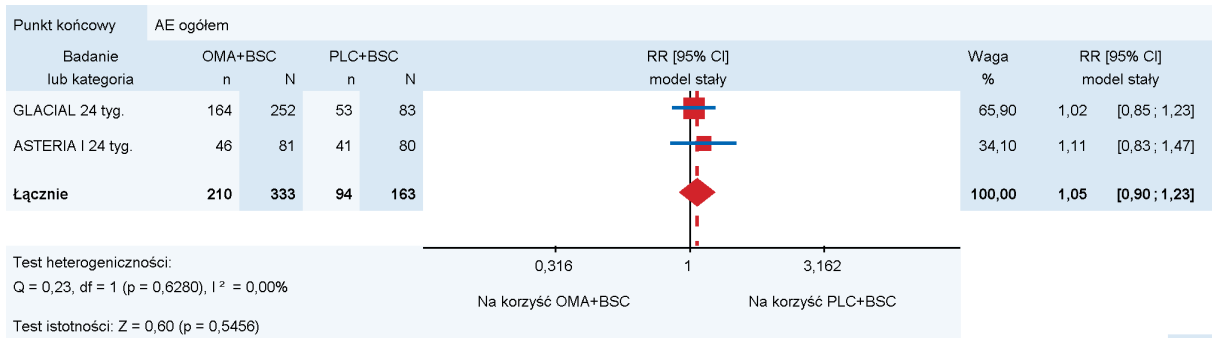


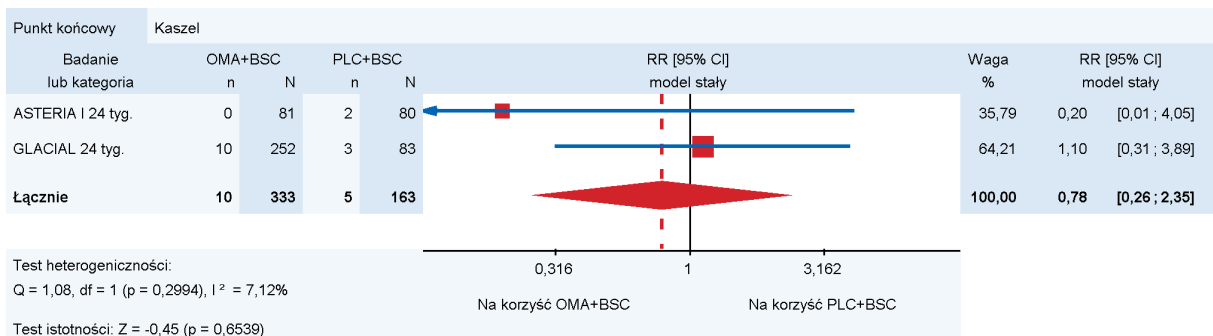
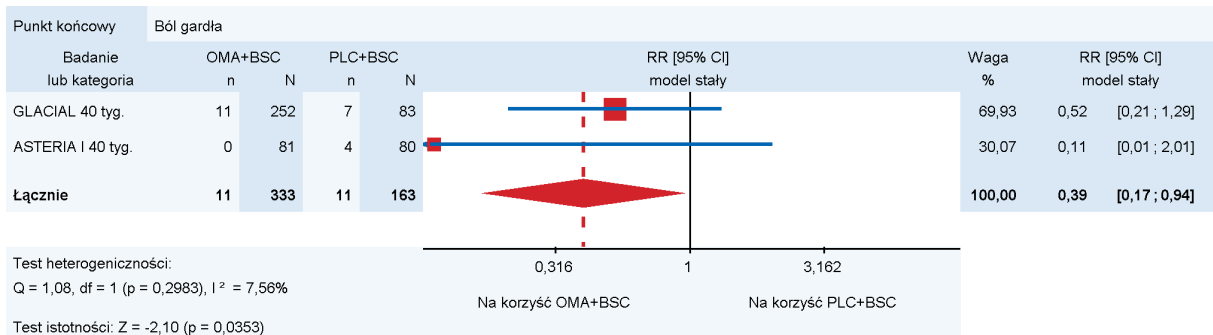
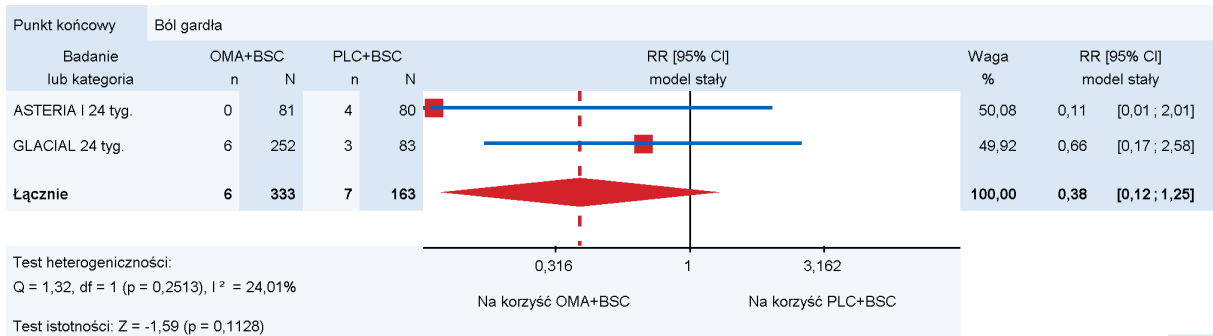
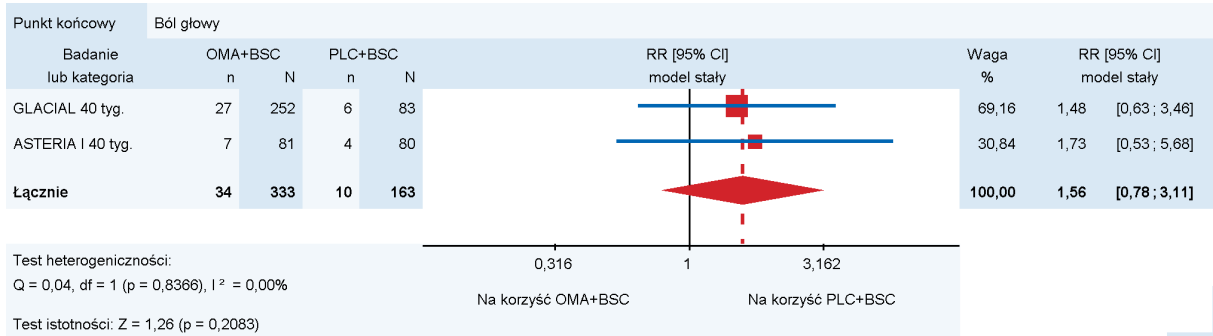
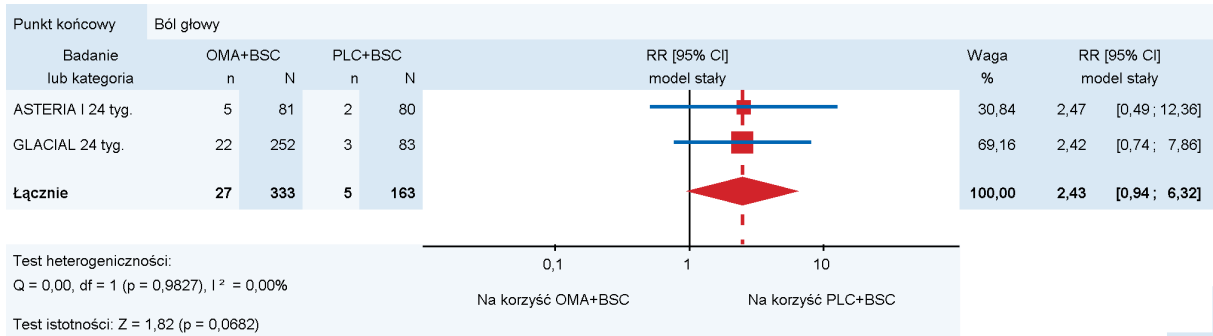


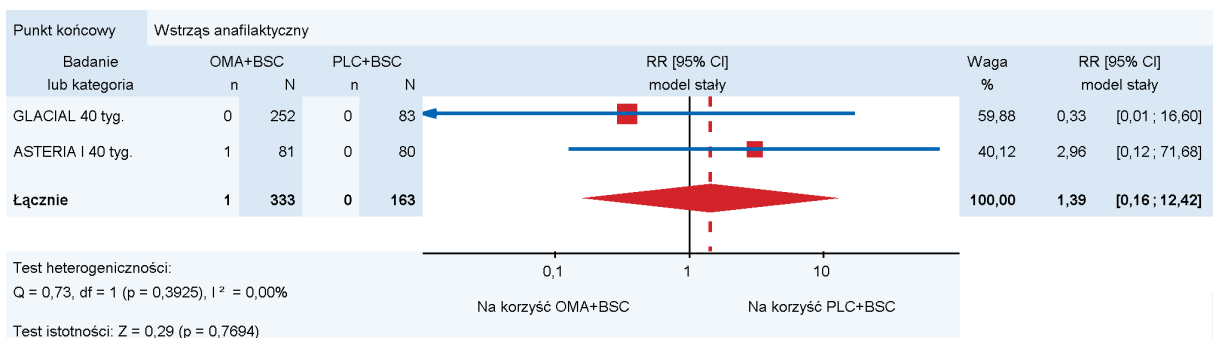
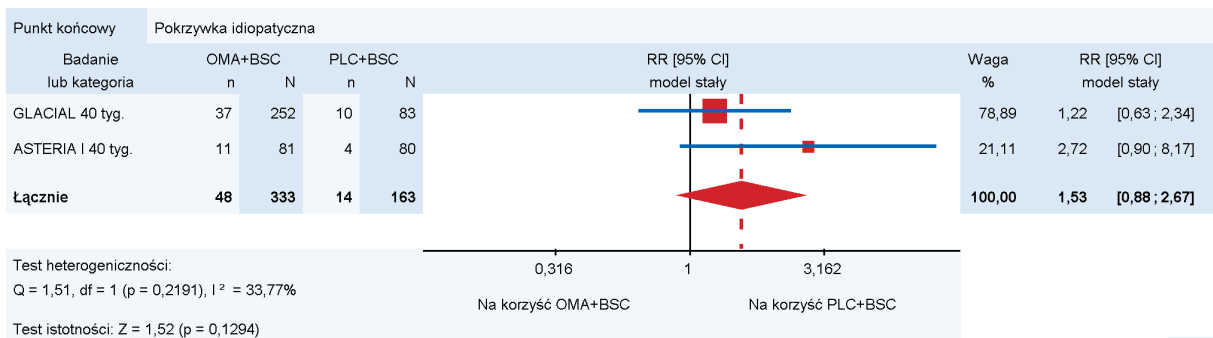
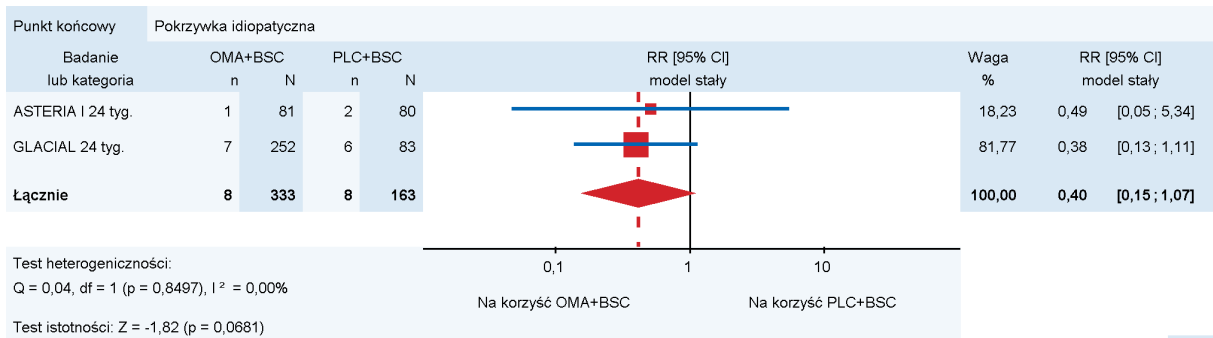
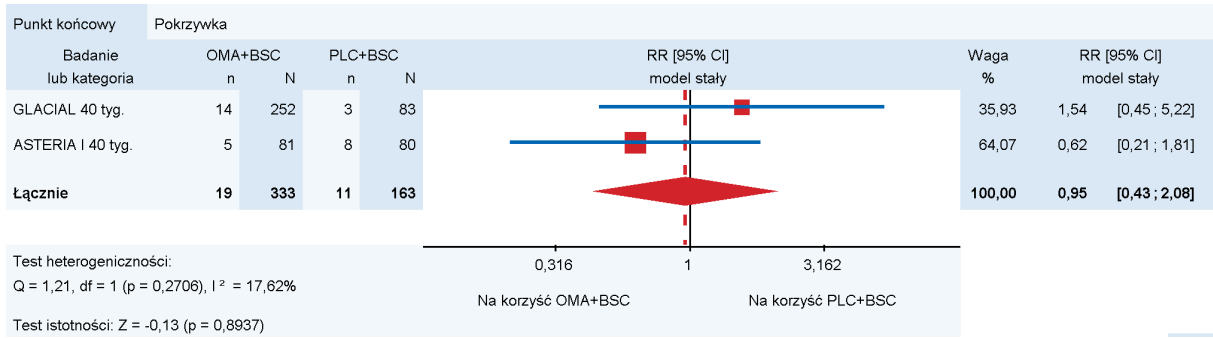
### 22.4.1.4.2. Utrata z badania

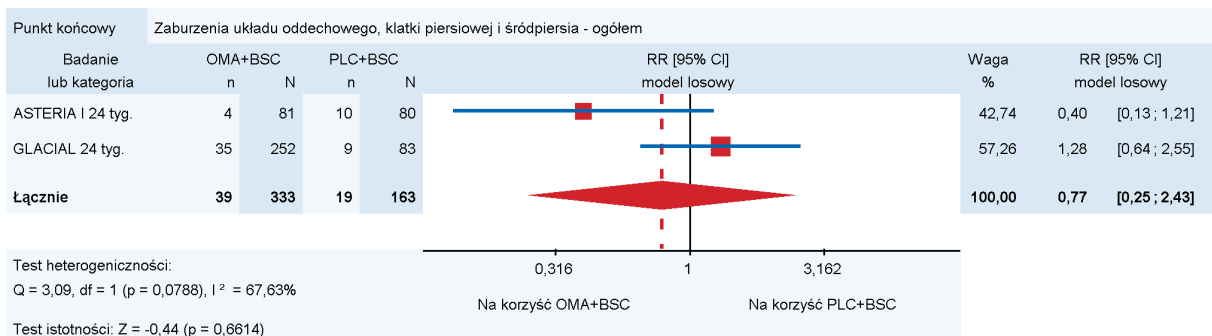
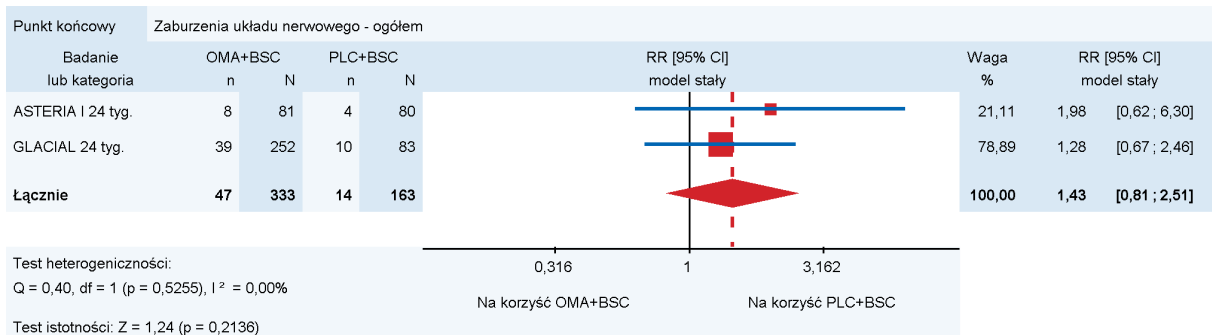
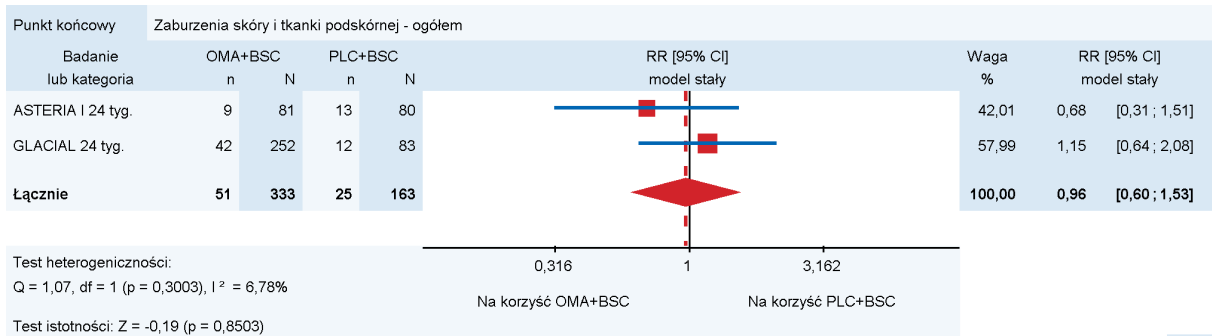
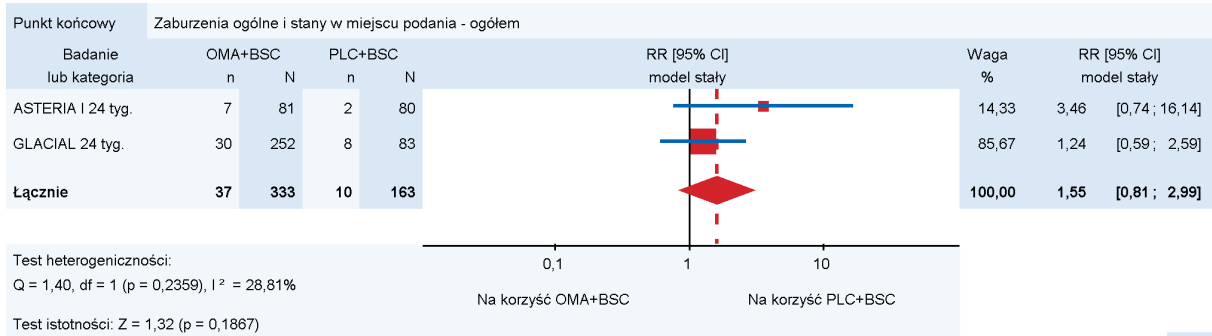
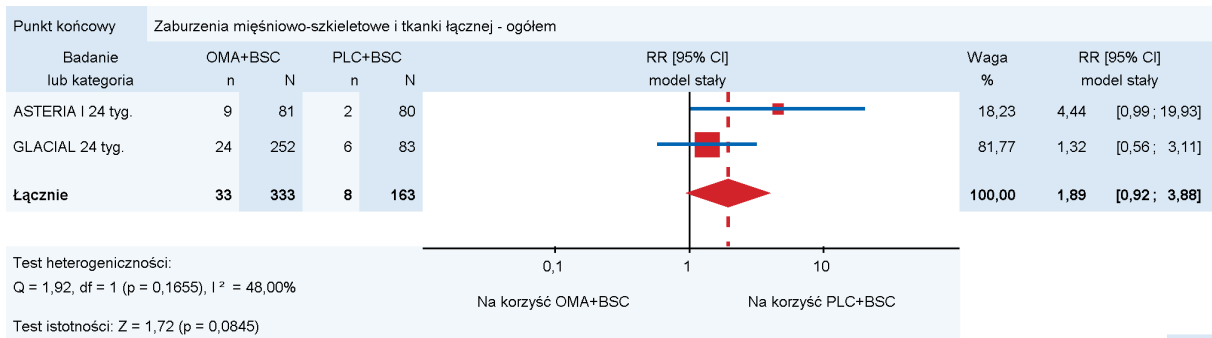


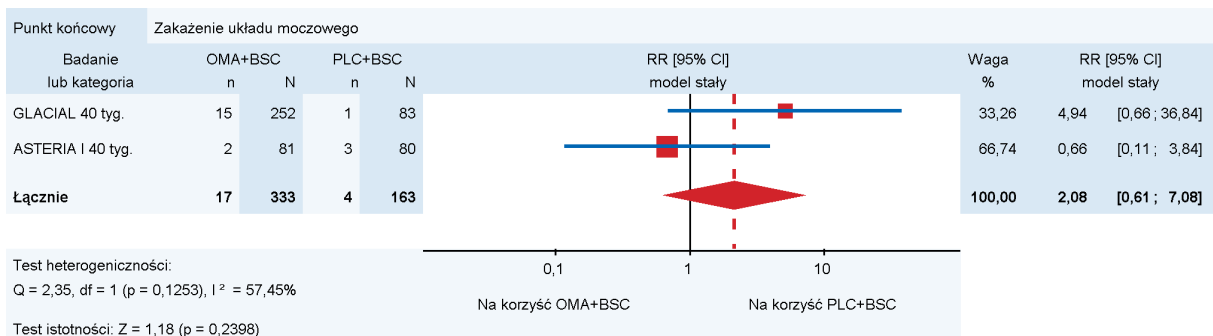
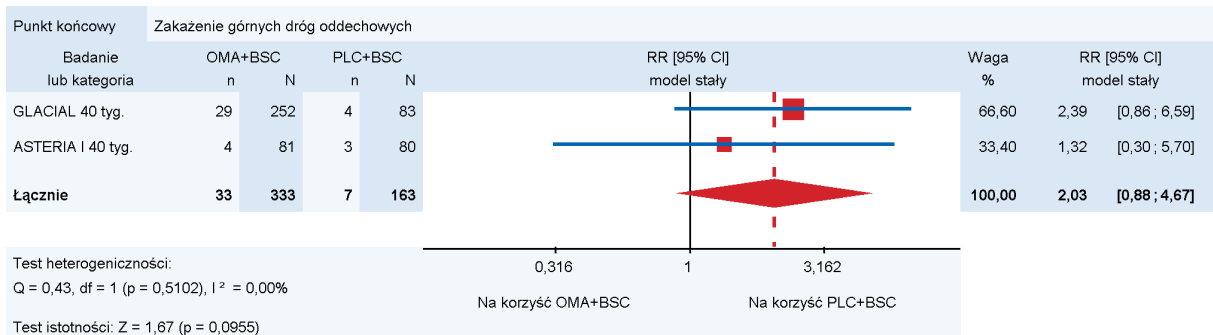
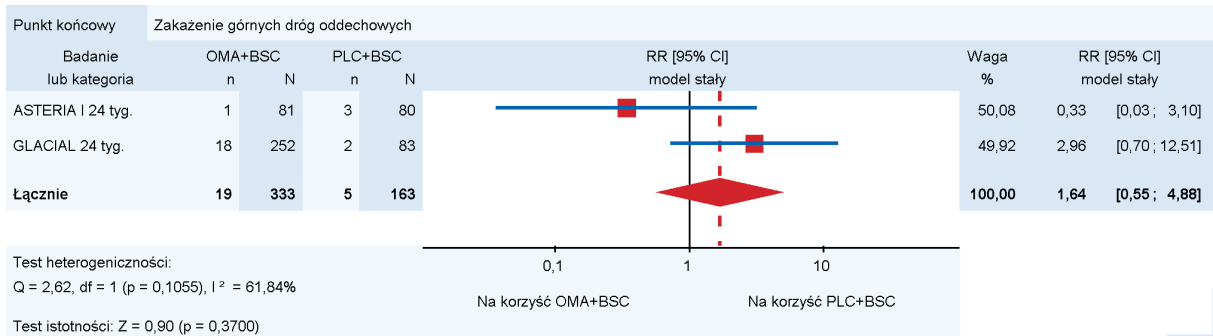
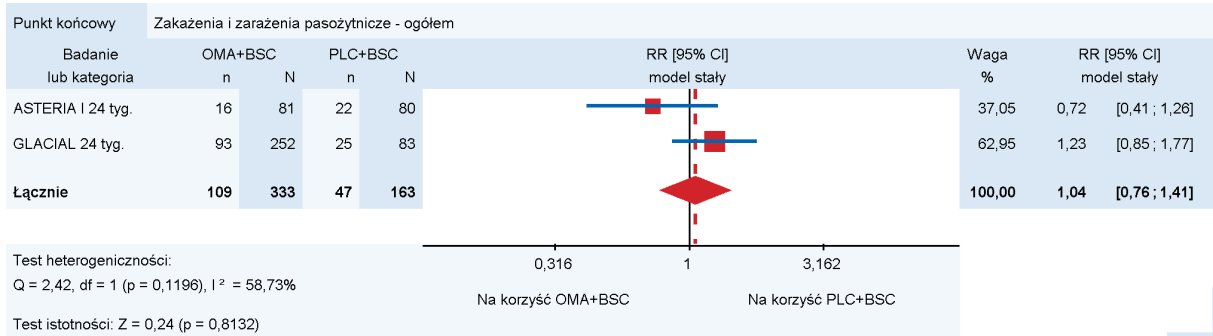
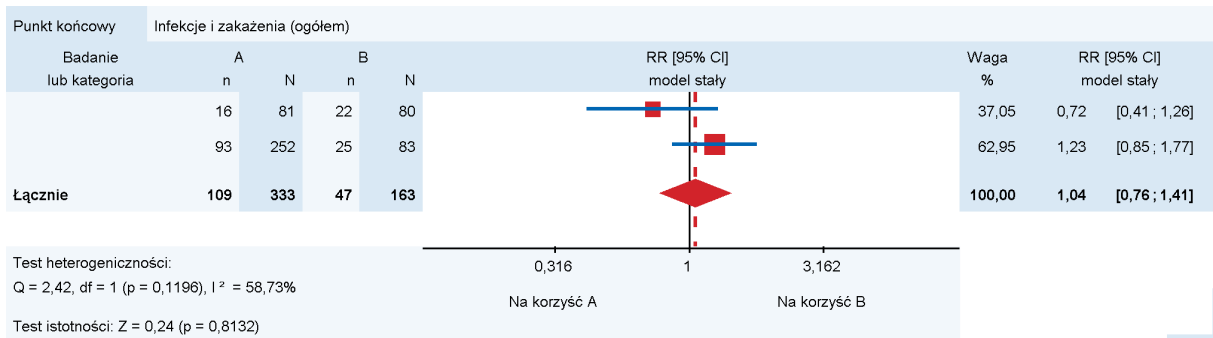
### 22.4.1.4.3. Bezpieczeństwo

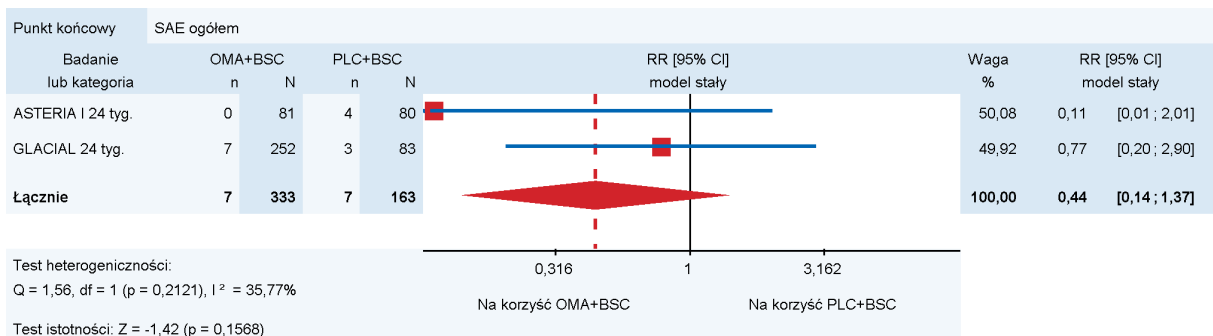
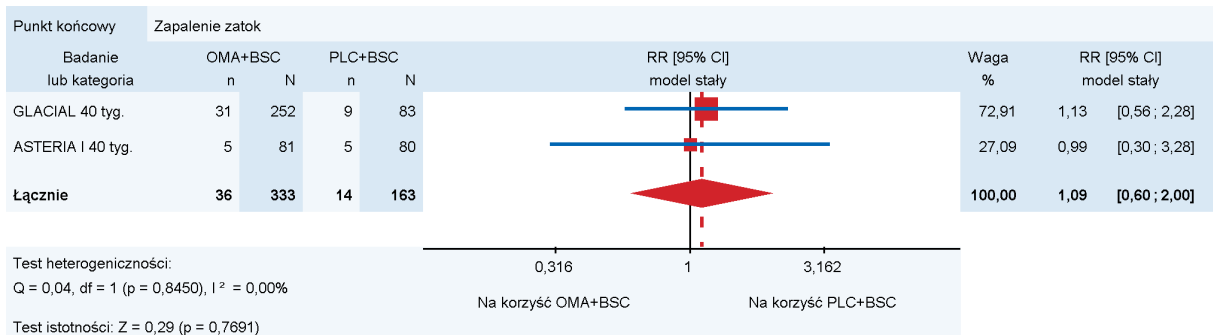
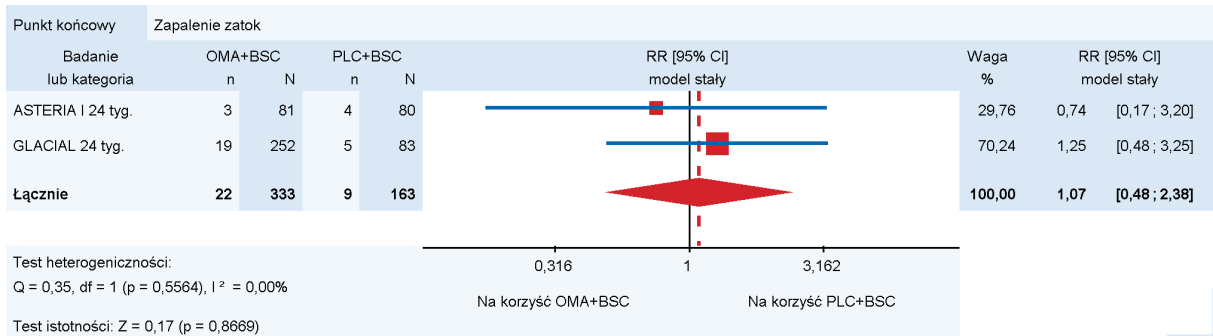
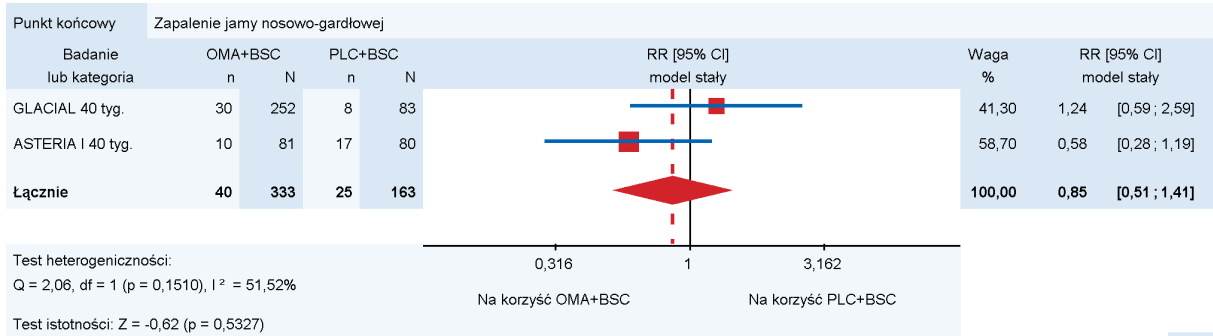
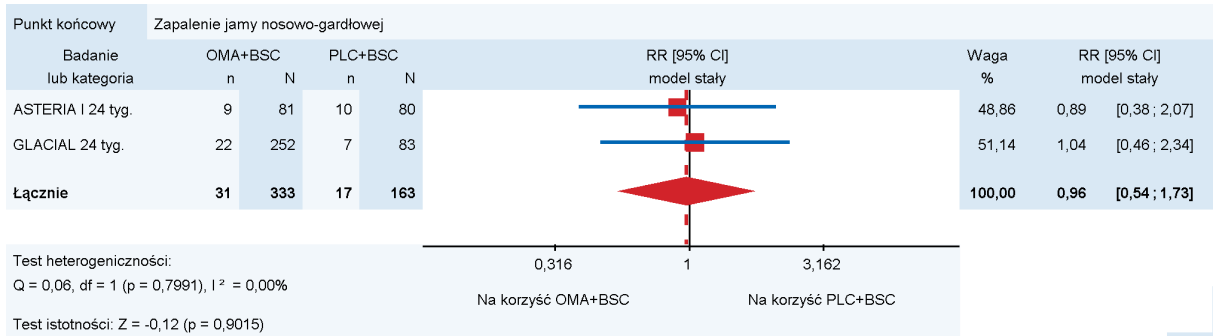




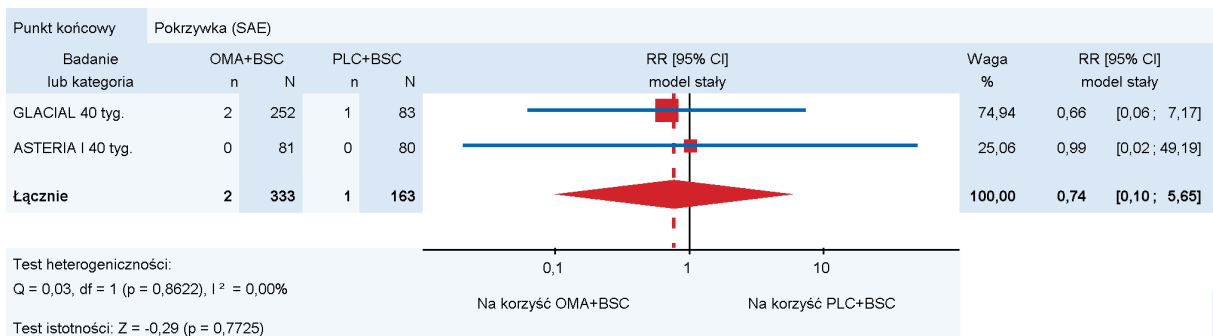
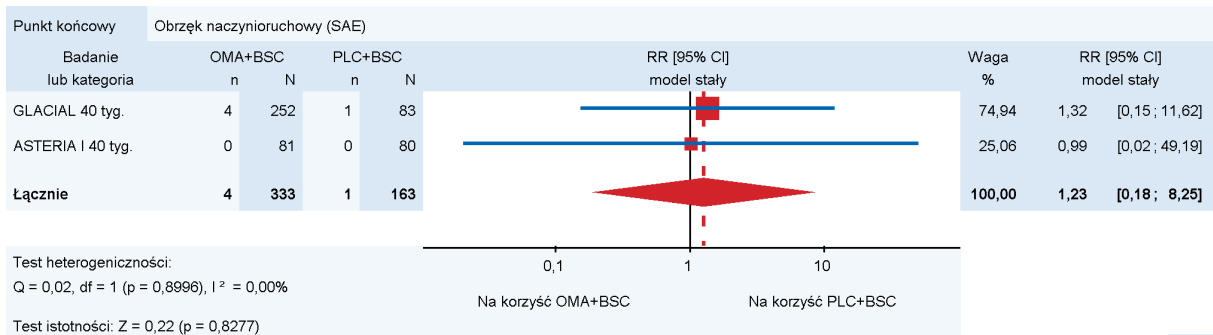
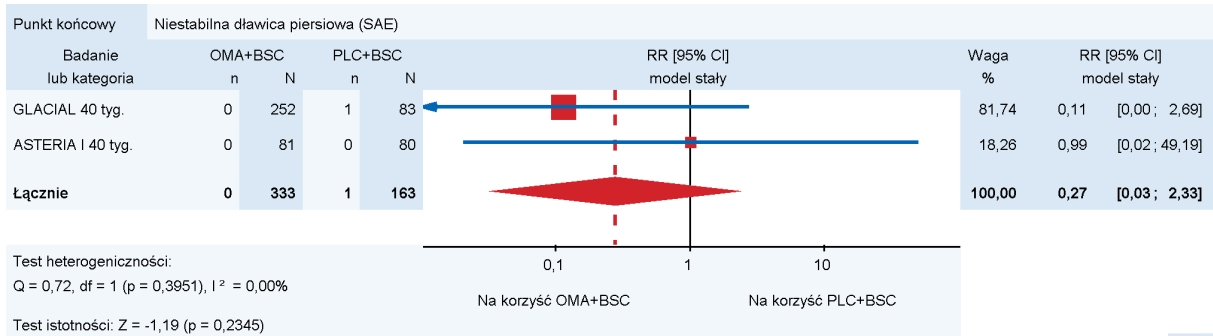
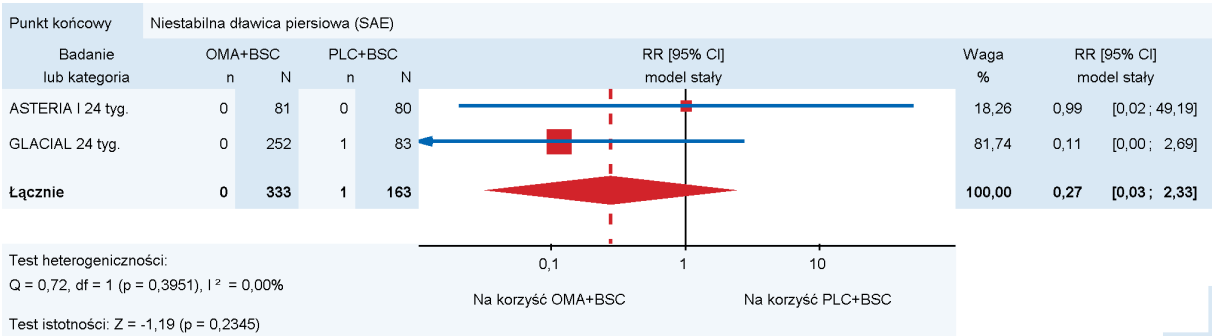
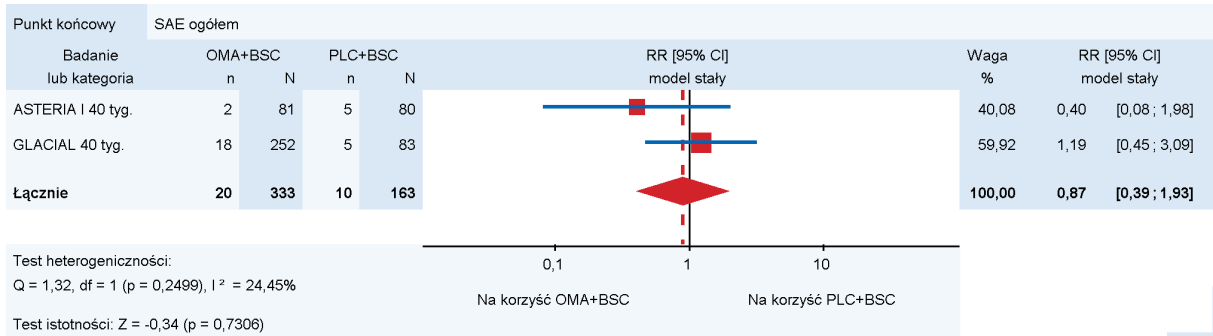


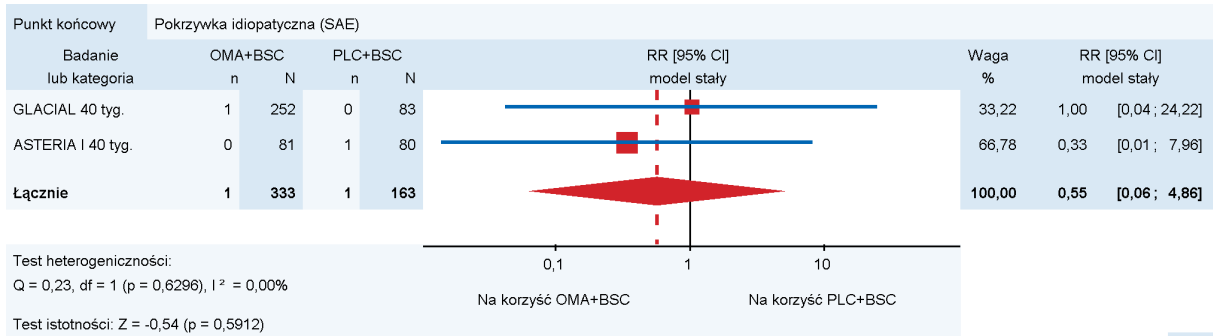




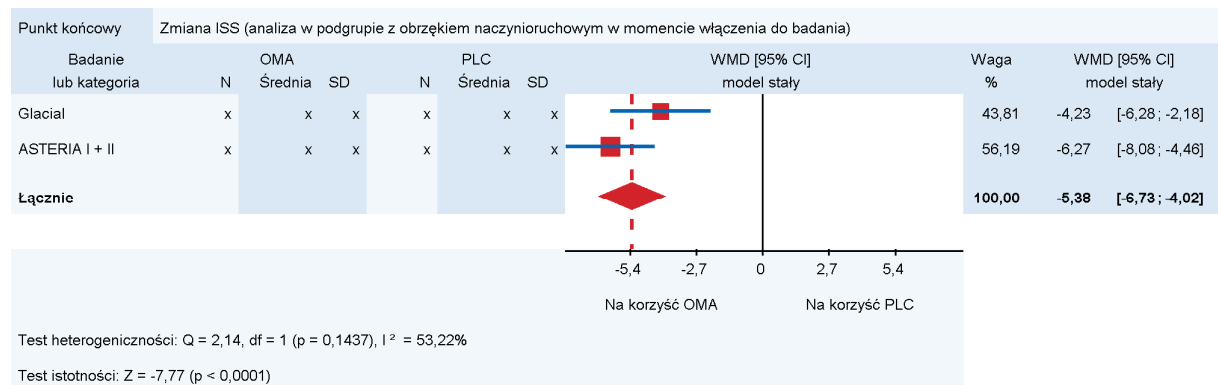
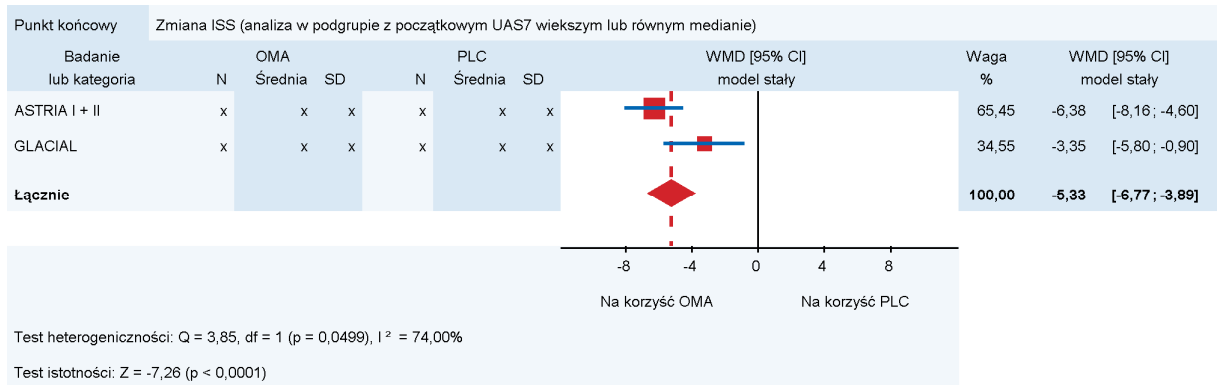
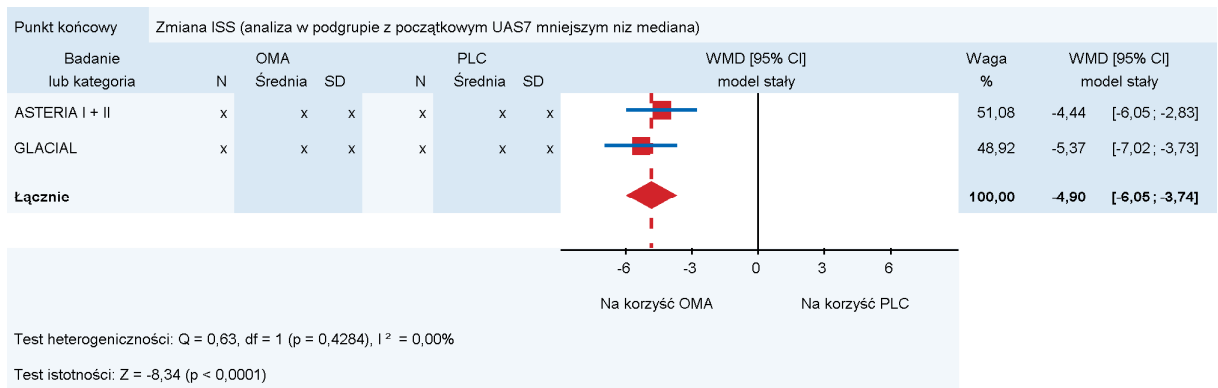


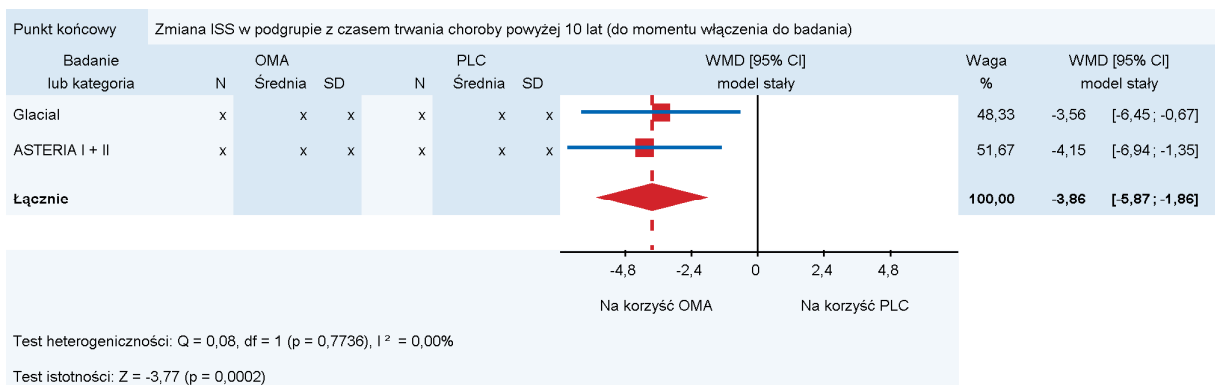
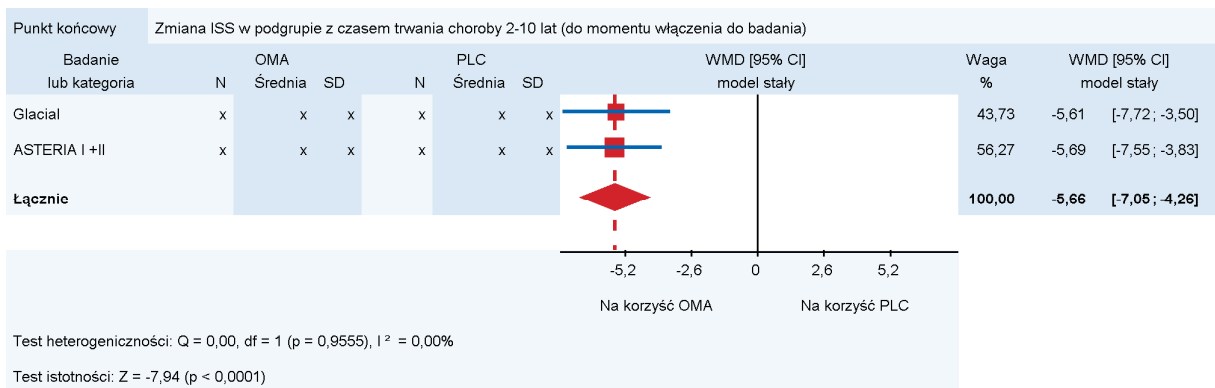
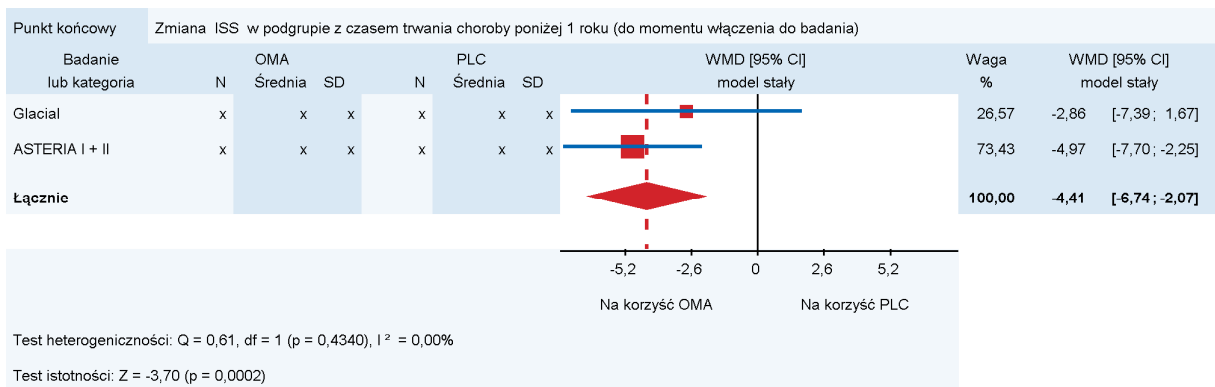
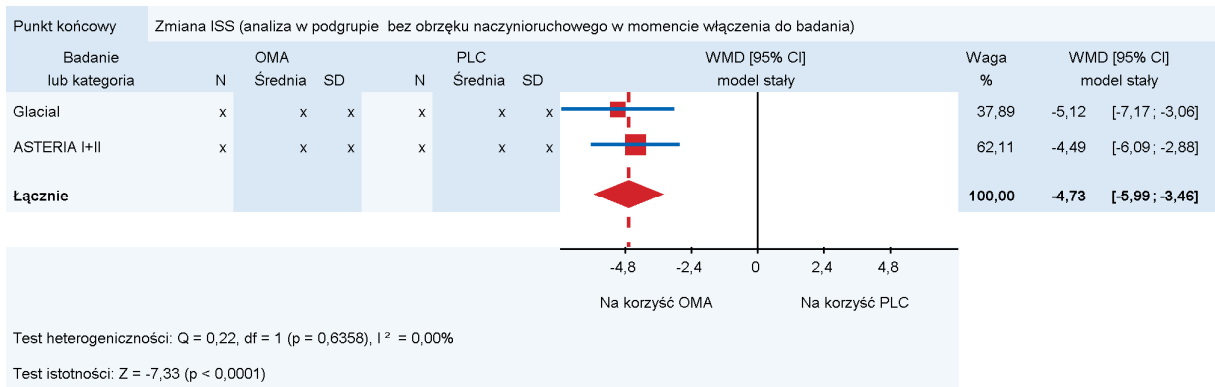






#### 22.4.1.4.4. Analiza w podgrupach dla dawki 300 mg OMA





## 22.4.2. Porównanie OMA vs PLC – dawka 150 mg OMA

### 22.4.2.1. Skuteczność dla dawki 150 mg OMA

Tabela 85.

Odpowiedź na leczenie (brak świądu i pokrzywki, wynik w skali UAS7 = 0) dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RB [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
ASTERIA I	12	12	12/80 (15%)	7/80 (9%)	1,71 [0,71; 4,13]	RD = 0,06 [-0,04; 0,16]	0,2087	S
ASTERIA II	12	12	18/82 (22%)	4/79 (5%)	4,34 [1,53; 12,25]	NNT = 6 [4; 15]	bd	W
ASTERIA I	24	24	16/80 (20%)	10/80 (13%)	1,60 [0,77; 3,31]	RD = 0,08 [-0,04; 0,19]	bd	S
ASTERIA I	40	24	9/80 (11%)	11/80 (14%)	0,82 [0,36; 1,87]	RD = -0,03 [-0,13; 0,08]	bd	S
<b>METAANALIZA 12 tyg.</b>	12	12	30/162 (19%)	11/159 (7%)	2,68 [1,39; 5,18]	NNT = 9 [6; 23]	0,18	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanalizy podano p dla testu heterogeniczności.

Tabela 86.

Odsetek pacjentów z całkowitym brakiem bąbli pokrzywkowych dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RB [95% CI]	NNT [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
ASTERIA II	12	12	19/82 (23%)	8/79 (10%)	2,29 [1,06; 4,92]	8 [5; 58]	bd	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 87.  
Odsetek pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
ASTERIA I	12	12	10/62 (16%)	17/64 (27%)	0,61 [0,30; 1,22]	RD = -0,10 [-0,25; 0,04]	bd	S
ASTERIA II	12	12	13/82 (16%)	22/79 (28%)	0,57 [0,31; 1,05]	RD = -0,12 [-0,25; 0,01]	bd	S
ASTERIA I	24	24	5/55 (9%)	6/54 (11%)	0,82 [0,27; 2,52]	RD = -0,02 [-0,13; 0,09]	bd	S
<b>METAANALIZA 12 tyg.</b>	12	12	23/144 (16%)	39/143 (27%)	<b>0,59 [0,37; 0,93]</b>	<b>NNT = 9 [5; 54]</b>	0,89	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanalizy podano p dla testu heterogeniczności.

Tabela 88.  
Odsetek pacjentów z UAS7 ≤6 dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RB [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
ASTERIA I	12	12	32/80 (40%)	9/80 (11%)	<b>3,56 [1,82; 6,96]</b>	<b>NNT = 4 [3; 7]</b>	<0,0001	W
ASTERIA II	12	12	35/82 (43%)	15/79 (19%)	<b>2,25 [1,34; 3,78]</b>	<b>NNT = 5 [3; 11]</b>	<0,01	W
ASTERIA I	24	24	29/80 (36%)	20/80 (25%)	1,45 [0,90; 2,34]	<b>RD = 0,11 [-0,03; 0,25]</b>	bd	S
ASTERIA I	40	24	15/80 (19%)	18/80 (23%)	0,83 [0,45; 1,54]	RD = -0,04 [-0,16; 0,09]	bd	S
<b>METAANALIZA 12 tyg.</b>	12	12	67/162 (41%)	24/159 (15%)	<b>2,73 [1,81; 4,12]</b>	<b>NNT = 4 [3; 6]</b>	0,29	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanalizy podano p dla testu heterogeniczności.

Tabela 89.  
Odsetek pacjentów z MID w ISS dla porównania OMA 150 mg vs PLC (MID oznacza redukcję w skali ISS o ≥5) – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RB [95% CI]	NNT [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
ASTERIA I	12	12	45/80 (56%)	29/80 (36%)	<b>1,55 [1,09; 2,20]</b>	<b>5 [3; 21]</b>	0,0226	W

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		RB [95% CI]	NNT [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			n/N (%)		n/N (%)					
ASTERIA II	12	12	57/82 (70%)		38/79 (48%)		1,45 [1,10; 1,89]	5 [3; 16]	<0,01	W
<b>METAANALIZA 12 tyg.</b>	12	12	102/162 (63%)		67/159 (42%)		1,48 [1,20; 1,84]	5 [4; 10]	0,75	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanalizy podano p dla testu heterogeniczności.

Tabela 90.

Zmiana UAS7 względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SD)	N	M (SD)			
ASTERIA I	12	12	80	-14,44 (12,95)	80	-8,01 (11,47)	MD = -6,43 [-10,22; -2,64]	0,0008	W
ASTERIA II	12	12	82	-17,9 (13,2)	79	-10,4 (11,6)	MD = -7,50 [-11,33; -3,67]	<0,001	W
ASTERIA I	24	24	80	-14,21 (13,33)	80	-11,73 (12,53)	MD = -2,48 [-6,49; 1,53]	bd	S
ASTERIA I <sup>b</sup>	28	24	80	-8,94 (1,33 <sup>c</sup> )	80	-10,50 (1,37 <sup>c</sup> )	MD = 1,56 [-2,18; 5,30]	bd	S
<b>METAANALIZA 12 tyg.</b>	12	12	162	x	159	x	WMD = -6,96 [-9,65; -4,26]	0,70	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanalizy podano p dla testu heterogeniczności.

b) Wyniki w całości oparte o dane odczytane z wykresów.

c) SE.

Tabela 91.

Zmiana ISS względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SD)	N	M (SD)			
ASTERIA I	12	12	80	-6,66 (6,28)	80	-3,63 (5,22)	MD = -3,03 [-4,82; -1,24]	0,0012	W
ASTERIA II	12	12	82	-8,1 (6,4)	79	-5,1 (5,6)	MD = -3,00 [-4,86; -1,14]	<0,01	W
ASTERIA I	24	24	80	-6,47 (6,5)	80	-5,41 (5,76)	MD = -1,06 [-2,96; 0,84]	bd	S
ASTERIA II (WK) <sup>b</sup>	24	12	82	10,23 (0,7 <sup>c</sup> )	79	8,38 (0,69 <sup>c</sup> )	MD = 1,85 [-0,08; 3,78]	bd	S

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SD)	N	M (SD)			
<b>ASTERIA I<sup>b</sup></b>	28	24	80	-4,12 (0,63 <sup>c</sup> )	80	-4,73 (0,6 <sup>c</sup> )	MD = 0,61 [-1,10; 2,32]	bd	S
<b>ASTERIA II (WK)<sup>b</sup></b>	28	12	82	10,23 (0,7 <sup>c</sup> )	79	8,92 (0,71 <sup>c</sup> )	MD = 1,31 [-0,64; 3,26]	bd	S
<b>METAANALIZA 12 tyg.</b>	12	12	162	x	159	x	<b>WMD = -3,02 [-4,30; -1,73]</b>	0,98	W

Badań z tymi samymi OB, ale różnymi OI nie poddano metaanalizie.

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski; WK – wartość końcowa;

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanalizy podano p dla testu heterogeniczności.

b) Wyniki w całości oparte o dane odczytane z wykresów.

c) SE.

**Tabela 92.**

**Średnia liczba dni z obrzękiem naczynioruchowym/tydzień dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe**

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SD)	N	M (SD)			
<b>ASTERIA I</b>	12	12	62	0,58 (1,64)	64	0,76 (1,58)	<b>MD = -0,18 [-0,72; 0,36]</b>	bd	S
<b>ASTERIA I</b>	24	24	55	0,24 (0,9)	54	0,27 (0,86)	MD = -0,03 [-0,36; 0,30]	bd	S
<b>ASTERIA II</b>	W -1 tyg. / w 12 tyg.	12 tyg.	38 / 13	3,5 / 2,5	30 / 22	3,4 / 2,4	0,1 / 0,1	bd	x

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania.

**Tabela 93.**

**Tygodniowa zmiana w skali dla wielkości największego bąbla pokrzywkowego względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe**

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SD)	N	M (SD)			
<b>ASTERIA I</b>	12	12	80	-6,96 (6,68)	80	-3,93 (5,44)	<b>MD = -3,03 [-4,92; -1,14]</b>	0,0012	W
<b>ASTERIA II</b>	12	12	82	-7,8 (6,8)	79	-4,0 (5,6)	<b>MD = -3,80 [-5,72; -1,88]</b>	<0,001	W
<b>ASTERIA I</b>	24	24	80	-6,81 (6,94)	80	-5,25 (6,69)	MD = -1,56 [-3,67; 0,55]	bd	S
<b>METAANALIZA 12 tyg.</b>	12	12	162	x	159	x	<b>WMD = -3,41 [-4,75; -2,06]</b>	0,58	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanalizy podano p dla testu heterogeniczności.

**Tabela 94.**

**Zmiana w skali dla liczby bąbli pokrzywkowych/tydzień (*hives score*) względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe**

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SD)	N	M (SD)			
ASTERIA I	12	12	80	-7,78 (7,08)	80	-4,37 (6,6)	<b>MD = -3,41 [-5,53; -1,29]</b>	0,0017	W
ASTERIA II	12	12	82	-9,8 (7,3)	79	-5,2 (6,6)	<b>MD = -4,60 [-6,75; -2,45]</b>	<0,001	W
ASTERIA I	24	24	80	-7,75 (7,26)	80	-6,32 (7,24)	MD = -1,43 [-3,68; 0,82]	bd	S
ASTERIA II (WK) <sup>b</sup>	24	12	82	12,23 (0,85 <sup>c</sup> )	79	10,76 (0,89 <sup>c</sup> )	MD = 1,47 [-0,94; 3,88]	bd	S
ASTERIA I <sup>b</sup>	28	24	80	-4,85 (0,7 <sup>c</sup> )	80	-5,85 (0,81 <sup>c</sup> )	MD = 1,00 [-1,10; 3,10]	bd	S
ASTERIA II (WK) <sup>b</sup>	28	12	82	12,0 (0,8 <sup>c</sup> )	79	11,2 (0,91 <sup>c</sup> )	MD = 0,80 [-1,57; 3,17]	bd	S
<b>METAANALIZA 12 tyg.</b>	12	12	162	x	159	x	<b>WMD = -4,00 [-5,51; -2,49]</b>	0,44	W

Badań z tymi samymi OB, ale różnymi OI nie poddano metaanalizie.

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski; WK – wartość końcowa

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanalizy podano p dla testu heterogeniczności.

b) Wyniki w całości oparte o dane odczytane z wykresów.

c) SE.

**Tabela 95.**

**Zmiana w CU-Q2OL względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe**

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SD)	N	M (SD)			
ASTERIA I	12	12	80	-23,1 (18,6)	80	-19,7 (19,7)	MD = -3,40 [-9,34; 2,54]	bd	S
ASTERIA II	12	12	82	-27,0	79	-17,7	-9,3	bd	x

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania.



**Tabela 96.**  
Zmiana w DLQI względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SD)	N	M (SD)			
ASTERIA I	12	12	63	-8,0 (7,24)	62	-6,13 (6,25)	MD = -1,87 [-4,12; 0,38]	0,2286	S
ASTERIA II	12	12	82	-8,3 (6,3)	79	-6,1 (7,5)	<b>MD = -2,20 [-4,34; -0,06]</b>	0,02	W
ASTERIA I	40	24	80	-5,2 (6,7)	80	-7,9 (8,0)	<b>MD = 2,70 [0,41; 4,99]</b>	bd	W
<b>METAANALIZA 12 tyg.</b>	12	12	145	x	141	x	<b>WMD = -2,04 [-3,60; -0,49]</b>	0,84	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanalizy podano p dla testu heterogeniczności.

**Tabela 97.**  
Zmiana w tygodniowym stosowaniu leczenia doraźnego dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SD)	N	M (SD)			
ASTERIA II (liczba tabletek)	28	12	82	-3,7 (6,0)	79	-2,2 (5,0)	-1,50 [-3,20; 0,20]	0,07	S
ASTERIA I (liczba tabletek)	40	24	80	-2,9 (7,1)	80	-1,0 (5,2)	-1,90 [-3,83; 0,03]	<0,03	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania.

**Tabela 98.**  
Mediana czasu do uzyskania MID w ocenie ISS oraz UAS7 [tygodnie] dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	Definicja	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		HR [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
				N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]			
ASTERIA I	Redukcja ISS $\geq 5$	12	12	66	2,0 [2,0; 3,0]	57	4,0 [2,0; 6,0]	<b>1,49 [1,04; 2,14]</b>	0,0301	W
ASTERIA II	Redukcja ISS $\geq 5$	12	12	82	2,0 [1,0; 2,0]	79	4,0 [3,0; 5,0]	<b>1,6 [1,1; 2,3]</b>	<0,05	W
ASTERIA I	Redukcja UAS7 $\geq 5$	12	12	66	3,0	57	6,0	<b>1,67 [1,15; 2,44]</b>	<0,05	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 99.

Odsetek dni wolnych od obrzęku naczynioruchowego (%) od tygodnia 4. do 12. dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	Odsetek dni (SD)]	N	Odsetek dni (SD)			
ASTERIA I	4–12 tyg.	12 tyg.	70	89,6% (20,6%)	66	88,2% (19,4%)	MD = 1,40 [-5,32; 8,12]	0,1747	S
ASTERIA II	4–12 tyg.	12 tyg.	82	91,7% (17,3%)	79	89,7% (18,7%)	MD = 2,00 [-3,57; 7,57]	bd	S
<b>METAANALIZA</b>	4–12 tyg.	12 tyg.	152	x	145	x	WMD = 1,76 [-2,53; 6,04]	0,89	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanalizy podano p dla testu heterogeniczności.

#### 22.4.2.2. Utrata z badania dla dawki 150 mg OMA

Tabela 100.

Wyniki szczegółowej analizy utraty z badania dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>Utrata z badania ogółem</b>								
ASTERIA II	28	12	9/83 (11%)	5/79 (6%)	RR = 1,71 [0,60; 4,89]	RD = 0,05 [-0,04; 0,13]	bd	S
ASTERIA I	40	24	16/80 (20%)	15/80 (19%)	RR = 1,07 [0,57; 2,01]	RD = 0,01 [-0,11; 0,13]	bd	S
<b>Utrata z powodu progresji choroby/braku skuteczności</b>								
ASTERIA II	28	12	3/83 (4%)	0/79 (0%)	RR = 6,67 [0,35; 127,03]	RD = 0,04 [-0,01; 0,08]	bd	S
ASTERIA I	40	24	6/80 (8%)	10/80 (13%)	RR = 0,60 [0,23; 1,57]	RD = -0,05 [-0,14; 0,04]	bd	S
<b>Utrata z powodu AE</b>								
ASTERIA II	28	12	1/83 (1%)	1/79 (1%)	RR = 0,95 [0,06; 14,96]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	bd	S
ASTERIA I	40	24	1/80 (1%)	2/80 (3%)	RR = 0,50 [0,05; 5,40]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]	bd	S
<b>Utrata (wczesna) z powodu AE (ang. <i>early discontinuation from study due to AE</i>)</b>								

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
ASTERIA II	28	12	1/88 (1%)	1/79 (1%)	RR = 0,90 [0,06; 14,11]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	bd	S
ASTERIA I	40	24	2/87 (2%)	2/80 (3%)	RR = 0,92 [0,13; 6,38]	RD = 0,00 [-0,05; 0,04]	bd	S
<b>Utrata z braku follow-up</b>								
ASTERIA II	28	12	2/83 (2%)	1/79 (1%)	RR = 1,90 [0,18; 20,58]	RD = 0,01 [-0,03; 0,05]	bd	S
ASTERIA I	40	24	0/80 (0%)	1/80 (1%)	RR = 0,33 [0,01; 8,06]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S
<b>Utrata z powodu rezygnacji</b>								
ASTERIA II	28	12	3/83 (4%)	3/79 (4%)	RR = 0,95 [0,20; 4,58]	RD = 0,00 [-0,06; 0,06]	bd	S
ASTERIA I	40	24	8/80 (10%)	2/80 (3%)	RR = 4,00 [0,88; 18,26]	<b>NNH = 13 [6; 1121]</b>	bd	S
<b>Utrata z powodu decyzji lekarza</b>								
ASTERIA I	40	24	1/80 (1%)	0/80 (0%)	RR = 3,00 [0,12; 72,56]	RD = 0,01 [-0,02; 0,05]	bd	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

### 22.4.2.3. Bezpieczeństwo dla dawki 150 mg OMA

Tabela 101.

Wyniki analizy występowania działań niepożądanych dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>AE ogółem</b>								
ASTERIA I	24	24	60/87 (69%)	41/80 (51%)	<b>RR = 1,35 [1,04; 1,74]</b>	<b>NNH = 5 [3; 32]</b>	bd	W
ASTERIA II	28	12	59/88 (67%)	48/79 (61%)	RR = 1,10 [0,88; 1,39]	RD = 0,06 [-0,08; 0,21]	bd	W
ASTERIA I	40	24	72/87 (83%)	53/80 (66%)	<b>RR = 1,25 [1,04; 1,50]</b>	<b>NNH = 6 [3; 28]</b>	bd	W
<b>AE ogółem (nieuwzględniające SAE)</b>								
ASTERIA II	28	12	42/88 (48%)	35/79 (44%)	RR = 1,08 [0,77; 1,50]	RD = 0,03 [-0,12; 0,19]	bd	S

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
ASTERIA I	40	24	46/87 (53%)	38/80 (48%)	RR = 1,11 [0,82; 1,51]	RD = 0,05 [-0,10; 0,21]	bd	S
<b>AE uznane za związane z leczeniem</b>								
ASTERIA II	28	12	8/88 (9%)	3/79 (4%)	RR = 2,39 [0,66; 8,71]	RD = 0,05 [-0,02; 0,13]	bd	S
ASTERIA I	40	24	9/87 (10%)	4/80 (5%)	RR = 2,07 [0,66; 6,46]	RD = 0,05 [-0,03; 0,13]	bd	S
<b>AE prowadzące do przerwania przyjmowania ocenianej interwencji (ang. any AE leading to discontinuation of study drug)</b>								
ASTERIA II	12	12	2/88 (2%)	0/79 (0%)	RR = 4,49 [0,22; 92,22]	RD = 0,02 [-0,02; 0,06]	bd	S
ASTERIA I	24	24	4/87 (5%)	7/80 (9%)	RR = 0,53 [0,16; 1,73]	RD = -0,04 [-0,12; 0,03]	bd	S
<b>Astma</b>								
ASTERIA I	40	24	4/87 (5%)	4/80 (5%)	RR = 0,92 [0,24; 3,56]	RD = 0,00 [-0,07; 0,06]	bd	S
<b>Ból głowy</b>								
ASTERIA I	24	24	8/87 (9%)	2/80 (3%)	RR = 3,68 [0,80; 16,81]	RD = 0,07 [-0,003; 0,14]	bd	S
ASTERIA II	28	12	16/88 (18%)	5/79 (6%)	<b>RR = 2,87 [1,10; 7,48]</b>	<b>NNH = 8 [4;46]</b>	bd	W
ASTERIA I	40	24	12/87 (14%)	4/80 (5%)	RR = 2,76 [0,93; 8,21]	<b>NNH = 11 [5; 870]</b>	bd	S
<b>Biegunka</b>								
ASTERIA II	28	12	4/88 (5%)	4/79 (5%)	RR = 0,90 [0,23; 3,47]	RD = -0,01 [-0,07; 0,06]	bd	S
<b>Ból jamy ustno-gardłowej</b>								
ASTERIA I	24	24	5/87 (6%)	4/80 (5%)	RR = 1,15 [0,32; 4,13]	RD = 0,01 [-0,06; 0,08]	bd	S
ASTERIA I	40	24	5/87 (6%)	4/80 (5%)	RR = 1,15 [0,32; 4,13]	RD = 0,01 [-0,06; 0,08]	bd	S
<b>Ból kończyn</b>								
ASTERIA I	24	24	3/87 (3%)	0/80 (0%)	RR = 6,44 [0,34; 122,83]	RD = 0,03 [-0,01; 0,08]	bd	S
<b>Ból stawów</b>								
ASTERIA I	24	24	5/87 (6%)	0/80 (0%)	RR = 10,13 [0,57; 180,24]	<b>NNH = 17 [9; 244]</b>	bd	S
ASTERIA II	28	12	1/88 (1%)	4/79 (5%)	RR = 0,22 [0,03; 1,97]	RD = -0,04 [-0,09; 0,01]	bd	S
ASTERIA I	40	24	5/87 (6%)	0/80 (0%)	RR = 10,13 [0,57; 180,24]	<b>NNH = 17 [9; 244]</b>	bd	S
<b>Gorączka</b>								
ASTERIA I	24	24	3/87 (3%)	1/80 (1%)	RR = 2,76 [0,29; 25,98]	RD = 0,02 [-0,02; 0,07]	bd	S

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>Grypa</b>								
ASTERIA II	28	12	3/88 (3%)	4/79 (5%)	RR = 0,67 [0,16; 2,92]	RD = -0,02 [-0,08; 0,04]	bd	S
<b>Kaszel</b>								
ASTERIA I	24	24	2/87 (2%)	2/80 (3%)	RR = 0,92 [0,13; 6,38]	RD = 0,00 [-0,05; 0,04]	bd	S
ASTERIA II	28	12	2/88 (2%)	3/79 (4%)	RR = 0,60 [0,10; 3,49]	RD = -0,02 [-0,07; 0,04]	bd	S
ASTERIA I	40	24	3/87 (3%)	3/80 (4%)	RR = 0,92 [0,19; 4,43]	RD = 0,00 [-0,06; 0,05]	bd	S
<b>Krwawienie z nosa</b>								
ASTERIA II	28	12	0/88 (0%)	3/79 (4%)	RR = 0,13 [0,01; 2,45]	RD = -0,04 [-0,09; 0,01]	bd	S
<b>Migrena</b>								
ASTERIA I	24	24	3/87 (3%)	0/80 (0%)	RR = 6,44 [0,34; 122,83]	RD = 0,03 [-0,01; 0,08]	bd	S
<b>Nadciśnienie</b>								
ASTERIA II	28	12	2/88 (2%)	2/79 (3%)	RR = 0,90 [0,13; 6,22]	RD = 0,00 [-0,05; 0,04]	bd	S
<b>Nowotwór</b>								
ASTERIA I	40	24	0/87 (0%)	1/80 (0%)	RR = 0,31 [0,01; 7,42]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S
<b>Obecność przeciwciał anty-OMA</b>								
ASTERIA I	40	24	0/87 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
<b>Obrzęk naczynioruchowy</b>								
ASTERIA I	24	24	0/87 (0%)	3/80 (4%)	RR = 0,13 [0,01; 2,51]	RD = -0,04 [-0,09; 0,01]	bd	S
ASTERIA II	28	12	2/88 (2%)	1/79 (1%)	RR = 1,80 [0,17; 19,42]	RD = 0,01 [-0,03; 0,05]	bd	S
<b>Obrzęk obwodowy</b>								
ASTERIA II	28	12	1/88 (1%)	1/79 (1%)	RR = 0,90 [0,06; 14,11]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	bd	S
<b>Pokrzywka</b>								
ASTERIA I	24	24	4/87 (5%)	6/80 (8%)	RR = 0,61 [0,18; 2,09]	RD = -0,03 [-0,10; 0,04]	bd	S
ASTERIA II	28	12	4/88 (%)	2/79 (%)	RR = 1,80 [0,34; 9,54]	RD = 0,02 [-0,04; 0,08]	bd	S
ASTERIA I	40	24	7/87 (8%)	8/80 (10%)	RR = 0,80 [0,31; 2,12]	RD = -0,02 [-0,11; 0,07]	bd	S
<b>Pokrzywka idiopatyczna</b>								
ASTERIA I	24	24	1/87 (1%)	2/80 (3%)	RR = 0,46 [0,04; 4,97]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]	bd	S

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
ASTERIA II	28	12	6/88 (7%)	2/79 (3%)	RR = 2,69 [0,56; 12,96]	RD = 0,04 [-0,02; 0,11]	bd	S
ASTERIA I	40	24	7/87 (8%)	4/80 (5%)	RR = 1,61 [0,49; 5,29]	RD = 0,03 [-0,04; 0,10]	bd	S
<b>Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych</b>								
ASTERIA II	28	12	4/88 (5%)	1/79 (1%)	RR = 3,59 [0,41; 31,45]	RD = 0,03 [-0,02; 0,08]	bd	S
<b>Wstrząs anafilaktyczny</b>								
ASTERIA II	28	12	0/88 (0%)	0/79 (0%)	x	x	bd	x
ASTERIA I	40	24	0/87 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe (ogółem)</b>								
ASTERIA I	24	24	12/87 (14%)	2/80 (3%)	<b>RR = 5,52 [1,27; 23,90]</b>	<b>NNH = 8 [5; 30]</b>	bd	W
ASTERIA II	28	12	9/88 (10%)	9/79 (11%)	RR = 0,90 [0,38; 2,15]	RD = -0,01 [-0,11; 0,08]	bd	S
<b>Zaburzenia naczyniowe ogółem</b>								
ASTERIA II	28	12	3/88 (3%)	2/79 (3%)	RR = 1,35 [0,23; 7,85]	RD = 0,01 [-0,04; 0,06]	bd	S
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (ogółem)</b>								
ASTERIA I	24	24	7/87 (8%)	2/80 (3%)	RR = 3,22 [0,69; 15,04]	RD = 0,06 [-0,01; 0,12]	bd	S
ASTERIA II	28	12	7/88 (8%)	6/79 (8%)	RR = 1,05 [0,37; 2,98]	RD = 0,00 [-0,08; 0,08]	bd	S
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>								
ASTERIA I	24	24	10/87 (12%)	13/80 (16%)	RR = 0,71 [0,33; 1,52]	RD = -0,05 [-0,15; 0,06]	bd	S
ASTERIA II	28	12	14/88 (16%)	7/79 (9%)	RR = 1,80 [0,76; 4,22]	RD = 0,07 [-0,03; 0,17]	bd	S
<b>Zaburzenia układu nerwowego ogółem</b>								
ASTERIA I	24	24	14/87 (16%)	4/80 (5%)	<b>RR = 3,22 [1,11; 9,37]</b>	<b>NNH = 9 [4; 49]</b>	bd	W
ASTERIA II	28	12	19/88 (22%)	8/79 (10%)	RR = 2,13 [0,99; 4,60]	<b>NNH = 8 [4; 168]</b>	bd	S
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ogółem)</b>								
ASTERIA I	24	24	12/87 (14%)	10/80 (13%)	RR = 1,10 [0,50; 2,41]	RD = 0,01 [-0,09; 0,12]	bd	S
ASTERIA II	28	12	4/88 (5%)	8/79 (10%)	RR = 0,45 [0,14; 1,43]	RD = -0,06 [-0,14; 0,02]	bd	S
<b>Zaburzenia żołądka i jelit (ogółem)</b>								
ASTERIA II	28	12	12/88 (14%)	12/79 (15%)	RR = 0,90 [0,43; 1,88]	RD = -0,02 [-0,12; 0,09]	bd	S
<b>Infekcje i zakażenia (ogółem)</b>								

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
ASTERIA I	24	24	32/87 (37%)	22/80 (28%)	RR = 1,34 [0,85; 2,10]	RD = 0,09 [-0,05; 0,23]	bd	S
ASTERIA II	28	12	34/88 (39%)	30/79 (38%)	RR = 1,02 [0,69; 1,50]	RD = 0,01 [-0,14; 0,15]	bd	S
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>								
ASTERIA I	24	24	3/87 (3%)	3/80 (4%)	RR = 0,92 [0,19; 4,43]	RD = 0,00 [-0,06; 0,05]	bd	S
ASTERIA II	28	12	2/88 (2%)	7/79 (9%)	RR = 0,26 [0,05; 1,20]	RD = -0,07 [-0,14; 0,004]	bd	S
ASTERIA I	40	24	4/87 (5%)	3/80 (4%)	RR = 1,23 [0,28; 5,31]	RD = 0,01 [-0,05; 0,07]	bd	S
<b>Zakażenia grzybicze</b>								
ASTERIA I	24	24	3/87 (3%)	0/80 (0%)	RR = 6,44 [0,34; 122,83]	RD = 0,03 [-0,01; 0,08]	bd	S
<b>Zakażenie układu moczowego</b>								
ASTERIA I	24	24	4/87 (5%)	2/80 (3%)	RR = 1,84 [0,35; 9,77]	RD = 0,02 [-0,03; 0,08]	bd	S
ASTERIA II	28	12	3/88 (3%)	1/79 (1%)	RR = 2,69 [0,29; 25,37]	RD = 0,02 [-0,02; 0,07]	bd	S
ASTERIA I	40	24	7/87 (8%)	3/80 (4%)	RR = 2,15 [0,57; 8,02]	RD = 0,04 [-0,03; 0,11]	bd	S
<b>Zapalenie jamy gardłowo-nosowej</b>								
ASTERIA I	24	24	11/87 (13%)	10/80 (13%)	RR = 1,01 [0,45; 2,25]	RD = 0,00 [-0,10; 0,10]	bd	S
ASTERIA II	28	12	12/88 (14%)	13/79 (17%)	RR = 0,83 [0,40; 1,71]	RD = -0,03 [-0,14; 0,08]	bd	S
ASTERIA I	40	24	14/87 (16%)	17/80 (21%)	RR = 0,76 [0,40; 1,43]	RD = -0,05 [-0,17; 0,07]	bd	S
<b>Zapalenie oskrzeli</b>								
ASTERIA I	24	24	2/87 (2%)	5/80 (6%)	RR = 0,37 [0,07; 1,84]	RD = -0,04 [-0,10; 0,02]	bd	S
ASTERIA II	28	12	0/88 (0%)	2/79 (3%)	RR = 0,18 [0,01; 3,69]	RD = -0,03 [-0,07; 0,02]	bd	S
ASTERIA I	40	24	2/87 (2%)	6/80 (8%)	RR = 0,31 [0,06; 1,48]	RD = -0,05 [-0,12; 0,01]	bd	S
<b>Zapalenie zatok</b>								
ASTERIA I	24	24	4/87 (5%)	4/80 (5%)	RR = 0,92 [0,24; 3,56]	RD = 0,00 [-0,07; 0,06]	bd	S
ASTERIA II	28	12	1/88 (1%)	2/79 (3%)	RR = 0,45 [0,04; 4,86]	RD = -0,01 [-0,06; 0,03]	bd	S
ASTERIA I	40	24	7/87 (8%)	5/80 (6%)	RR = 1,29 [0,43; 3,89]	RD = 0,02 [-0,06; 0,10]	bd	S
<b>SAE ogółem</b>								
ASTERIA I	24	24	3/87 (3%)	4/80 (5%)	RR = 0,69 [0,16; 2,99]	RD = -0,02 [-0,08; 0,05]	bd	S
ASTERIA II	28	12	1/88 (1%)	2/79 (3%)	RR = 0,45 [0,04; 4,86]	RD = -0,01 [-0,06; 0,03]	bd	S

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
ASTERIA I	40	24	5/87 (6%)	5/80 (6%)	RR = 0,92 [0,28; 3,06]	RD = -0,01 [-0,08; 0,07]	bd	S
<b>Ból kończyn (SAE)</b>								
ASTERIA I	24	24	1/87 (1%)	0/80 (0%)	RR = 2,76 [0,11; 66,82]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]	bd	S
ASTERIA I	40	24	1/87 (1%)	0/80 (0%)	RR = 2,76 [0,11; 66,82]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]	bd	S
<b>Cukrzyca typu 2 (SAE)</b>								
ASTERIA I	24	24	0/87 (0%)	1/80 (1%)	RR = 0,31 [0,01; 7,42]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S
ASTERIA I	40	24	0/87 (0%)	1/80 (1%)	RR = 0,31 [0,01; 7,42]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S
<b>Czerniak (SAE)</b>								
ASTERIA II	28	12	0/88 (0%)	0/79 (0%)	x	x	bd	x
<b>Choroba refluksowa przełyku (SAE)</b>								
ASTERIA I	24	24	0/87 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
ASTERIA I	40	24	0/87 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
<b>Dysplazja szyjki macicy (SAE)</b>								
ASTERIA I	24	24	0/87 (0%)	1/80 (1%)	RR = 0,31 [0,01; 7,42]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S
ASTERIA I	40	24	0/87 (0%)	1/80 (1%)	RR = 0,31 [0,01; 7,42]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S
<b>Hemoroidy/żylaki odbytnicy (SAE)</b>								
ASTERIA II	28	12	0/88 (0%)	1/79 (1%)	RR = 0,30 [0,01; 7,25]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S
<b>Kamica nerkowa (SAE)</b>								
ASTERIA II	28	12	0/88 (0%)	0/79 (0%)	x	x	bd	x
<b>Nadciśnienie (SAE)</b>								
ASTERIA I	24	24	1/87 (1%)	0/80 (0%)	RR = 2,76 [0,11; 66,82]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]	bd	S
ASTERIA I	40	24	1/87 (1%)	0/80 (0%)	RR = 2,76 [0,11; 66,82]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]	bd	S
<b>Niestabilna dławica piersiowa (SAE)</b>								
ASTERIA I	24	24	1/87 (1%)	0/80 (0%)	RR = 2,76 [0,11; 66,82]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]	bd	S
ASTERIA I	40	24	1/87 (1%)	0/80 (0%)	RR = 2,76 [0,11; 66,82]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]	bd	S
<b>Obrzęk naczynioruchowy (SAE)</b>								
ASTERIA II	28	12	1/88 (%)	0/79 (0%)	RR = 2,70 [0,11; 65,26]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]	bd	S



Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
ASTERIA I	40	24	1/87 (1%)	0/80 (0%)	RR = 2,76 [0,11; 66,82]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]	bd	S
<b>Pokrzywka (SAE)</b>								
ASTERIA I	24	24	0/87 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
ASTERIA II	28	12	1/88 (%)	0/79 (0%)	RR = 2,70 [0,11; 65,26]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]	bd	S
ASTERIA I	40	24	1/87 (1%)	0/80 (0%)	RR = 2,76 [0,11; 66,82]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]	bd	S
<b>Pokrzywka idiopatyczna (SAE)</b>								
ASTERIA II	28	12	1/88 (1%)	0/79 (0%)	RR = 2,70 [0,11; 65,26]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]	bd	S
ASTERIA I	40	24	0/87 (0%)	1/80 (1%)	RR = 0,31 [0,01; 7,42]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S
<b>Przewlekła obturacyjna choroba płuc (SAE)</b>								
ASTERIA I	24	24	0/87 (0%)	1/80 (1%)	RR = 0,31 [0,01; 7,42]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S
ASTERIA I	40	24	0/87 (0%)	1/80 (1%)	RR = 0,31 [0,01; 7,42]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S
<b>Stolec smolisty (SAE)</b>								
ASTERIA II	28	12	0/88 (0%)	0/79 (0%)	x	x	bd	x
<b>Usunięcie migdałków (SAE)</b>								
ASTERIA II	28	12	0/88 (0%)	0/79 (0%)	x	x	bd	x
<b>Aborcje sztucznie wywołane (SAE)</b>								
ASTERIA I	40	24	1/87 (1%)	0/80 (0%)	RR = 2,76 [0,11; 66,82]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]	bd	S
<b>Wstrząs anafilaktyczny (SAE)</b>								
ASTERIA I	40	24	0/87 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
<b>Wstrząs hipoglikemiczny (SAE)</b>								
ASTERIA I	40	24	0/87 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
<b>Zgony</b>								
ASTERIA II	28	12	0/88 (0%)	0/79 (0%)	x	x	bd	x
ASTERIA I	40	24	0/87 (0%)	0/80 (0%)	x	x	bd	x
<b>Zapalenie płuc (SAE)</b>								
ASTERIA II	28	12	0/88 (0%)	1/79 (%)	RR = 0.30 [0.01, 7.25]	RD = -0.01 [-0.05, 0.02]	bd	S
<b>Zapalenie wyrostka robaczkowego (SAE)</b>								

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)				
ASTERIA I	24	24	1/87 (1%)	0/80 (0%)	RR = 2,76 [0,11; 66,82]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]	bd	S
ASTERIA I	40	24	1/87 (1%)	0/80 (0%)	RR = 2,76 [0,11; 66,82]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]	bd	S
<b>Złamanie kości promieniowej (SAE)</b>								
ASTERIA I	24	24	0/87 (0%)	1/80 (1%)	RR = 0,31 [0,01; 7,42]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S
ASTERIA I	40	24	0/87 (0%)	1/80 (1%)	RR = 0,31 [0,01; 7,42]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd	S

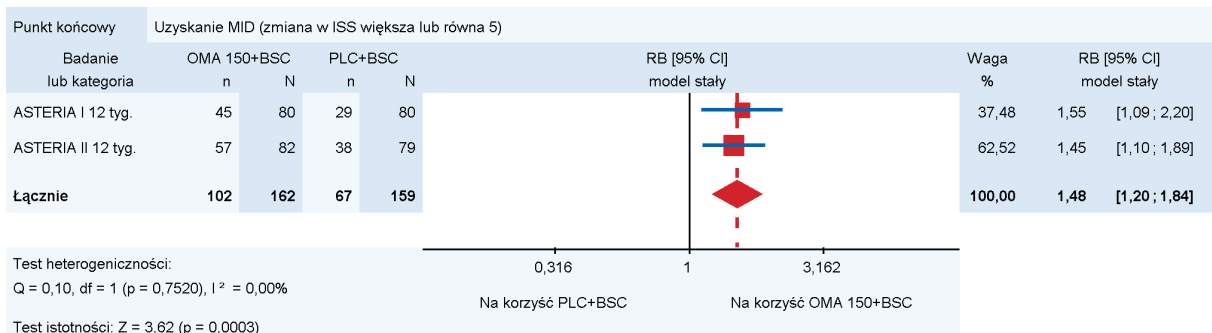
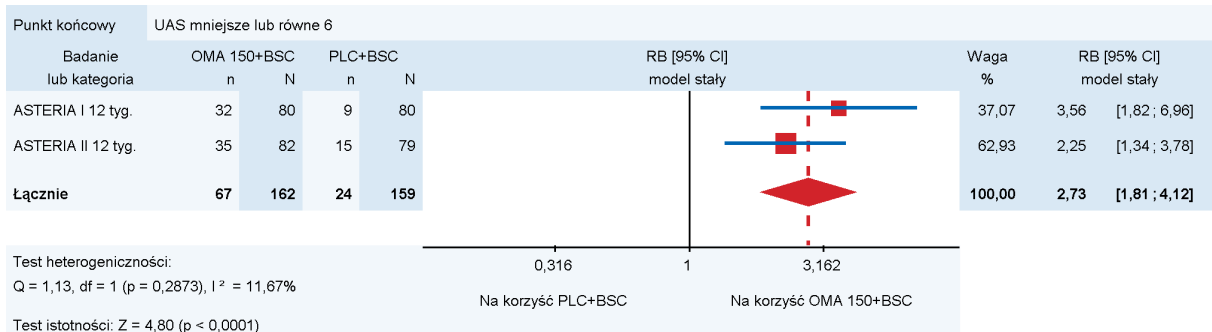
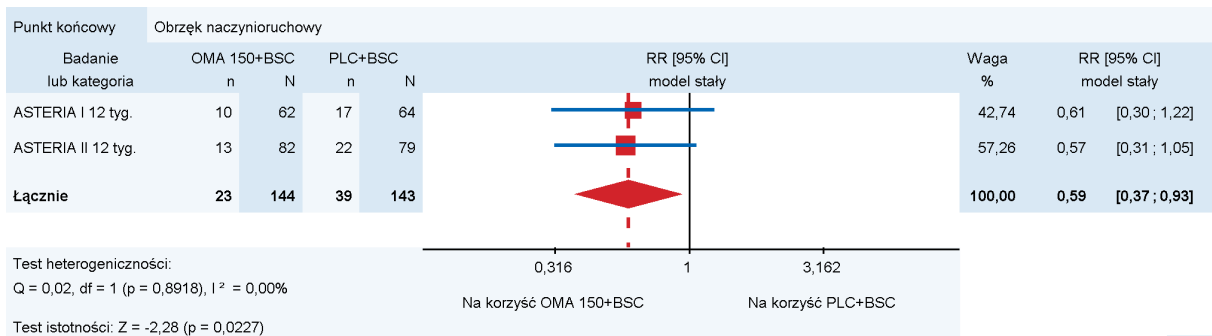
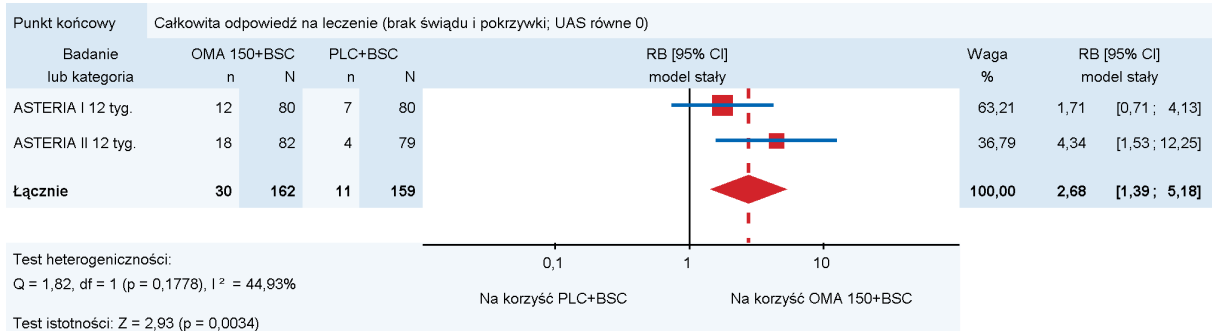
R – model losowy (DerSimonian&Laird)

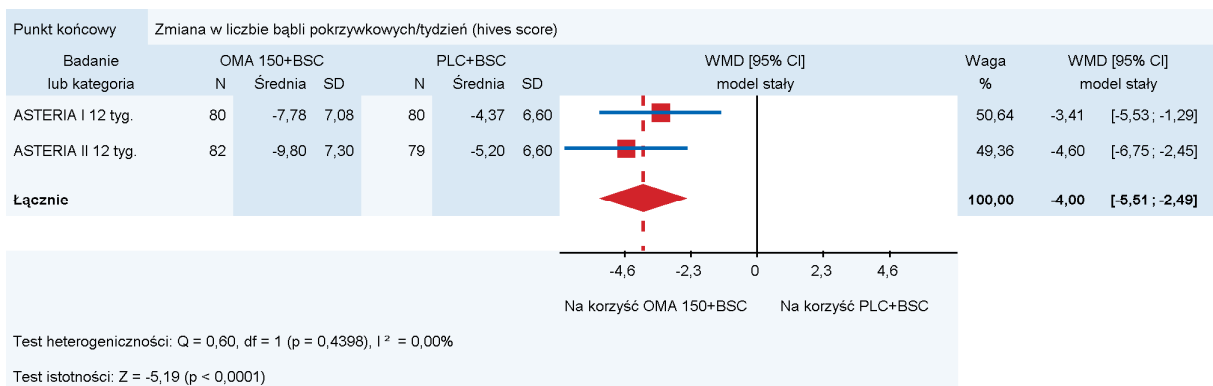
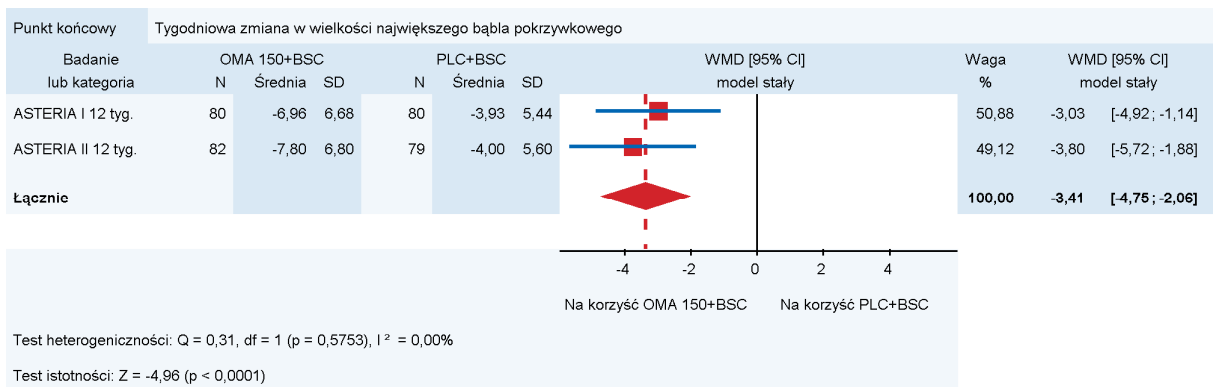
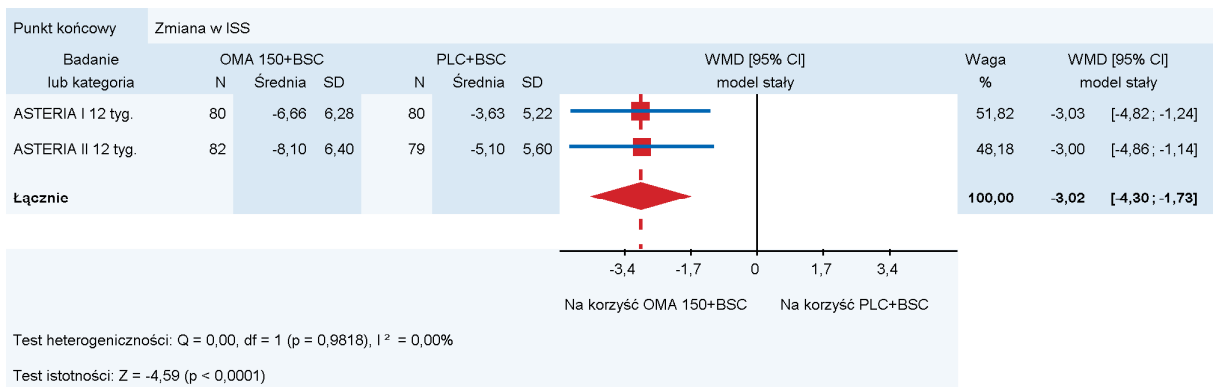
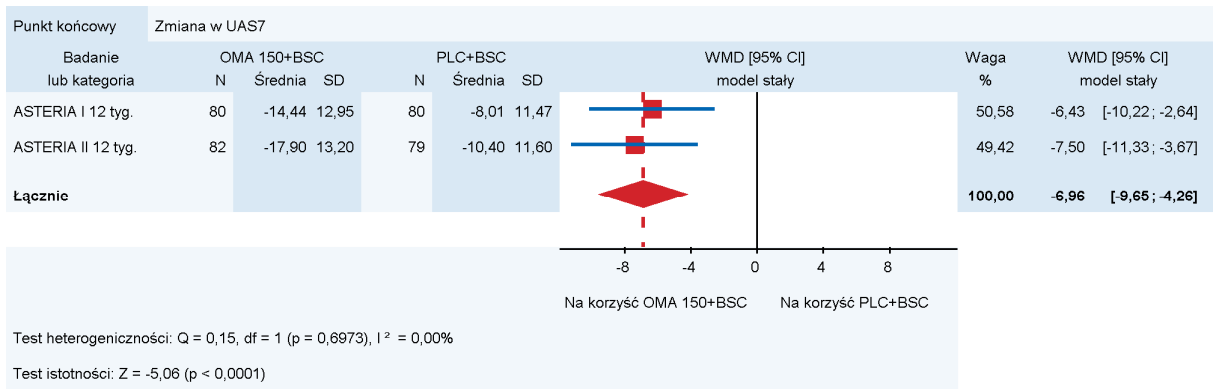
G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

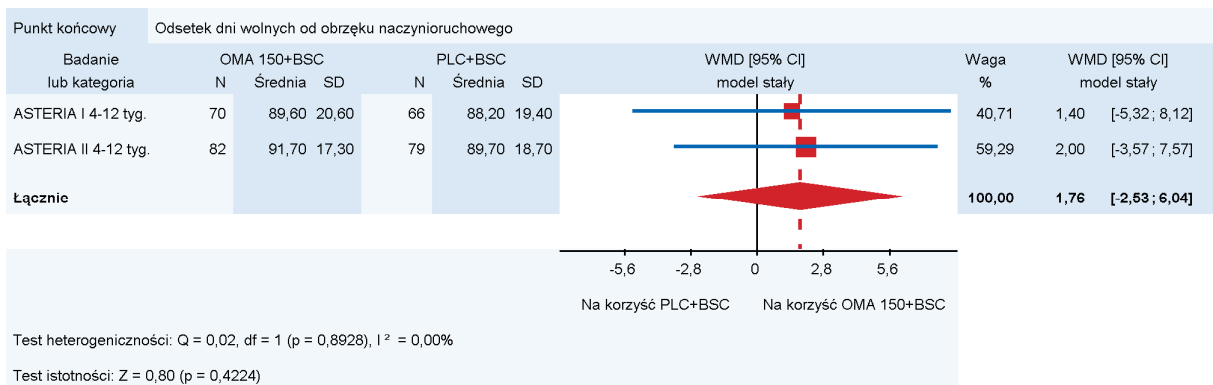
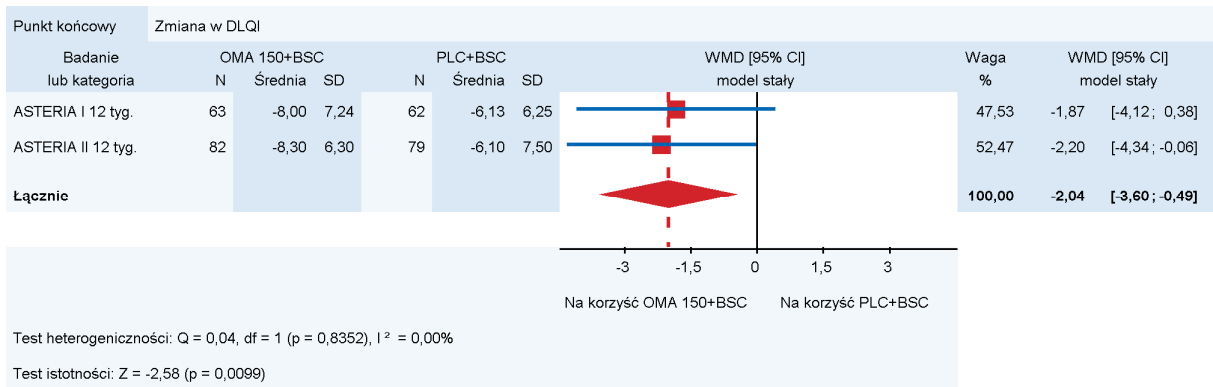
a) Wartość p raportowana przez autorów badania.

## 22.4.2.4. Wyniki metaanaliz dla dawki 150 mg OMA

### 22.4.2.4.1. Skuteczność







### 22.4.3. Porównanie CsA vs PLC

#### 22.4.3.1. Skuteczność

Tabela 102.

Zmiana w nasileniu objawów CSU dla porównania CsA vs PLC (Grattan 2000) – wyniki szczegółowe

Punkt końcowy	OB [tyg.]	OI [tyg.]	CsA		PLC		MD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M [95%CI]	N	M [95%CI]			
Zmiana UAS7	4	4	20	-12,70 [-18,8; -6,6]	10	-2,30 [-7,9; 3,3]	<b>MD = -10,40 [-17,62; -3,18]</b>	0,005	S
Zmiana w VAS	4	4	20	-3,0 [-4,5; -1,5]	10	-0,7 [-2,3; 0,9]	<b>MD = -2,30 [-4,20; -0,40]</b>	0,026	S
Zmiana w skali nasilenia świądu (score for itch number) <sup>b</sup>	4	4	20	-1,4	10	-0,6	-0,8	bd	x
Zmiana w skali występowania bąbli pokrzywkowych na dzień (score for weal number) <sup>b</sup>	4	4	20	-1,3	10	-0,1	-1,2	bd	x

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogenności.

b) Wartości odczytane z wykresu.

Tabela 103.

Procentowa poprawa w skali nasilenia objawów (severity score)<sup>6</sup> względem wartości wyjściowej dla porównania CsA vs PLC (Vena 2006) – wyniki szczegółowe

Grupa badana (okres stosowania CsA)	OB [tyg.]	OI [tyg.]	CsA		PLC		MD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SD)	N	M (SD)			
CsA (16 tyg.)	8	8	31	62,5%	35	23,3%	x	0,03	x
CsA (8 tyg.)	8	8	33	62,1%	35	23,3%	x	0,02	x
CsA (16 tyg.)	16	16	31	52,9%	35	25,0%	x	<0,01	x
CsA (8 tyg.)	16	8	33	45,6%	35	25,0%	x	<0,05	x

<sup>6</sup> Skala opisana w publikacji Breneman 1995 [26]. Ocenie w tej skali podlega nasilenie 5 objawów pokrzywki (punktacja 0–3).

Grupa badana (okres stosowania CsA)	OB [tyg.]	OI [tyg.]	CsA		PLC		MD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SD)	N	M (SD)			
CsA (16 tyg.)	24	16	31	41,7%	35	30,2%	x	>0,05	x
CsA (8 tyg.)	24	8	33	46,9%	35	30,2%	x	>0,05	x

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

b) W badaniu występowały dwie grupy badane CsA (8 tyg.), a następnie PLC (8 tyg.) oraz CsA (16 tyg.). W przypadku wyników dla 8 tyg. stosowania terapii wynik w dokumencie głównym przedstawiono jako średnią ważoną obu grup.

**Tabela 104.**  
Stosowanie leczenia ratunkowego dla porównania CsA vs PLC (Vena 2006) – wyniki szczegółowe

Punkt końcowy	OB [tyg.]	OI [tyg.]	CsA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH[95% CI]	p <sup>a</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
Stosowanie leczenia doraźnego	24	8	14/33 (42,4%)	11/35 (31%)	RR = 1,35 [0,72; 2,54],	RD = 0,11 [-0,12; 0,34]	>0,05	S
Stosowanie leczenia doraźnego	24	16	6/31 (19,4%)	11/35 (31%)	RR = 0,62 [0,26; 1,47],	RD = -0,12 [-0,33; 0,09]	>0,05	S

**Tabela 105.**  
Odpowiedź na leczenie dla porównania CsA vs PLC (Grattan 2000) – wyniki szczegółowe

Punkt końcowy	OB [tyg.]	OI [tyg.]	CsA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
Odpowiedź na leczenie	4	4	8/19 (42%)	0/10 (0%)	RR = 9,35 [0,59; 147,09]	NNT = 3 [2; 7]	<0,05	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania.

b) Odpowiedź definiowana jako redukcja UAS7 <25% względem wartości wyjściowej

Tabela 106.

Procentowa poprawa w DLQI względem wartości wyjściowej wyrażona dla porównania CsA vs PLC (Vena 2006) – wyniki szczegółowe

Grupa badana (okres stosowania CsA)	OB [tyg.]	OI [tyg.]	CsA		PLC		MD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SD)	N	M (SD)			
CsA (16 tyg.)	8	8	31	60,2%	35	26,1%	x	0,03	x
CsA (8 tyg.)	8	8	33	65,7%	35	26,1%	x	0,008	x
CsA (16 tyg.)	16	16	31	63,9%	35	33,9%	x	0,05	x
CsA (8 tyg.)	16	8	33	68,4%	35	33,9%	x	0,04	x
CsA (16 tyg.)	24	16	31	62,2%	35	34,6%	x	>0,05	x
CsA (8 tyg.)	24	8	33	63,6%	35	34,6%	x	>0,05	x

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

b) W badaniu występowały dwie grupy badane CsA (8 tyg.), a następnie PLC (8 tyg.) oraz CsA (16 tyg.). W przypadku wyników dla 8 tyg. stosowania terapii wynik w dokumencie głównym przedstawiono jako średnią ważoną obu grup.

Tabela 107.

Ogólna ocena szansy na uzyskanie poprawy w całkowitej ocenie podmiotowej (SGA of relief) dla porównania CsA vs PLC (Vena 2006) – wyniki szczegółowe

Grupa badana (okres stosowania CsA)	OB [tyg.]	OI [tyg.]	CsA	PLC	p <sup>a</sup>	G
			OR	OR		
CsA (16 tyg.)	8	8	3,2	1,1	0,01	x
CsA (8 tyg.)	8	8	3,9	1,1	0,02	x
CsA (16 tyg.)	16	16	2,3	1,5	>0,05	x
CsA (8 tyg.)	16	8	1,5	1,5	>0,05	x
CsA (16 tyg.)	24	16	1,7	1,7	>0,05	x
CsA (8 tyg.)	24	8	0,9	1,7	>0,05	x

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.



## 22.4.3.2. Utrata z badania

Tabela 108.  
Utrata z badań dla porównania CsA vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	CsA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>Utrata z badania ogółem</b>								
<b>Grattan 2000</b>	4	4	1/20 (5%)	0/10 (0%)	1,57 [0,07; 35,46]	RD = 0,05 [-0,13; 0,23]	bd	S
<b>Vena 2006</b>	16	16	7/31 (23%)	17/35 (49%)	<b>0,46 [0,22; 0,97]</b>	<b>NNT = 4 [3; 27]</b>	bd	S
	16	8	12/33 (36%)	17/35 (49%)	0,75 [0,43; 1,32]	RD = -0,12 [-0,36; 0,11]	bd	S
<b>Vena 2006</b>	24	16	8/31 (26%)	17/35 (49%)	0,53 [0,27; 1,06]	<b>NNT = 5 [3; 666]</b>	bd	S
	24	8	13/33 (40%)	17/35 (49%)	0,81 [0,47; 1,40]	RD = -0,09 [-0,33; 0,14]	bd	S
<b>Utrata z powodu AE</b>								
<b>Vena 2006</b>	24	16	2/31 (6%)	0/35 (0%)	5,63 [0,28; 112,84]	RD = 0,06 [-0,04; 0,17]	bd	S
	24	8	2/33 (6%)	0/35 (0%)	5,29 [0,26; 106,33]	RD = 0,06 [-0,04; 0,16]	bd	S
<b>Utrata z powodu braku skuteczności</b>								
<b>Vena 2006</b>	16	16	2/31 (6%)	11/35 (31%)	<b>0,21 [0,05; 0,86]</b>	<b>NNT = 4 [3; 14]</b>	bd	S
	16	8	7/33 (21%)	11/35 (31%)	0,67 [0,30; 1,53]	RD = -0,10 [-0,31; 0,11]	bd	S
	24	16	3/31 (9%)	11/35 (31%)	0,31 [0,09; 1,004]	<b>NNT = 5 [3; 32]</b>	bd	S
	24	8	8/33 (24%)	11/35 (31%)	0,77 [0,35; 1,68]	RD = -0,07 [-0,28; 0,14]	bd	S
<b>Utrata z powodu złego samopoczucia pacjenta i braku skuteczności</b>								
<b>Grattan 2000</b>	4	4	1/20 (5%)	0/10 (0%)	1,57 [0,07; 35,46]	RD = 0,05 [-0,13; 0,23]	bd	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

## 22.4.3.3. Bezpieczeństwo

Tabela 109.  
Zdarzenia niepożądane dla porównania CsA vs PLC (Vena 2006) – wyniki szczegółowe

Grupa badana (okres stosowania CsA)	OB [tyg.]	OI [tyg.]	CsA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>AE ogółem</b>								
CsA (16 tyg.)	24	16	20/31 (65%)	16/35 (46%)	1,41 [0,90; 2,20]	RD = 0,19 [-0,05; 0,42]	bd	S
CsA (8 tyg.)	24	8	24/33 (73%)	16/35 (46%)	<b>1,59 [1,05; 2,41]</b>	<b>NNH = 3 [2; 21]</b>	bd	S
<b>Ból w nadbrzuszu</b>								
CsA (16 tyg.)	24	16	5/31 (16%)	2/35 (6%)	2,82 [0,59; 13,53]	RD = 0,10 [-0,05; 0,25]	bd	S
CsA (8 tyg.)	24	8	5/33 (15%)	2/35 (6%)	2,65 [0,55; 12,74]	RD = 0,09 [-0,05; 0,24]	bd	S
<b>Parestezja</b>								
CsA (16 tyg.)	24	16	5/31 (16%)	0/35 (0%)	12,38 [0,71; 215,14]	NNH = 6 [3; 39]	bd	S
CsA (8 tyg.)	24	8	4/33 (12%)	0/35 (0%)	9,53 [0,53; 170,42]	NNH = 8 [4; 941]	bd	S
<b>Zaczerwienienie skóry</b>								
CsA (16 tyg.)	24	16	3/31 (10%)	1/35 (3%)	3,39 [0,37; 30,90]	RD = 0,07 [-0,05; 0,19]	bd	S
CsA (8 tyg.)	24	8	1/33 (3%)	1/35 (3%)	1,06 [0,07; 16,27]	RD = 0,00 [-0,08; 0,08]	bd	S
<b>Ból głowy</b>								
CsA (16 tyg.)	24	16	3/31 (10%)	3/35 (9%)	1,13 [0,25; 5,19]	RD = 0,01 [-0,13; 0,15]	bd	S
CsA (8 tyg.)	24	8	3/33 (9%)	3/35 (9%)	1,06 [0,23; 4,89]	RD = 0,01 [-0,13; 0,14]	bd	S
<b>Ból stawów</b>								
CsA (16 tyg.)	24	16	2/31 (6%)	2/35 (6%)	1,13 [0,17; 7,54]	RD = 0,01 [-0,11; 0,12]	bd	S
CsA (8 tyg.)	24	8	1/33 (3%)	2/35 (6%)	0,53 [0,05; 5,58]	RD = -0,03 [-0,12; 0,07]	bd	S
<b>Ból pleców</b>								
CsA (16 tyg.)	24	16	2/31 (6%)	1/35 (3%)	2,26 [0,22; 23,71]	RD = 0,04 [-0,07; 0,14]	bd	S
CsA (8 tyg.)	24	8	1/33 (3%)	1/35 (3%)	1,06 [0,07; 16,27]	RD = 0,00 [-0,08; 0,08]	bd	S

Grupa badana (okres stosowania CsA)	OB [tyg.]	OI [tyg.]	CsA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>Zapalenie spojówek</b>								
CsA (16 tyg.)	24	16	2/31 (6%)	0/35 (0%)	5,63 [0,28; 112,84]	RD = 0,06 [-0,04; 0,17]	bd	S
CsA (8 tyg.)	24	8	0/33 (0%)	0/35 (0%)	x	x	bd	x
<b>Nieżyt żołądka i jelit</b>								
CsA (16 tyg.)	24	16	2/31 (6%)	0/35 (0%)	5,63 [0,28; 112,84]	RD = 0,06 [-0,04; 0,17]	bd	S
CsA (8 tyg.)	24	8	1/33 (3%)	0/35 (0%)	3,18 [0,13; 75,33]	RD = 0,03 [-0,05; 0,11]	bd	S
<b>Nadmierne owłosienie</b>								
CsA (16 tyg.)	24	16	2/31 (6%)	0/35 (0%)	5,63 [0,28; 112,84]	RD = 0,06 [-0,04; 0,17]	bd	S
CsA (8 tyg.)	24	8	1/33 (3%)	0/35 (0%)	3,18 [0,13; 75,33]	RD = 0,03 [-0,05; 0,11]	bd	S
<b>Zawroty głowy</b>								
CsA (16 tyg.)	24	16	2/31 (6%)	0/35 (0%)	5,63 [0,28; 112,84]	RD = 0,06 [-0,04; 0,17]	bd	S
CsA (8 tyg.)	24	8	1/33 (3%)	0/35 (0%)	3,18 [0,13; 75,33]	RD = 0,03 [-0,05; 0,11]	bd	S
<b>Nadciśnienie</b>								
CsA (16 tyg.)	24	16	1/31 (3%)	0/35 (0%)	3,38 [0,14; 79,95]	RD = 0,03 [-0,05; 0,12]	bd	S
CsA (8 tyg.)	24	8	2/33 (6%)	0/35 (0%)	5,29 [0,26; 106,33]	RD = 0,06 [-0,04; 0,16]	bd	S
<b>Migrena</b>								
CsA (16 tyg.)	24	16	1/31 (3%)	2/35 (6%)	0,56 [0,05; 5,93]	RD = -0,02 [-0,12; 0,07]	bd	S
CsA (8 tyg.)	24	8	3/33 (9%)	2/35 (6%)	1,59 [0,28; 8,93]	RD = 0,03 [-0,09; 0,16]	bd	S
<b>Świąd</b>								
CsA (16 tyg.)	24	16	1/31 (3%)	2/35 (6%)	0,56 [0,05; 5,93]	RD = -0,02 [-0,12; 0,07]	bd	S
CsA (8 tyg.)	24	8	2/33 (6%)	2/35 (6%)	1,06 [0,16; 7,10]	RD = 0,00 [-0,11; 0,12]	bd	S
<b>Gorączka</b>								
CsA (16 tyg.)	24	16	1/31 (3%)	1/35 (3%)	1,13 [0,07; 17,30]	RD = 0,00 [-0,08; 0,09]	bd	S
CsA (8 tyg.)	24	8	2/33 (6%)	1/35 (3%)	2,12 [0,20; 22,31]	RD = 0,03 [-0,07; 0,13]	bd	S
<b>Zespół grypowy</b>								
CsA (16 tyg.)	24	16	0/31 (0%)	3/35 (9%)	0,16 [0,01; 2,99]	RD = -0,09 [-0,19; 0,02]	bd	S

Grupa badana (okres stosowania CsA)	OB [tyg.]	OI [tyg.]	CsA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>CsA (8 tyg.)</b>	24	8	5/33 (15%)	3/35 (9%)	1,77 [0,46; 6,82]	RD = 0,07 [-0,09; 0,22]	bd	S
<b>Drżenie</b>								
<b>CsA (16 tyg.)</b>	24	16	0/31 (0%)	0/35 (0%)	x	x	bd	x
<b>CsA (8 tyg.)</b>	24	8	2/33 (6%)	0/35 (0%)	5,29 [0,26; 106,33]	RD = 0,06 [-0,04; 0,16]	bd	S
<b>Pokrzywka</b>								
<b>CsA (16 tyg.)</b>	24	16	0/31 (0%)	0/35 (0%)	x	x	bd	x
<b>CsA (8 tyg.)</b>	24	8	2/33 (6%)	0/35 (0%)	5,29 [0,26; 106,33]	RD = 0,06 [-0,04; 0,16]	bd	
<b>Pokrzywka pogarszająca się</b>								
<b>CsA (16 tyg.)</b>	24	16	0/31 (0%)	2/35 (6%)	0,23 [0,01; 4,51]	RD = -0,06 [-0,15; 0,04]	bd	S
<b>CsA (8 tyg.)</b>	24	8	2/33 (6%)	2/35 (6%)	1,06 [0,16; 7,10]	RD = 0,00 [-0,11; 0,12]	bd	S
<b>Nieżyt żołądka</b>								
<b>CsA (16 tyg.)</b>	24	16	0/31 (0%)	2/35 (6%)	0,23 [0,01; 4,51]	RD = -0,06 [-0,15; 0,04]	bd	S
<b>CsA (8 tyg.)</b>	24	8	0/33 (0%)	2/35 (6%)	0,21 [0,01; 4,25]	RD = -0,06 [-0,15; 0,04]	bd	S
<b>Inne AE</b>								
<b>CsA (16 tyg.)</b>	24	16	9/31 (29%)	3/35 (9%)	<b>3,39 [1,01; 11,40]</b>	<b>NNH = 4 [2; 50]</b>	bd	S
<b>CsA (8 tyg.)</b>	24	8	8/33 (24%)	3/35 (9%)	2,83 [0,82; 9,76]	RD = 0,16 [-0,02; 0,33]	bd	S
<b>Ból w okolicy piersiowej (SAE)</b>								
<b>CsA (16 tyg.)</b>	24	16	1/31 (3%)	0/35 (0%)	3,38 [0,14; 79,95]	RD = 0,03 [-0,05; 0,12]	bd	S
<b>CsA (8 tyg.)</b>	24	8	0/33 (0%)	0/35 (0%)	x	x	bd	x
<b>Ostre zapalenie żołądka i jelit (SAE)</b>								
<b>CsA (16 tyg.)</b>	24	16	0/31 (0%)	0/35 (0%)	x	x	bd	x
<b>CsA (8 tyg.)</b>	24	8	1/33 (3%)	0/35 (0%)	3,18 [0,13; 75,33]	RD = 0,03 [-0,05; 0,11]	bd	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

#### **22.4.3.4. Wyniki metaanaliz**

W obrębie badań dla CsA nie przeprowadzono metaanaliz.

## 22.5. Szczegółowe wyniki dla 4 i 8 tygodnia terapii OMA

### 22.5.1.1. Wczesna skuteczność dla dawki 150 mg OMA

Tabela 110.  
Zmiana UAS7 względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SE)	N	M (SE)			
ASTERIA I <sup>b</sup>	4	4	80	-9,55 (1,31)	80	-6,4 (1,02)	-3,15 [-6,40; 0,10]	bd	S
ASTERIA I <sup>b</sup>	8	8	80	-14,24 (1,48)	80	-7,78 (1,21)	<b>-6,46 [-10,21; -2,71]</b>	bd	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski  
 a) Wartość p raportowana przez autorów badania.  
 b) Wyniki w całości oparte o dane odczytane z wykresów.

Tabela 111.  
Zmiana ISS względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SE)	N	M (SE)			
ASTERIA I <sup>b</sup>	4	4	80	-4,75 (0,62)	80	-3,18 (0,5)	<b>MD = -1,57 [-3,13; -0,01]</b>	bd	W
ASTERIA II (WK) <sup>b</sup>	4	4	82	7,73 (0,62)	79	9,64 (0,57)	<b>MD = -1,91 [-3,56; -0,26]</b>	bd	W
ASTERIA I <sup>b</sup>	8	8	80	-6,75 (0,74)	80	-3,84 (0,57)	<b>MD = -2,91 [-4,74; -1,08]</b>	bd	W
ASTERIA II (WK) <sup>b</sup>	8	8	82	7,0 (0,64)	79	8,97 (0,62)	<b>MD = -1,97 [-3,72; -0,22]</b>	bd	W
METAANALIZA 4 tyg.	4	4	162	x	159	x	<b>WMD = -1,73 [-2,86; -0,60]</b>	0,77	W
METAANALIZA 8 tyg.	8	8	162	x	159	x	<b>WMD = -2,42 [-3,68; -1,15]</b>	0,47	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski; WK – wartość końcowa;  
 a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.  
 b) Wyniki w całości oparte o dane odczytane z wykresów.

Tabela 112.

Zmiana w skali dla liczby bąbli pokrzywkowych/tydzień (*hives score*) względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 150 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SE)	N	M (SE)			
ASTERIA I <sup>b</sup>	4	4	80	-4,82 (0,77)	80	-3,26 (0,56)	MD = -1,56 [-3,43; 0,31]	bd	S
ASTERIA II (WK) <sup>b</sup>	4	4	82	10,22 (0,87)	79	13,12 (0,82)	MD = -2,90 [-5,24; -0,56]	bd	W
ASTERIA I <sup>b</sup>	8	8	80	-7,46 (0,81)	80	-3,94 (0,68)	MD = -3,52 [-5,59; -1,45]	bd	W
ASTERIA II (WK) <sup>b</sup>	8	8	82	8,46 (0,86)	79	12,12 (0,8)	MD = -3,66 [-5,96; -1,36]	bd	W
METAANALIZA 4 tyg.	4	4	162	x	159	x	WMD = -2,08 [-3,54; -0,62]	0,38	W
METAANALIZA 8 tyg.	8	8	162	x	159	x	WMD = -3,58 [-5,12; -2,04]	0,93	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski; WK – wartość końcowa

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Wyniki w całości oparte o dane odczytane z wykresów.

### 22.5.1.2. Wczesna skuteczność dla dawki 300 mg OMA

Tabela 113.

Zmiana UAS7 względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SE)	N	M (SE)			
MYSTIQUE	4	4	25	-19,93 (12,38 <sup>c</sup> )	21	-6,91 (9,84 <sup>c</sup> )	MD = -13,02 [-19,44; -6,60]	<0,001	W
GLACIAL <sup>b</sup>	4	4	252	-15,64 (0,84)	83	-6,39 (1,05)	MD = -9,25 [-11,89; -6,61]	bd	W
ASTERIA I <sup>b</sup>	4	4	81	-17,02 (1,43)	80	-6,4 (1,02)	MD = -10,62 [-14,06; -7,18]	bd	W
GLACIAL <sup>b</sup>	8	8	252	-17,35 (0,86)	83	-8,07 (1,21)	MD = -9,28 [-12,19; -6,37]	bd	W
ASTERIA I <sup>b</sup>	8	8	81	-19,16 (1,44)	80	-7,78 (1,21)	MD = -11,38 [-15,07; -7,69]	Bd	W
METAANALIZA 4 tyg.	4	4	358	x	184	x	WMD = -10,07 [-12,06; -8,08]	0,53	W
METAANALIZA 8 tyg.	8	8	333	x	163	x	WMD = -10,09 [-12,37; -7,80]	0,38	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

- a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.  
 b) Wyniki w całości oparte o dane odczytane z wykresów.  
 c) SD

**Tabela 114.**  
**Zmiana ISS względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe**

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SE)	N	M (SE)			
MYSTIQUE	4	4	25	-9,22 (5,98 <sup>c</sup> )	21	-3,45 (5,22 <sup>c</sup> )	MD = -5,77 [-9,01; -2,53]	<0,001	W
GLACIAL <sup>b</sup>	4	4	252	-7,07 (0,4)	83	-3,5 (0,58)	MD = -3,57 [-4,95; -2,19]	bd	W
ASTERIA I <sup>b</sup>	4	4	81	-7,78 (0,65)	80	-3,18 (0,5)	MD = -4,60 [-6,21; -2,99]	bd	W
ASTERIA II (WK) <sup>b</sup>	4	4	79	4,92 (0,56)	79	9,64 (0,57)	MD = -4,72 [-6,29; -3,15]	bd	W
GLACIAL <sup>b</sup>	8	8	252	-7,77 (0,39)	83	-4,1 (0,61)	MD = -3,67 [-5,09; -2,25]	bd	W
ASTERIA I <sup>b</sup>	8	8	81	-8,44 (0,67)	80	-3,84 (0,57)	MD = -4,60 [-6,32; -2,88]	bd	W
ASTERIA II (WK) <sup>b</sup>	8	8	79	4,43 (0,61)	79	8,97 (0,62)	MD = -4,54 [-6,24; -2,84]	bd	W
METAANALIZA 4 tyg.	4	4	437	x	263	x	WMD = -4,33 [-5,17; -3,49]	0,52	W
METAANALIZA 8 tyg.	8	8	412	x	242	x	WMD = -4,19 [-5,11; -3,27]	0,64	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski; WK – wartość końcowa;

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Wyniki w całości oparte o dane odczytane z wykresów.

c) SD

**Tabela 115.**  
**Zmiana w skali dla liczby bąbli pokrzywkowych/tydzień (*hives score*) względem wartości wyjściowej dla porównania OMA 300 mg vs PLC – wyniki szczegółowe**

Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SE)	N	M (SE)			
MYSTIQUE	4	4	25	-10,71 (6,75 <sup>c</sup> )	21	-3,46 (5,17 <sup>c</sup> )	MD = -7,25 [-10,70; -3,80]	<0,001	W
ASTERIA I <sup>b</sup>	4	4	81	-9,28 (0,86)	80	-3,26 (0,56)	MD = -6,02 [-8,03; -4,01]	bd	W
ASTERIA II (WK) <sup>b</sup>	4	4	79	5,57 (0,73)	79	13,12 (0,82)	MD = -7,55 [-9,70; -5,40]	bd	W



Badanie	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		MD/WMD [95%CI]	p <sup>a</sup>	G
			N	M (SE)	N	M (SE)			
<b>ASTERIA I<sup>b</sup></b>	8	8	81	-10,66 (0,85)	80	-3,94 (0,68)	<b>MD = -6,72 [-8,85; -4,59]</b>	bd	W
<b>ASTERIA II (WK)<sup>b</sup></b>	8	8	79	4,39 (0,74)	79	12,12 (0,8)	<b>MD = -7,73 [-9,87; -5,59]</b>	bd	W
<b>METAANALIZA 4 tyg.</b>	4	4	185	x	180	x	<b>WMD = -6,81 [-8,16; -5,46]</b>	0,57	W
<b>METAANALIZA 8 tyg.</b>	8	8	160	x	159	x	<b>WMD = -7,22 [-8,73; -5,71]</b>	0,51	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski; WK – wartość końcowa

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

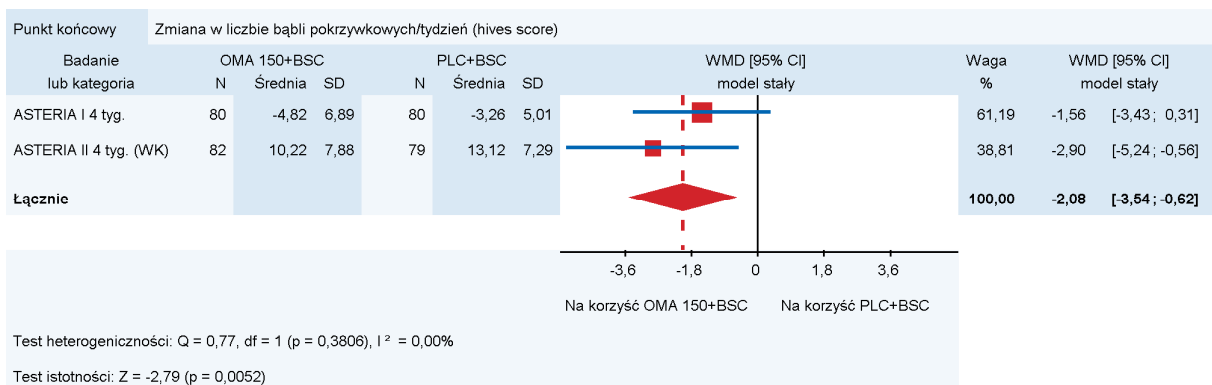
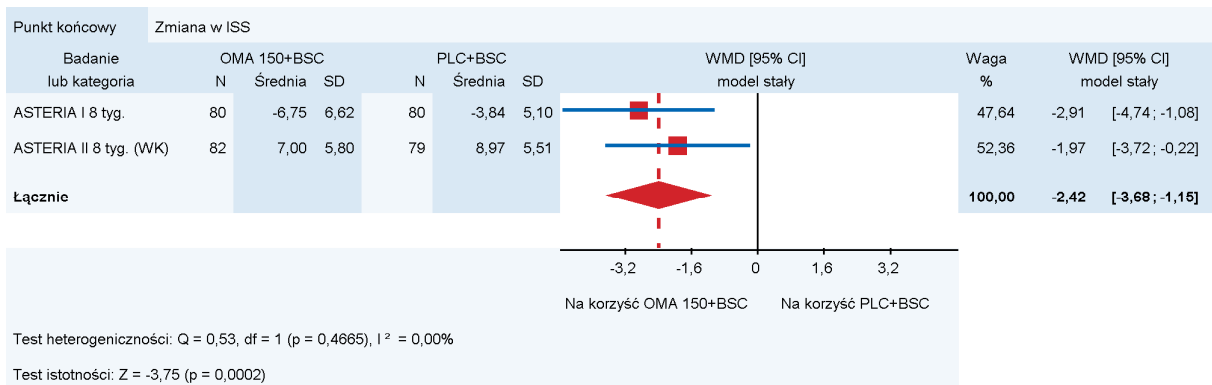
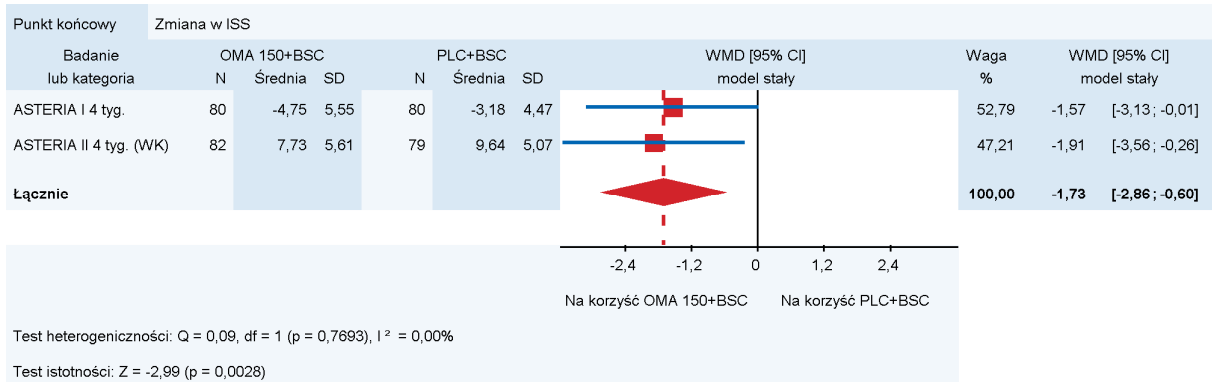
b) Wyniki w całości oparte o dane odczytane z wykresów.

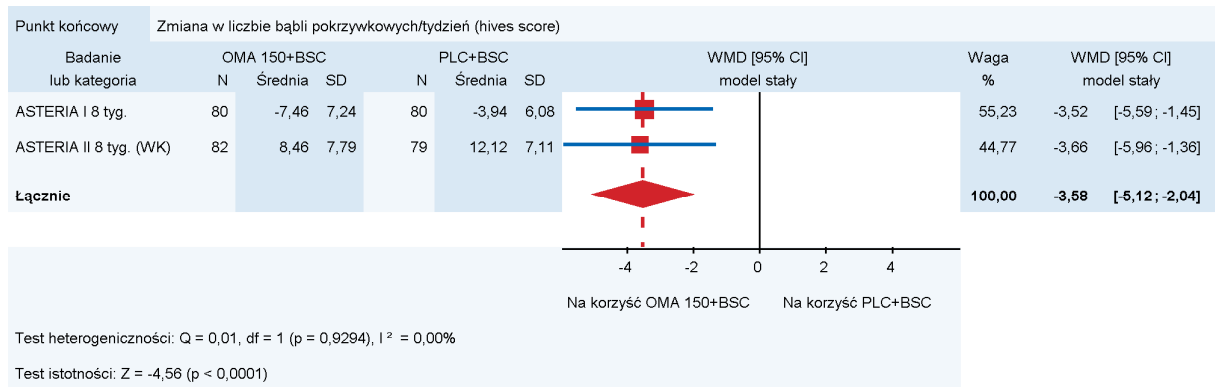
c) SD

### 22.5.1.3. Wczesna skuteczność – wyniki metaanaliz

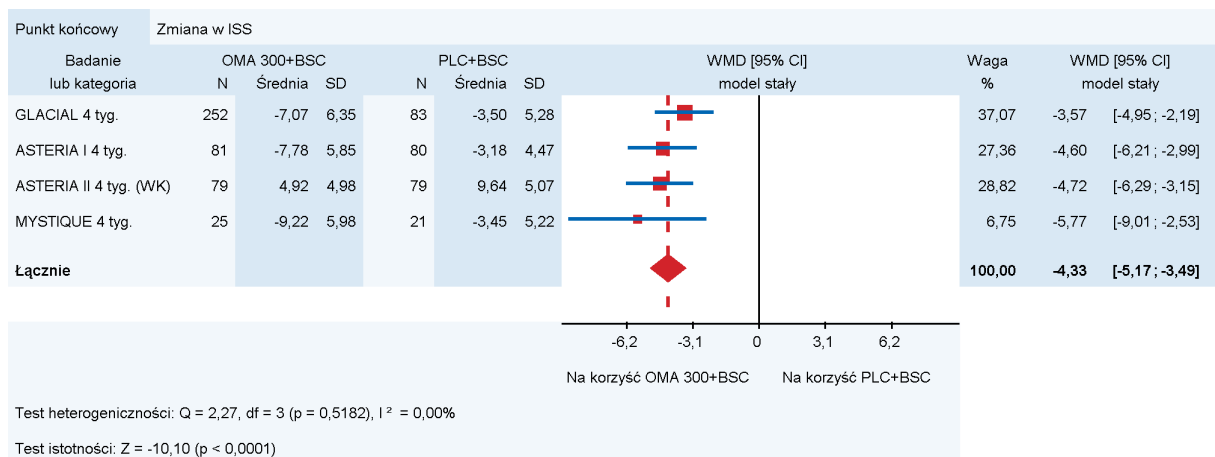
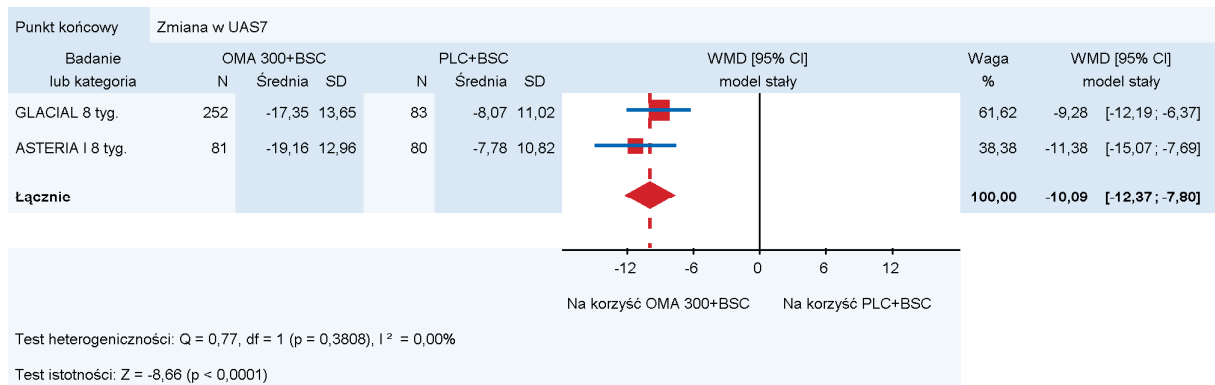
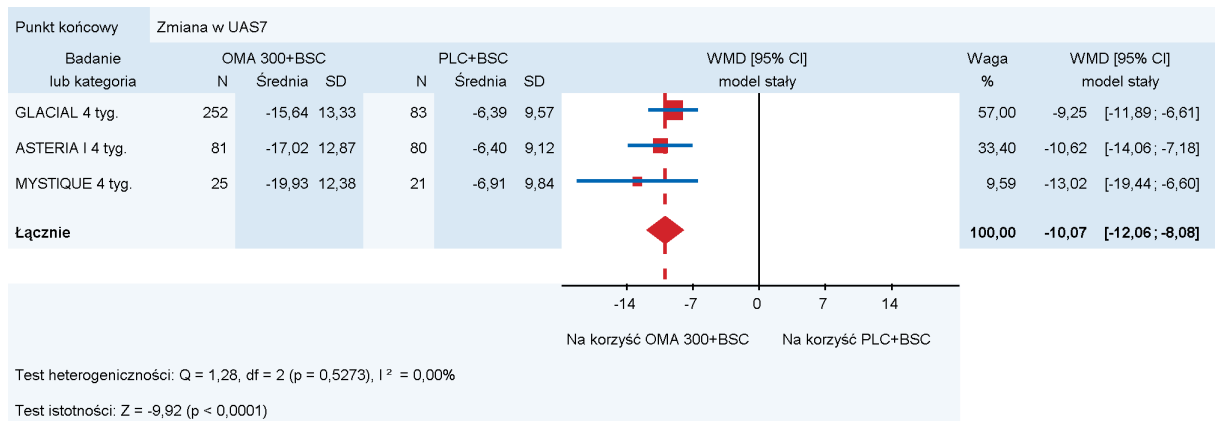
Wyniki metaanaliz opisane jako OMA + BSC odpowiadają wynikom opisanym jako OMA w dokumencie głównym i Aneksie (zestawienie tabelaryczne), wyniki metaanaliz opisane jako PLC + BSC odpowiadają wynikom opisanym jako PLC w dokumencie głównym i Aneksie (zestawienie tabelaryczne).

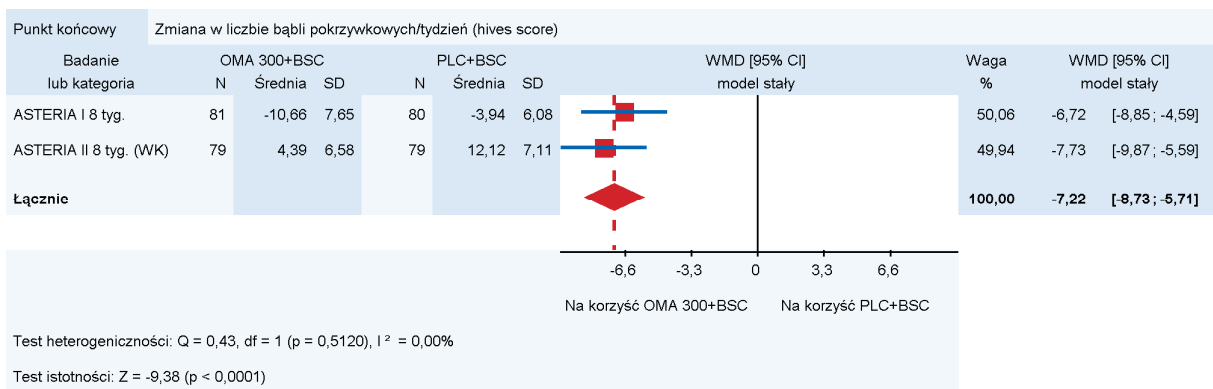
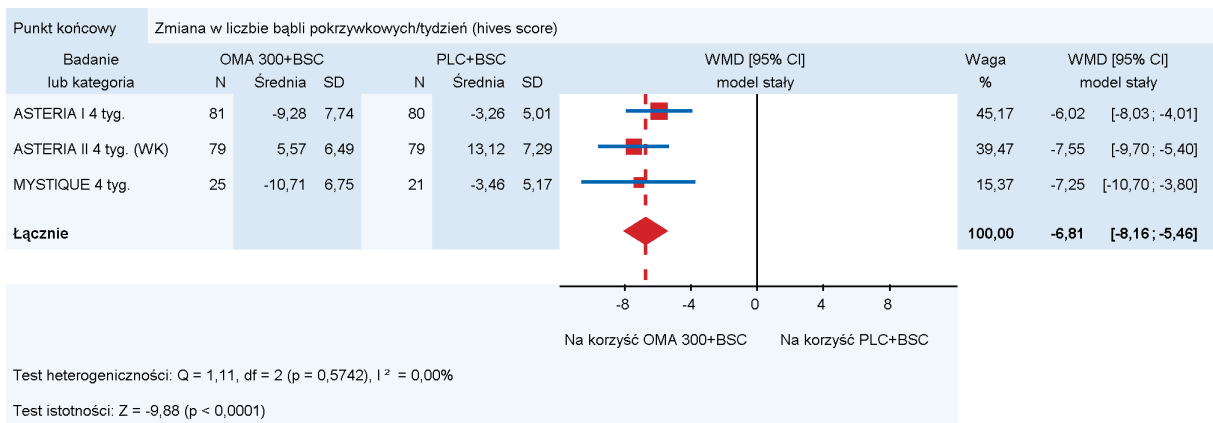
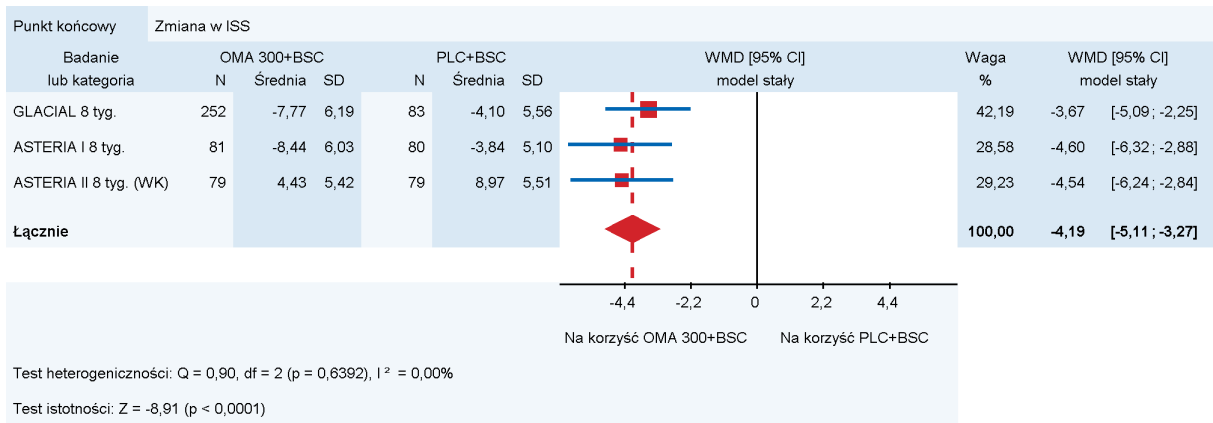
#### 22.5.1.3.1. Wczesna skuteczność dla dawki 150 mg OMA





### 22.5.1.3.2. Wczesna skuteczność dla dawki 300 mg OMA





## 22.6. Badania w toku

**Tabela 116.**  
Zestawienie badań w toku dotyczących omalizumabu w terapii CSU

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania		Rok rozpoczęcia/ zakończenia badania (sponsor)
					1.	2.	
<b>NCT01803763 (faza II, III)</b>	RCT, Z	Zakończone (brak publikacji)	Kobiety i mężczyźni w wieku 18–70 lat z CU (mający symptomy przez okres co najmniej 6 tyg., z pokrzywką obecną przynajmniej 2 razy w tyg., oporni na AH1);	30	OMA	PLC	Wrzesień 2012/Marzec 2014 (University Hospital Inselspital, Berne)
<b>NCT00481676 (faza II)</b>	RCT, Z	Zakończone (brak publikacji)	Kobiety i mężczyźni w wieku 18–70 lat z umiarkowaną do ciężkiej CU, którzy nie odpowiedzieli na leczenie AH przez 2 tyg. lub dłużej;	49	OMA (75–375 mg) + BSC	PLC + BSC	Maj 2007/Kwiecień 2009 (Novartis)
<b>NCT01599637 (faza II)</b>	RCT, Z	Zakończone (brak publikacji)	Kobiety i mężczyźni w wieku 18–75 lat z CIU, CSU oporni na AH1;	40	OMA	PLC	Kwiecień 2012/Wrzesień 2013 (Novartis Pharmaceuticals)
<b>NCT00866788 (faza II)</b>	RCT, Z	Zakończone (brak publikacji)	Kobiety i mężczyźni w wieku 12–75 lat z CIU zdiagnozowaną powyżej 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;	90	OMA (75, 300, 600 mg) + BSC	PLC + BSC	Marzec 2009/Styczeń 2010 (Genentech, Inc.)
<b>NCT01264939 (faza III)</b>	RCT, Z	Zakończone (brak publikacji)	Kobiety i mężczyźni w wieku 12–75 lat z CIU oporni na AH1, AH2, antagonistów receptora (LTRA);	336	OMA (300 mg) + BSC	PLC + BSC	Luty 2011/Listopad 2012 (Genentech, Inc.)
<b>NCT01723072 (faza III)</b>	RCT, Z	Zakończone (brak publikacji)	Kobiety i mężczyźni w wieku 18–75 lat z CSU trwająca dłużej niż 6 tyg. oporni na AH1;	91	OMA + BSC	PLC + BSC	Styczeń 2013/ Maj 2014 (Novartis Pharmaceuticals)
<b>NCT01701583, 12–0780 (faza IV)</b>	Badanie jednoramienne, O	Zakończona rekrutacja	Kobiety i mężczyźni z CU trwająca dłużej niż 6 tyg., u których nie nastąpiła poprawa przez leczenie standardowe z użyciem leków AH (loratadyna, desloratadyna, feksofenadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna);	12	OMA	x	Kwiecień 2013/Kwiecień 2017 (University of Colorado, Denver)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania		Rok rozpoczęcia/ zakończenia badania (sponsor)
					1.	2.	
<b>NCT02161562, CIGE025ECA01</b> (faza III)	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Kobiety i mężczyźni $\geq 18$ roku życia z CSU i symptomami chorobowymi obecnymi od $\geq 6$ mies., i stosujący leki AH1 bez sedacji;	320	OMA (150 mg) + BSC	OMA (300 mg) + BSC	Sierpień 2014/Wrzesień 2016 (Novartis Pharmaceuticals)
<b>NCT01713725, CUN-OMAL-CU-2010, 2010-024113-31</b> (faza II)	RCT, Z, <i>cross-over</i> (2x2)	Zakończona rekrutacja	Kobiety i mężczyźni $\geq 18$ roku życia z CU (włączając autoimmunologiczną) oporną na leczenie lekami AH;	20	OMA	PLC	Marzec 2012/Czerwiec 2015 (Clinica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra)
<b>NCT02550106</b> (faza IV)	Badanie jednoramiennie, O	W trakcie rekrutacji	Kobiety i mężczyźni w wieku 18–75 lat z CSU od $\geq 6$ mies., z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie lekami AH1, UAS7 $\geq 16$ (na skali 0–42);	159	OMA	x	Kwiecień 2015/Grudzień 2015 (Novartis Pharmaceuticals)
<b>NCT02166151, 0550-31 - RMC</b> (faza III)	Badanie jednoramiennie, O	Przed etapem rekrutacji	Kobiety i mężczyźni w wieku 18–70 lat z CIU zdiagnozowaną przed 3 miesiącami, po $\geq 2$ nieudanych leczeniach lekami AH i GKS lub CsA;	20	OMA (150 mg)	x	Lipiec 2014/Czerwiec 2016 (Rabin Medical Center)
<b>NCT02392624</b> (faza IV)	RCT, Z	W trakcie rekrutacji	Kobiety i mężczyźni w wieku 12–75 lat z CIU od $\geq 6$ mies. oporną na leczenie lekami AH1;	207	OMA (300 mg)	PLC	Maj 2015/Wrzesień 2017 (Genentech, Inc.)
<b>NCT02329223</b> (faza III)	RCT, Z	Zakończona rekrutacja	Kobiety i mężczyźni w wieku 12–75 lat z CSU od $\geq 6$ mies. oporną na leczenie lekami AH1;	218	OMA (150 mg, 300 mg) <sup>a</sup>	PLC	Grudzień 2014/Grudzień 2015 (Novartis Pharmaceuticals)
<b>2010-022785-27<sup>b</sup></b> (faza III)	RCT, Z	bd dot. etapu, badanie jest w toku	Kobiety i mężczyźni w wieku 12–75 lat z CIU oporną na leczenie lekami AH1, z oceną choroby według UAS7 $\geq 16$ (na skali 0–42);	13	OMA (75 mg, 150 mg, 300 mg) <sup>a</sup> + BSC	PLC	Czerwiec 2011/bd (Genentech, Inc.)
<b>2010-022782-99<sup>c</sup></b> (faza III)	RCT, Z	bd dot. etapu, badanie jest w toku	Kobiety i mężczyźni w wieku 12–75 lat z CIU oporną na leczenie lekami AH1 z oceną choroby według UAS7 $\geq 16$ (na skali 0–42);	13	OMA (75 mg, 150 mg, 300 mg) <sup>b</sup>	PLC	Czerwiec 2011/bd (Genentech, Inc.)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania		Rok rozpoczęcia/ zakończenia badania (sponsor)
					1.	2.	
2014-005424-97 (faza IV)	Badanie jednoramienne, O	bd dot. etapu, badanie jest w toku	Kobiety i mężczyźni w wieku 18–75 lat z CSU od $\geq 6$ mies., z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie lekami AH1, UAS7 $\geq 16$ (na skali 0–42). oporną na leczenie lekami AH1;	126	OMA (300 mg)	x	Styczeń 2015/bd (Novartis Pharma S.A.S.)
2014-005127-27 (faza IV)	Badanie jednoramienne, O	bd dot. etapu, badanie jest w toku	Dorośli pacjenci z CSU oporną na leczenie lekami AH1, UAS7 $\geq 16$ ;	30	OMA (150 mg)	x	Maj 2015/bd (UMC Utrecht)
2011-004216-31 (faza II)	RCT, Z	Zakończone	Kobiety i mężczyźni $\geq 18$ roku życia CSU oporną na leczenie lekami AH1, UAS7 $\geq 16$ (na skali 0–42);	40	OMA (150 mg)	PLC	Marzec 2012/bd (Novartis Pharma Services AG)
2010-022784-35 (faza III)	RCT, Z	Zakończone	Kobiety i mężczyźni w wieku 18–75 lat z CIU od $\geq 6$ mies., oporni na AH1, AH2, antagonistów receptora (LTRA), UAS7 $\geq 16$ (na skali 0–42);	321	OMA (300 mg)	PLC	Sierpień 2011/Listopad 2012 (Genentech, Inc.)
2006-005404-13	RCT, Z	Zakończone	Kobiety i mężczyźni w wieku 18–75 lat z CU;	40	OMA (150 mg)	PLC	Grudzień 2006/Maj 2009 (Novartis Pharma GmbH)
2009-009498-87 (faza II)	RCT, Z	Zakończone	Kobiety i mężczyźni w wieku 18–75 lat z CIU od $\geq 3$ mies., oporni na AH1, UAS7 $\geq 12$ ;	76	OMA (75 mg, 300 mg, 600 mg)	PLC	Czerwiec 2009/Styczeń 2010 (Genentech, Inc.)

O – badanie otwarte; Z – badanie podwójnie zaślepienie;

a) Każda dawka Omalizumab stanowi osobne ramię badania według projektu badania.

b) Według clinicaltrials.gov dane badanie (NCT01292473) jest już zakończone, zgodnie z clinicaltrialsregister.eu w trzech EU krajach z czterech badanie zakończono, w Hiszpanii wciąż jest kontynuowane.

c) Według clinicaltrials.gov dane badanie (NCT01287117) jest już zakończone, zgodnie z clinicaltrialsregister.eu w trzech EU krajach z czterech badanie zakończono, w Hiszpanii wciąż jest kontynuowane.

## 22.7. Badania wykluczone

**Tabela 117.**  
**Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia**

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia
1.	Babu 2013 [204]	Metodyka	Opracowanie wtórne na temat stosowania OMA we wskazaniach innych niż astma
2.	Baskan 2004 [205]	Metodyka	Porównanie: CsA ( 4 tyg.) vs CsA (12 tyg.)
3.	Belliveau 2005 [206]	Metodyka/Populacja	Opracowanie wtórne na temat stosowania OMA u pacjentów z astmą i alergicznym nieżytem nosa
4.	Baskan 2003 [207]	Metodyka	Porównanie CsA (4 tyg.) vs CsA (12 tyg.)
5.	Deniz 2005 [208]	Metodyka	Opracowanie wtórne na temat bezpieczeństwa OMA
6.	Di Gioacchino 2003 [209]	Interwencja	Porównanie: CsA w monoterapii przyjmowana w dawce 5 mg/kg (przez 8 tyg.), a następnie 4 mg/kg (8 tyg.) vs cetyryzyna w monoterapii
7.	Doshi 2009 [210]	Metodyka/Populacja	Opis przypadków dotyczących stosowania CsA u pacjentów pediatrycznych
8.	Durack 2014 [211]	Metodyka	Ocena krytyczna ( <i>critical appraisal</i> ) do ASTERIA II
9.	Gober 2008 [212]	Interwencja	Niewłaściwa dawka leku
10.	Gurkan 2007 [213]	Metodyka	Opracowanie wtórne na temat stosowania immunoglobulin w leczeniu chorób autoimmunologicznych i przewlekłych stanach zapalnych, brak ocenianej interwencji
11.	Havlucu 2014 [214]	Metodyka	Badanie nRCT
12.	Ivyanskiy 2012 [215]	Metodyka	Badanie nRCT (seria przypadków)
13.	Kaplan 2008 [216]	Metodyka	Badanie nRCT
14.	Kaplan 2014 [217]	Metodyka	Opracowanie wtórne 2 badań (ASTERIA I/II)
15.	Kaplan 2015 [218]	Metodyka	Opracowanie wtórne 2 badań (ASTERIA I i GLACIAL)
16.	Karimkhani 2014 [219]	Metodyka	Opracowanie wtórne na temat chorób skóry
17.	Le Fourn 2013 [220]	Metodyka	Opracowanie wtórne na temat projektowania i jakości badań nad pokrzywką (idiopatyczną i autoimmunologiczną)
18.	Lipozencic 2007 [221]	Metodyka	Praca pogładowa dotycząca badania Vena 2006
19.	Mathias 2012 [222]	Metodyka	Analiza dotycząca metod pomiaru nasilenia CIU
20.	Maurer 2011 [223]	Interwencja	Niewłaściwa dawka OMA
21.	Maurer 2012 [181]	Metodyka	Opracowanie wtórne na temat oceny bezpieczeństwa w badaniu MYSTIQUE oraz Maurer 2011
22.	Maurer 2014b [224]	Metodyka	Opracowanie wtórne 3 badań (ASTERIA I/II i GLACIAL)
23.	McBayne 2006 [225]	Metodyka	Opracowanie wtórne na temat leczenia OMA za pomocą montelukastu
24.	Meadows 2013 [226]	Metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące nieżyty nosa
25.	Metz 2014a [227]	Interwencja	Omalizumab stosowany bez BSC
26.	Metz 2014b [228]	Interwencja	Omalizumab stosowany bez BSC
27.	Metz 2014c [229]	Metodyka	Badanie nRCT
28.	Morgan 2008 [200]	Metodyka	Opracowanie wtórne na temat alternatywnych metod leczenia przewlekłej pokrzywki
29.	Naj b 2009 [230]	Metodyka	Badanie nRCT
30.	Nsouli 2013 [231]	Punkty końcowe	Brak wyników końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa



L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia
31.	Ohanyan 2013 [232]	Metodyka	Badanie nRCT
32.	Passer 2011 [233]	Interwencja	Niewłaściwa dawka leku
33.	Raimundo 2014 [234]	Metodyka	Analiza zbiorcza badań ASTERIA I i ASTERIA II
34.	Rojo-Gutierrez 2014 [235]	Interwencja	Porównanie OMA 150 mg vs OMA 300 mg
35.	Rosen 2013 [236]	Punkty końcowe	Brak punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa
36.	Saenz 2012 [237]	Metodyka	Badanie nRCT
37.	Saini 2014c [238]	Punkty końcowe	Analiza oceniająca poziom histaminy we krwi
38.	Sanchez 2012 [239]	Metodyka	Opracowanie wtórne na temat stosowania OMA we wskazaniach innych niż astma
39.	Serhat 2008 [240]	Metodyka/Interwencja	Badanie nRCT, porównanie OMA vs grupa kontrolna (pacjenci zdrowi), CsA w dawce 2,5mg/kg/dzień
40.	Stull 2014a [241]	Metodyka	Analiza dotycząca metod pomiaru nasilenia CSU
41.	Stull 2014b [242]	Metodyka	Analiza dotycząca metod klasyfikacji nasilenia CSU
42.	Toubi 1997 [243]	Metodyka	Badanie nRCT
43.	Zazzali 2014 [244]	Metodyka	Analiza zbiorcza badań ASTERIA I i ASTERIA II

nRCT – badanie nierandomizowane