

Institut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Analiza efektywności klinicznej dla
produktu leczniczego ACARIZAX®
w leczeniu alergicznego nieżytu
nosa i astmy oskrzelowej
wywołanych przez roztocza kurzu
domowego

Kraków, luty 2017



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	6
Indeks skrótów.....	7
Streszczenie	10
1. Metodyka	16
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	16
1.2. Pytanie kliniczne.....	17
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu.....	17
1.4. Metody identyfikacji badań.....	20
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	20
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	21
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	22
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	22
1.6. Ocena jakości danych	23
1.6.1. Ocena jakości przeglądów systematycznych	23
1.6.2. Wiarygodność wewnętrzna	23
1.6.3. Wiarygodność zewnętrzna	24
1.7. Analiza ilościowa	24
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	24
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	25
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	25
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)	26
1.8. Metaanaliza statystyczna	26
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	26
1.8.2. Analiza heterogeniczności	26
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu.....	27
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich.....	27
1.9. Porównanie pośrednie	28
2. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych i koncepcja analizy	29
3. Porównanie bezpośrednio efektywności klinicznej produktu leczniczego ACARIZAX® z leczeniem objawowym w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego	30
3.1. Wyniki wyszukiwania.....	30
3.2. Skuteczność kliniczna	31
3.2.1. Średnie zużycie leków antyalergicznymi i nasilenie objawów AR oceniane łącznie (TCRS).....	31
3.2.2. Średnie nasilenie objawów AR (DSS).....	34
3.2.3. Średnie nasilenie poszczególnych objawów AR	36
3.2.4. Średnie zużycie leków przeciwalergicznymi w AR (DMS)	37
3.2.5. Średnie nasilenie objawów AR i zapalenia spojówek oraz zużycie leków przeciwalergicznymi oceniane łącznie (TCS).....	38
3.2.6. Średnie nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek (DSS)	39

3.2.7.	Średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym zapaleniu spojówek (DMS)	40
3.2.8.	Średnie zużycie leków i nasilenie objawów zapalenia spojówek oceniane łącznie	40
3.2.9.	Średnie nasilenie alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek	41
3.2.10.	Średnie zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa z zapaleniem spojówek	41
3.2.11.	Średnie nasilenie alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek oceniane w skali VAS	42
3.2.12.	Nasilenie objawów astmy (DSS)	42
3.2.13.	Ogólna jakość życia wg kwestionariusza RQLQ [S]	43
3.2.14.	Jakość życia wg kwestionariusza RQLQ [S] w poszczególnych domenach	44
3.2.15.	Dni wolne od objawów	45
3.2.16.	Ogólna ocena efektów leczenia	46
3.2.17.	Stopień dyscypliny terapeutycznej	46
3.3.	Bezpieczeństwo	46
3.3.1.	Zgony	47
3.3.2.	Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)	47
3.3.3.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	48
3.3.4.	Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia (TEAEs)	48
3.3.5.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	48
3.3.6.	Ciężkie TRAEs	50
3.3.7.	Poszczególne TRAEs	51
3.3.8.	Systemowe zdarzenia niepożądane	52
3.3.9.	Zdarzenia niepożądane związane z astmą	53
3.3.10.	Zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny	53
3.3.11.	Zdarzenia niepożądane nieustępujące w czasie	54
3.3.12.	Czas trwania miejscowych zdarzeń niepożądanych	54
3.3.13.	Czas występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych	56
3.3.14.	Przerwanie leczenia	57
4.	Porównanie bezpośrednio efektywności klinicznej produktu leczniczego ACARIZAX® z leczeniem objawowym w populacji dorosłych pacjentów z astmą alergiczną z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżyciem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego	64
4.1.	Wyniki wyszukiwania	64
4.2.	Skuteczność kliniczna	65
4.2.1.	Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy	65
4.2.2.	Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami	66
4.2.3.	Poprawa kontroli astmy w skali ACQ	67
4.2.4.	Poprawa jakości życia w skali AQLQ[S]	67
4.2.5.	Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zastosowaniem SABA	68
4.2.6.	Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc	68
4.2.7.	Czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy	69
4.3.	Bezpieczeństwo	69
4.3.1.	Zgony	70
4.3.2.	Reakcje anafilaktyczne	70
4.3.3.	Ciężkie reakcje systemowe	70
4.3.4.	Zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny	71
4.3.5.	Miejscowe reakcje alergiczne dróg oddechowych	71
4.3.6.	Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)	71
4.3.7.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	72
4.3.8.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	72
4.3.9.	Przerwanie leczenia	74
5.	Porównanie bezpośrednio efektywności klinicznej refundowanych SCIT z leczeniem objawowym w populacji dorosłych pacjentów z astmą alergiczną z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżyciem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego	77

5.1.	Wyniki wyszukiwania.....	77
5.2.	Skuteczność kliniczna	77
5.2.1.	<i>Nasilenie objawów astmy (asthma score)</i>	77
5.2.1.	<i>Nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (rhinitis score)</i>	78
5.2.2.	<i>Zużycie leków przeciwalergicznych (medication score)</i>	78
5.3.	Bezpieczeństwo.....	79
5.3.1.	<i>Zdarzenia niepożądane</i>	79
5.3.2.	<i>Utrata pacjentów z leczenia</i>	80
6.	Porównanie pośrednie.....	81
6.1.	Wstęp	81
6.2.	Skuteczność kliniczna w populacji pacjentów z astmą alergiczną i współtowarzyszącym nieżytem nosa	82
6.3.	Bezpieczeństwo w populacji pacjentów z astmą alergiczną i współtowarzyszącym nieżytem nosa	84
6.3.1.	<i>Reakcje systemowe</i>	84
6.3.2.	<i>Utrata pacjentów z leczenia</i>	84
7.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	86
7.1.	Cel i zakres oceny bezpieczeństwa	86
7.2.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	86
7.3.	Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa	88
7.4.	Analiza porównawcza bezpieczeństwa produktu ACARIZAX [®] vs SCIT.....	88
7.4.1.	<i>Program badań klinicznych dla leku ACARIZAX[®]</i>	88
7.4.2.	<i>Bezpieczeństwo SCIT na podstawie danych postmarketingowych</i>	89
7.4.2.1.	<i>Novo-Hellsen Depot[®]</i>	89
7.4.2.1.1.	<i>Zdarzenia niepożądane</i>	89
7.4.2.2.	<i>Immunoterapia podskórna ogółem</i>	90
7.4.3.	<i>Podsumowanie</i>	92
8.	Wnioski.....	93
9.	Ograniczenia	96
10.	Dyskusja	99
10.1.	Wyszukiwanie i selekcja	103
10.2.	Wybór komparatora.....	104
10.3.	Wiarygodność zewnętrzna	105
10.4.	Wiarygodność wewnętrzna	106
10.5.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądami.....	108
11.	Załączniki	113
11.1.	Strategia wyszukiwania	113
11.2.	Diagram wyszukiwania publikacji.....	125
11.3.	Charakterystyka badań włączonych do analizy	125
11.4.	Badanie MERIT i P001.....	125
11.4.1.	<i>Heterogeniczność metodologiczna (porównanie bezpośrednie)</i>	137
11.4.2.	<i>Heterogeniczność kliniczna (porównanie bezpośrednie)</i>	138
11.5.	Badanie MITRA	139
11.6.	Badanie Mungan 1999	145
11.7.	Heterogeniczność kliniczna i metodologiczna (porównanie pośrednie)	148

11.8.	Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR	150
11.9.	Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> do oceny wiarygodności badań RCT	152
11.10.	Kwestionariusz ACQ	156
11.11.	Kwestionariusz RQLQ[S]	157
11.12.	Skale oceny objawów/zużycia leków	158
11.13.	Charakterystyka badania <i>Ullrich 2007</i>	159
11.14.	Charakterystyka badania <i>Corzo 2014</i>	161
11.15.	Charakterystyka badania <i>P008</i>	163
11.16.	Charakterystyka badania <i>MT-02</i>	165
11.17.	Charakterystyka badania <i>P003</i>	168
11.1.	Formularze ekstrakcji danych.....	171
11.1.1.	<i>Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)</i>	171
11.1.2.	<i>Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)</i>	172
11.1.3.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)</i>	173
11.1.4.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)</i>	173
11.1.5.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)</i>	174
11.1.6.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)</i>	174
12.	Piśmiennictwo	176
12.1.	Metodyka	176
12.2.	Analiza główna	177
12.3.	Skale, kwestionariusze i ich walidacja	177
12.4.	Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa	177
12.5.	Wnioski, dyskusja, ograniczenia	178
12.6.	Publikacje wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	181
13.	Spis tabel	188
14.	Spis wykresów	191

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

[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]

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: ALK-Abelló A/S.

INDEKS SKRÓTÓW

AMSTAR	<i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
µg	mikrogram
AA	astma alergiczna (ang. <i>allergic asthma</i>)
AC	Alergiczne zapalenie spojówek (ang. <i>allergic conjunctivitis</i>)
ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AIT	immunoterapia alergenowa (ang. <i>allergen immunotherapy</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AQLQ[S]	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire with standardised activities</i>
AR	alergiczny nieżyt nosa (ang. <i>allergic rhinitis</i>)
ARC	alergiczny nieżyt nosa z zapaleniem spojówek (ang. <i>allergic rhinoconjunctivitis</i>)
AsAT	<i>All Subject as Treated</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
DMS	<i>daily medication score</i>
DSS	<i>daily symptom score</i>
EBM	medycyna oparta na faktach (ang. <i>evidence-based medicine</i>)
ECAP	Epidemiologia Chrób Alergicznych w Polsce
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
ERS	<i>The European Respiratory Society</i>
EudraCT	<i>European Clinical Trials Database</i>
FAS	<i>full analysis set</i>
FAS-MI	<i>full analysis set with multiple imputations</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FR	reakcje zakończone zgonem

HDM	roztocza kurzu domowego (ang. <i>house dust mite</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICH	<i>The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
ICS	kortykosteroidy wziewne (ang. <i>inhaled corticosteroids</i>)
IgE	immunoglobuliny E (ang. <i>immunoglobulin E</i>)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat analysis</i>)
KU/L	stężenie alergenu wyrażone w jednostkach międzynarodowych
LILACS	<i>Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde</i>
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference/difference in means</i>)
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MID	minimalna istotna różnica (ang. <i>minimal important difference</i>)
N	liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NA	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NCT	<i>National Clinical Trial</i> (identyfikator badania)
ND	brak danych (ang. <i>no data</i>)
NFR	reakcje zagrażające życiu
NHS EED	<i>National Health Service Economic Evaluation Database</i>
NNH	liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba chorych, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat</i>)
non-RCT	badanie bez randomizacji (ang. <i>non-randomized clinical trial</i>)
NS	wynik nieistotny statystycznie (ang. <i>not significant</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (ang. <i>peak expiratory flow</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PLC	placebo
PP	analiza zgodnie z protokołem leczenia (ang. <i>per protocol</i>)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>

pt	pacjent (ang. <i>patient</i>)
pts	pacjenci (ang. <i>patients</i>)
p-value	miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu pierwszego rodzaju; liczbowe wyrażenie istotności statystycznej
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RQLQ[S]	<i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities</i>
RR	ryzyka względne (ang. <i>relative risk</i>)
SABA	krótkodziałające beta2-mimetyki (ang. <i>short acting beta agonists</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SCIT	immunoterapia podskórna (ang. <i>subcutaneous immunotherapy</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SF-30	<i>36-Item Short Form Survey</i>
SFD	dni wolne od objawów (ang. <i>symptom free days</i>)
SLIT	immunoterapia podjęzykowa (ang. <i>sublingual immunotherapy</i>)
SMD	standaryzowana średnia różnic (ang. <i>standardized mean difference</i>)
SQ	SQ jest metodą standaryzacji aktywności biologicznej, zawartości większości alergenów oraz złożoności wyciągu alergenowego
TCRS	<i>Total Combined Rhinitis Score</i>
TCS	<i>Total Combined Score</i>
TEAEs	zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
TRAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse event</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone Ameryki
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)
vs	<i>versus</i>
WAO	<i>World Allergy Organization</i>
wg	według
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHO UMC	<i>WHO Uppsala Monitoring Centre</i>
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)
wv.	wyżej wymieniony

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego ACARIZAX® z finansowanymi z budżetu płatnika publicznego w Polsce produktami stosowanymi immunoterapii alergenowej (Novo-Helisen Depot® i Phostal®) oraz leczeniem objawowym w populacji dorosłych pacjentów z (1) alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, wywołanym roztocza kurzu domowego, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy oraz (2) astmą oskrzelową, wywołaną alergią na kurz domowy, niekontrolowaną za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny IgE).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy ALK-Abelló A/S.

Tło kliniczne

Roztocza kurzu domowego stanowią główne źródło alergenów całorocznych, wywołujących alergiczny nieżyt nosa i astmę alergiczną. Szacuje się, że 1-2 % ogółu populacji ludzkiej wykazuje cechy nadwrażliwości na alergeny roztoczy. Alergiczny nieżyt nosa dotyczy 20-30% populacji ogólnej, a w niektórych grupach wiekowych może przekraczać 40%. Astma oskrzelowa występuje u 10%, a nawet 40% chorych z AR. Przewlekły AR wiąże się z trzy do ośmiokrotnie większym ryzykiem rozwoju astmy. Właściwe leczenie zmniejsza objawy i poprawia jakość życia chorych, a właściwie dobrana i stosowana immunoterapia alergenowa zapobiega rozwojowi astmy i nowych uczuleń. Alergeny roztoczy są często przyczyną zaostrzeń astmy alergiczej. Najsilniejszy wpływ na ryzyko wystąpienia astmy alergiczej ma uczulenie na *Dermatophagoides farinae*.

Celem leczenia alergicznego nieżytu nosa i astmy jest opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom i chorobom współistniejącym. Optymalne leczenie uwzględnia skuteczność i działania niepożądane stosowanych leków, a także preferencje pacjenta (droga podania leku, koszt terapii). Jedyną potwierdzoną metodą leczenia przyczynowego, która może zapobiec pojawieniu się nadwrażliwości na kolejne alergeny oraz rozwojowi astmy oskrzelowej u chorych na AR jest immunoterapia alergenowa.

Immunoterapia podjęzykowa jest uznawana za metodę bezpieczną. Opublikowane prace, w tym metaanalizy i przeglądy systematyczne wskazują na duże bezpieczeństwo tej metody leczenia i dobrą tolerancję stosowanych preparatów alergenowych. Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa immunoterapii podjęzykowej potwierdzają jej korzystny profil bezpieczeństwa, który wydaje się być lepszy w porównaniu do bezpieczeństwa SCIT.

Niewątpliwą zaletą SLIT jest wygoda związana z leczeniem prowadzonym w domu. SLIT jest bardzo dobrą alternatywą dla pacjentów, którzy nie mogą odbywać częstych wizyt lekarskich lub obawiają się iniekcji i działań ubocznych SCIT, zarówno miejscowych jak i ewentualnych systemowych. Biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność dostępnych metod immunoterapii, SLIT stanowi metodę najbardziej dopasowaną do preferencji pacjentów.

U ponad 50% pacjentów z alergicznym nieżytem nosa kontrola objawów za pomocą farmakoterapii jest niewystarczająca. Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postacią AR w porównaniu do łagodnej istotnie częściej zgłaszają brak satysfakcji ze stosowanego leczenia farmakologicznego, w korelacji z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie objawowe. Wyniki badania ECAP, w którym 6,6% respondentów deklaroowało leczenie swoistą immunoterapią alergenową pozwalają wnioskować, że immunoterapia alergenowa nie jest dostatecznie wykorzystywaną metodą terapeutyczną AR w populacji polskiej.

Astma w znacznym stopniu upośledza jakość życia, a jej przewlekły charakter i uciążliwość objawów wpływają na życie rodzinne, aktywność społeczną i zawodową chorych. Jest przyczyną spadku wydajności pracy, wzrostu absencji chorobowej i dość częstej hospitalizacji w przypadku ciężkiej astmy. Istotnym czynnikiem wpływającym na wysokie koszty terapii jest leczenie zaostrzeń astmy.

Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi HTA oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”). Tak przeprowadzona

analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce. Ocenę efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)*. W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy MEDLINE (via PubMed), EMBASE i *Cochrane Library* oraz rejestry badań klinicznych w celu odnalezienia nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia. Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*evidence-based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2013.

Analiza efektywności klinicznej

Odnaleziono trzy randomizowane badania III fazy spełniające kryteria włączenia do analizy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu ACARIZAX®: (1) *MERIT* (MT-06): ACARIZAX® vs placebo (leczenie objawowe), w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, (2) *P001*: ACARIZAX® vs placebo (leczenie objawowe), w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, (3) *MITRA* (MT-04): ACARIZAX® vs placebo (leczenie objawowe), w populacji pacjentów z astmą alergiczną i współtowarzyszącym alergicznym nieżytem nosa. W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego ACARIZAX® z wybranymi produktami immunoterapii podskórnej.

Uwzględniając zmodyfikowane kryteria włączenia, umożliwiające przeprowadzenia porównania pośredniego, zidentyfikowano jedno badanie RCT, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Phostal® oraz placebo w populacji dorosłych pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i astmą alergiczną (*Mungan 1999*).

Biorąc pod uwagę dostępność badań z najwyższego poziomu wiarygodności dla ocenianej interwencji i komparatora, analiza główna zawiera następujące porównania: (1) bezpośrednia ocena efektywności klinicznej ACARIZAX® w porównaniu z leczeniem objawowym w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, (2) bezpośrednia ocena efektywności klinicznej ACARIZAX® w porównaniu z leczeniem objawowym w populacji pacjentów z astmą alergiczną i współtowarzyszącym alergicznym nieżytem nosa, (3) bezpośrednia ocena efektywności klinicznej preparatu Phostal® w porównaniu z leczeniem objawowym w populacji pacjentów z astmą alergiczną i współtowarzyszącym alergicznym nieżytem nosa, (4) porównanie pośrednie efektywności klinicznej ACARIZAX® z wybranym komparatorem (Phostal®) w populacji pacjentów z astmą alergiczną i współtowarzyszącym alergicznym nieżytem nosa.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej produktu ACARIZAX® z leczeniem objawowym (placebo) w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano dwie podwójnie zaślepienie próby kliniczne III fazy z randomizacją, porównującej skuteczność i bezpieczeństwo produktu ACARIZAX® z placebo w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowanym/ciężkim nieżytem nosa wywołanym alergenami roztoczy kurzu domowego (badanie *MERIT* (MT-06) i *P001*).

W obu badaniach, pierwszorzędowy punkt końcowy, stanowiący łączną ocenę objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużycia leków antyalergicznym (TCRS, ang. *Total Combined Rhinitis Score*) oceniano w populacji tożsamej z ITT, podczas 8-tygodniowego okresu oceny skuteczności. Jako istotny klinicznie wynik zdefiniowano różnicę punktową TCRS \geq 1 w porównaniu z placebo.

Pod względem metodologicznym badania *MERIT* oraz *P001* reprezentują najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIA) oraz cechują wysoką wiarygodnością. W obu badaniach zastosowano podwójne zaślepienie, stanowiące kluczowy czynnik wpływający na wiarygodność badania, w którym ocenie podlegają subiektywne punkty końcowe.

Zidentyfikowane badania charakteryzowały się wysokim stopniem spójności metodologicznej (włączając analogiczny schemat badania) oraz klinicznej. Nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii, kryteriów włączenia/wykluczenia, charakterystyki demograficznej pacjentów, interwencji oraz definicji punktów końcowych pomiędzy porównywanymi badaniami.

Ze względu na brak istotnej heterogeniczności metodologicznej i klinicznej włączonych badań, przeprowadzono agregację wyników w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Analiza statystyczna wykazała, że leczenie dorosłych pacjentów z umiarkowanym/ciężkim alergicznym nieżytem nosa wywołanym alergią na roztocza kurzu domowego produktem ACARIZAX® jest względem placebo jest terapią o lepszej skuteczności w zakresie:

- redukcji objawów AR i zużycia leków antyalergicznych, wyrażonej w skali TCRS – różnica średnich po 12 miesiącach leczenia wynosi -0,96 (95%CI: -1,28; -0,64) na korzyść analizowanej interwencji,
- zmniejszenia nasilenia objawów AR – różnica średnich w skali DSS wynosi -0,63 (95%CI:-0,85; -0,41) na korzyść ACARIZAX®,
- zmniejszenia nasilenia objawów AR i zapalenia spojówek oraz zużycia leków przeciwalergicznymi, wyrażonej w skali TCS – różnica średnich wynosi -1,25 (95%CI:-1,70; -0,80) na korzyść ACARIZAX®,
- dni wolnych od objawów choroby (OR=2,28 (95%CI:1,28;4,07), na korzyść produktu ACARIZAX®,
- poprawy jakości życia ocenianej wg kwestionariusza RQLQ[S] (WMD=-0,24 (95%CI:-0,35; -0,12 na korzyść grupy leczonej produktem ACARIZAX®).

Szczegółowej oceny bezpieczeństwa dokonano w oparciu o następujące punkty końcowe: zgon, zdarzenia niepożądane (AEs), ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia (TEAEs), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs), przerwanie leczenia. W żadnym z włączonych badań nie raportowano występowania zgonów; w grupie leczonej produktem ACARIZAX® nie odnotowano także przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem należały zdarzenia o charakterze miejscowym, tj. podrażnienie gardła, świąd jamy ustnej i świąd ucha. Obserwowane zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny i przemijający, a ich występowanie zgłaszano głównie po przyjęciu pierwszej dawki leku pod nadzorem lekarza. Poważne zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w obu grupach (OR=0,74 (95%CI:0,28; 1,96). Iloraz szans wystąpienia co najmniej jednego TEAE ogółem wyniósł 7,10 (95%CI: 5,79; 8,71). Wynik meta-analizy wskazuje, iż w obu grupach, pacjenci przerywali leczenie z porównywalną częstością (OR=1,18 (95%CI:0,66; 2,12)).

Analiza porównawcza efektywności klinicznej produktu ACARIZAX® z leczeniem objawowym (placebo) w populacji pacjentów z astmą alergiczną i współtowarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedną randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną III fazy MITRA (MT-04), porównującą skuteczność i bezpieczeństwo produktu ACARIZAX® z placebo w populacji pacjentów z astmą i alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego.

Badanie zostało podzielone na 3 fazy. Po zakończeniu fazy screeningu (1 faza), randomizacji blokowej poddano łącznie 834 pacjentów. W drugiej fazie badania MITRA, trwającej 7-12 miesięcy, pacjenci przyjmowali raz dziennie produkt ACARIZAX® jako leczenie *add-on* tj. dodane do dotychczasowego standardu leczenia (ICS/SABA). Następnie, w trzeciej fazie badania, trwającej sumarycznie 6 miesięcy zredukowano dawkę wziewnych kortykosteroidów (3a – redukcja 50% (wszyscy pacjenci), 3b – redukcja 100% (pacjenci, u których nie wystąpiło zaostrzenie astmy)). Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy, mierzony od początku 3 fazy badania, który analizowano w populacji FAS-MI oraz FAS.

Analiza statystyczna wykazała, że leczenie produktem ACARIZAX® jest terapią o lepszej skuteczności w porównaniu do placebo. Istotną statystycznie i klinicznie (HR≤0,7) różnicę na korzyść ocenianej interwencji otrzymano dla następujących punktów końcowych:

- czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy (HR=0,69 (95%CI: 0,52;0,99)),
- czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem objawów lub nocnymi wybudzeniami ((HR=0,64 (95%CI: 0,42;0,96)),
- czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zastosowaniem SABA (HR=0,52 (95%CI: 0,29;0,94)),
- czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc (HR=0,58 (95%CI: 0,46;0,93)).

W żadnym z ramion terapeutycznych nie odnotowano zgonów, reakcji anafilaktycznych, ciężkich reakcji systemowych, zdarzeń niepożądanych wymagających zastosowania epinefryny, miejscowych reakcji alergicznych dróg oddechowych. Występowanie zdarzeń niepożądanych obserwowano u 79% pacjentów w grupie interwencji, w porównaniu do 63% pacjentów w grupie nie otrzymującej aktywnego leczenia. Obliczony iloraz szans wyniósł 2,19 (95%CI:1,51; 3,19). AEs miały

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

głównie charakter łagodny; poważne zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w obu grupach (OR=1,43 (95%CI:0,71; 2,90). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla częstości występowania co najmniej jednego SAE (OR=0,62 (95%CI: 0,24; 1,61). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem miały charakter miejscowy i objawiały się głównie jako świąd jamy ustnej i podrażnienie gardła. Ogółem, w grupie ocenianej interwencji i placebo leczenie przerwała podobna proporcja pacjentów (27% vs 25%). Obliczony iloraz szans nie był istotny statystycznie i wynosił 1,15 (95%CI:0,79; 1,69).

Analiza porównawcza efektywności klinicznej refundowanych SCIT z leczeniem objawowym (placebo) w populacji pacjentów z astmą alergiczną i współtowarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją (podtyp IIA), oceniającej skuteczność kliniczną immunoterapii podskórnej (SCIT, *Stallergenes*, z fosforanem wapnia jako adiuwantem (Phostal®)), kropli podjęzykowych (ramię nieuwzględnione w analizie) oraz placebo w postaci kropli podjęzykowych, u dorosłych pacjentów z astmą alergiczną wywołaną roztocza kurzu domowego z współtowarzyszącym alergicznym nieżytem nosa (*Mungan 1999*).

W badaniu *Mungan 1999*, skuteczność kliniczną 12-miesięcznego okresu leczenia preparatem Phostal® oceniano w oparciu o nasilenie objawów astmy, alergicznego nieżytu nosa oraz zużycie leków przeciwalergicznych. Nie utracono pacjentów z okresu leczenia; wyniki analizowano w populacji ITT. Wyniki przedstawiono jako wartości wyjściowe (T0), średnia w pierwszych 6 miesiącach leczenia (T1), średnia w ostatnich 6 miesiącach leczenia (T3) oraz *p-value* dla różnic względem wartości wyjściowych; nie zamieszczono wyników dla porównania między grupami. Sposób przedstawienia danych uniemożliwił dokonanie obliczeń własnych.

Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów astmy w grupie przyjmującej Phostal® w ostatnich sześciu miesiącach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych oraz w pierwszych sześciu miesiącach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych ($p<0,01$ dla obu porównań). W grupie placebo odnotowano zwiększenie nasilenia objawów astmy względem T0 i T2. Różnice zaobserwowane w grupie placebo nie były istotne statystycznie

W badaniu *Mungan 1999*, zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa w grupie przyjmującej Phostal® w ostatnich sześciu miesiącach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych ($p<0,05$) oraz w pierwszych sześciu miesiącach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych ($p<0,01$). Różnice zaobserwowane w grupie placebo nie były istotne statystycznie.

Odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie zużycie leków w grupie przyjmującej Phostal® w ostatnich sześciu miesiącach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych ($p<0,01$) oraz wyników uzyskiwanych w pierwszych sześciu miesiącach leczenia ($p<0,05$). Istotnemu zmniejszeniu uległo również zużycie leków w pierwszych sześciu miesiącach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych ($p<0,01$). Różnice zaobserwowane w grupie placebo nie były istotne statystycznie.

W badaniu *Mungan 1999* nie dokonano wnikliwej oceny bezpieczeństwa stosowania immunoterapii podskórnej. Raportowano jedynie dane dotyczące reakcji w miejscu podania oraz reakcji systemowych. Reakcje w miejscu podania występowały u 20% pacjentów w grupie leczonej immunoterapią podskórną, w porównaniu do 9% pacjentów w grupie placebo. Reakcje systemowe wystąpiły u jednego pacjenta w grupie immunoterapii podskórnej; nie odnotowano przypadków zdarzeń niepożądanych do charakterze systemowym w grupie placebo. Obliczone ilorazy szans nie były znamienne statystycznie.

Porównanie pośrednie ACARIZAX® vs refundowane SCIT

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego ACARIZAX® z wybranymi SCIT w analizowanych populacjach. Odnaleziono trzy badania RCT porównujące efekty leczenia produktem ACARIZAX® vs placebo: (1) *MERIT* (MT-06), (2) *P001*, (3) *MITRA* (MT-04) oraz jedno badanie RCT, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia produktem Phostal® vs placebo, w populacji pacjentów z astmą alergiczną i alergicznym nieżytem nosa (*Mungan 1999*). Badania dla ramienia komparatora w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa nie zostały zidentyfikowane. Mając na uwadze fakt, iż produkt leczniczy ACARIZAX® wykazuje skuteczność kliniczną zarówno w populacji pacjentów z AR jak i AA i współtowarzyszącym AR, można wnioskować, iż wyniki kliniczne osiągnięte za pomocą immunoterapii alergenowej są zbliżone w obu populacjach. Zatem, z pewnymi ograniczeniami, można założyć, iż wyniki porównania pośredniego dla populacji pacjentów z AA i współtowarzyszącym AR będą miały także odniesienie dla populacji pacjentów z AR.

Z uwagi na brak spójności w ocenie i raportowaniu wyników dla oceny skuteczności w badaniu dla ramienia komparatora, przeprowadzenie ilościowego porównania pośredniego nie było możliwe.

W badaniu MITRA, kontrolę astmy oceniano w oparciu o ryzyko wystąpienia zaostrzeń astmy w okresie sześciu miesięcy, podczas których dokonywano stopniowego ograniczenia zużycia ICS. W grupie pacjentów leczonych ACARIZAX® ryzyko wystąpienia pierwszego umiarkowanego/cieźkiego zaostrzenia astmy (pierwszorzędowy punkt końcowy), umiarkowanego zaostrzenia z pogorszeniem objawów lub nocnymi wybudzeniami, umiarkowanego zaostrzenia ze zwiększonym zastosowaniem SABA oraz umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc było istotnie statystycznie i klinicznie niższe w porównaniu do pacjentów w grupie placebo. W badaniu Mungon 1999, oceniano nasilenie objawów astmy. Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów astmy w grupie przyjmującej Phostal® w ostatnich sześciu miesiącach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych ($p < 0,01$). Różnice zaobserwowane w grupie placebo nie były istotne statystycznie. W ocenie bezpieczeństwa, przeprowadzono porównanie dla częstości występowania reakcji systemowych oraz utraty pacjentów z leczenia. W badaniu dla ocenianej interwencji, w której analizowano dane ponad 550 pacjentów, nie odnotowano przypadków występowania systemowych zdarzeń niepożądanych. W ramieniu komparatora, obejmującym wyniki 21 pacjentów, systemowe zdarzenia niepożądane występowały u 1 pacjenta. Statystyczna analiza danych w ramach porównania pośredniego nie była możliwa. W ramieniu ocenianej interwencji, analiza danych nie wykazała istotnych różnic między grupą leczoną produktem ACARIZAX® i placebo odnośnie utraty pacjentów z leczenia. W badaniu Mungon 1999, wszyscy pacjenci ukończyli okres leczenia. Statystyczna analiza danych w ramach porównania pośredniego nie była możliwa.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ChPL dla produktu ACARIZAX® do bardzo często występujących zdarzeń niepożądanych ($\geq 1/10$) odnotowanych w czasie leczenia zaliczono: zapalenie części nosowej gardła, podrażnienie gardła, obrzęk ust, świąd jamy ustnej; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występowały m.in. zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok, świąd oczu, świąd uszu, dysfonia, duszność, ból jamy ustnej i gardła, obrzęk gardła, świąd, suchość w jamie ustnej, zaburzenia połykania, przeczulica języka, obrzęk warg, świąd warg, świąd języka, obrzęk języka.

Nie zidentyfikowano alertów dotyczących bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA, FDA, WHO UMC, informujących o wystąpieniu nowych, dotychczas niezidentyfikowanych zdarzeń niepożądanych.

Pomimo, iż dane pochodzące z badań włączonych do analizy skuteczności dla produktu ACARIZAX® oraz Phostal nie pozwalają na wykazanie przewagi immunoterapii podjęzykowej odnośnie bezpieczeństwa stosowania, istnieją dowody naukowe wskazujące, iż terapia SCIT związana jest z większym ryzykiem wystąpienia zgonów oraz reakcji zagrażających życiu. Dane o charakterze retrospektywnym wskazują, iż w latach 1945-2012 odnotowano łącznie co najmniej 83 przypadki zgonów. W programie badań klinicznych dla leku ACARIZAX® (opublikowane badania kliniczne I, II i III fazy) ogółem wzięto udział 4374 pacjentów, spośród których 1457 było narażonych na dawkę 12-SQ HDM. Jak dotąd nie raportowano przypadków występowania zdarzeń niepożądanych kończących się zgonem pacjenta oraz reakcji zagrażających życiu.

Zidentyfikowano 1 badanie postmarketingowe, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® w populacji 523 pacjentów (584 terapie) z alergicznym nieżytem nosa z/ bez współtowarzyszącej astmy alergicznej/zapalenia spojówek w warunkach rutynowej praktyki klinicznej. Populacja pacjentów obejmowała chorych z alergią na pyłki traw, drzew oraz roztocza kurzu domowego (50% pacjentów). Analizując dane 523 pacjentów, u których przeprowadzono 10 610 iniekcji, niepożądane reakcje miejscowe występowały w przypadku 82 iniekcji (0,8%). Reakcje systemowe, o charakterze łagodnym lub umiarkowanym występowały z dwukrotnie niższą częstością (45 iniekcji, 0,4%). Poważne reakcje systemowe, obejmujące kaszel, duszność, spadek ciśnienia krwi wystąpiły w przypadku 4 iniekcji (0,04%).

Porównując dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego ACARIZAX® i podskórnej immunoterapii alergenowej, można uznać, iż ryzyko systemowych reakcji niepożądanych i reakcji kończących się zgonem jest wyższe w grupie SCIT. Na lepszy profil bezpieczeństwa SLIT w porównaniu do SCIT wskazują także opinie ekspertów klinicznych oraz liczne wytyczne i stanowiska organizacji międzynarodowych. Powyższe dane stanowią podstawę do uznania, iż preparat SLIT ACARIZAX® cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z podskórną immunoterapią alergenową.

Wnioski

Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje, że leczenie produktem leczniczym ACARIZAX® w porównaniu z leczeniem objawowym, związane jest istotnym statystycznie i klinicznie ($TCRS \geq 1$) zmniejszeniem nasilenia objawów alergicznego nieżytu

nosa oraz zużyciem leków. Ponadto, stosowanie leku ACARIZAX® w porównaniu do placebo, pozwala na zmniejszenie nasilenia objawów AR zapaleniem spojówek, zużycia leków przeciwalergicznych oraz dni wolnych od objawów choroby. Zmniejszenie nasilenia objawów choroby, wpływa na jakość życia pacjentów; zarówno ogólną, jak i w poszczególnych jej domenach, która jest istotnie statystycznie lepsza w grupie pacjentów leczonych produktem ACARIZAX® w porównaniu do leczenia objawowego, nawet pomimo obniżonego zużycia leków przeciwalergicznych w grupie leczonej aktywnie. Pacjenci zachowują wysoki stopień dyscypliny terapeutycznej względem ocenianej immunoterapii podjęzykowej, sięgający 96%. Metodyka badań, w których immunoterapia stosowana jest jako *add-on* do swobodnie dostępnego dla pacjentów, zindywidualizowanego leczenia objawowego pokazuje, iż immunoterapia alergenowa za pomocą produktu ACARIZAX® wiąże się z uzyskiwaniem dodatkowych korzyści zdrowotnych, których osiągnięcie za pomocą optymalnej farmakoterapii jest niemożliwe.

Podjęzykowa immunoterapia alergenowa produktem ACARIZAX® wykazuje również wysoką skuteczność kliniczną w porównaniu z leczeniem objawowym w populacji pacjentów z astmą alergiczną i współtowarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego. Wśród pacjentów leczonych produktem ACARIZAX®, obserwuje się istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy, zaostrzenia astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami, zaostrzenia astmy ze zwiększonym zastosowaniem SABA oraz zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc. Ma to szczególne znaczenie w ocenie ekonomicznych konsekwencji astmy, gdyż leczenie zaostrzeń astmy, jest istotnym czynnikiem wpływającym na koszty terapii pacjentów.

Produkt leczniczy ACARIZAX® charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, poddany wnikliwej ocenie w wielu badaniach klinicznych, do których włączano populacje sięgające nawet 1500 pacjentów (badanie P001). Zdarzenia niepożądane występowały głównie w początkowej fazie leczenia, miały charakter łagodny i ustępowały spontanicznie. Do najszybszych zdarzeń niepożądanych należą reakcje lokalnie, głównie w postaci podrażnień i świądu w obrębie jamy ustnej i gardła.

Brak dostępności badań, bezpośrednio porównujących ACARIZAX® z produktami stosowanymi w immunoterapii podskórnej, wymaga przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej leku ACARIZAX® z wybranymi komparatorami w oparciu o porównanie pośrednie. Z uwagi na rozbieżności w definicjach i niską jakość raportowania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa po stronie badań dla komparatora, ilościowa analiza z wykorzystaniem narzędzi statystycznych nie była możliwa. Na podstawie przeprowadzonego przeglądu jakościowego, z pewnymi ograniczeniami, można wnioskować o porównywalnej skuteczności ocenianego SLIT oraz SCIT w leczeniu pacjentów z astmą alergiczną i współtowarzyszącym nieżytem nosa, wywołanymi przez roztocza kurzu domowego. Mając na uwadze fakt, iż produkt leczniczy ACARIZAX® wykazuje skuteczność kliniczną zarówno w populacji pacjentów z AR jak i AA i współtowarzyszącym AR, można wnioskować, iż wyniki kliniczne osiągnięte za pomocą immunoterapii alergenowej są zbliżone w obu populacjach. Zatem, z pewnymi ograniczeniami, można założyć, iż wyniki porównania pośredniego dla populacji pacjentów z AA i współtowarzyszącym AR mają także odniesienie dla populacji pacjentów z AR. Wnioski te są zgodne z danymi literaturowymi oraz opiniami ekspertów klinicznych, którzy wskazują na porównywalną skuteczność preparatów SLIT względem SCIT.

Należy mieć na uwadze, iż dostępne badania RCT dla produktu leczniczego ACARIZAX® to poprawnie zaprojektowane, wysokiej wiarygodności próby kliniczne, przeprowadzone zgodnie z najnowszymi wytycznymi i standardami *evidence-based medicine*. Próba kliniczna dla komparatora (Phostal®) cechuje dużo gorszą jakością; badanie zostało przeprowadzone na małej próbie pacjentów, opublikowane przed 2000 rokiem, w czasie gdy zalecenia dotyczące prowadzenia badań oceniających efekty immunoterapii nie były opracowywane. Profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji został gruntownie oceniony w badaniach klinicznych. Wyniki analizy danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku ACARIZAX® potwierdzają, iż jest on produktem leczniczym charakteryzującym się korzystnym profilem bezpieczeństwa.

Produkt leczniczy ACARIZAX® stanowi wyjątkową, spośród dostępnych obecnie na rynku, opcję terapeutyczną w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy alergiczej, wywołanych roztocza kurzu domowego. Jego skuteczność i bezpieczeństwo zostało udokumentowane w wielu badaniach klinicznych. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wspiera rozległy program rozwoju produktu ACARIZAX®, do którego włączono kilkutyśięcną populację pacjentów, co sprawia iż produkt leczniczy ACARIZAX® posiada wiarygodne dowody kliniczne na poziomie dotąd niespotykanym w wśród innych produktów immunoterapii alergenowej stosowanych u pacjentów z nadwrażliwością na roztocza kurzu domowego.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [3].

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - population) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - intervention) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - comparison) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - outcomes) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S – study design) typu badań, których metodyka umożliwi uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [18].

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
6. Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i

zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).

7. Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [14].
9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
10. Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego ACARIZAX® z finansowanymi z budżetu płatnika publicznego w Polsce produktami stosowanymi immunoterapii alergenowej (Novo-Helisen Depot® i Phostal®) oraz leczeniem objawowym, w populacji dorosłych pacjentów z (1) alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, wywołanym roztoczym kurzu domowego, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy oraz (2) astmą oskrzelową, wywołaną alergią na kurz domowy, niekontrolowaną za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny IgE).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy ALK-Abelló A/S.

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Mając na uwadze wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej przez roztocza kurzu domowego zaleca się rozpatrzenie jako komparatora dla ocenianej interwencji następujących opcji terapeutycznych: Novo-Helisen Depot®, Phostal® oraz leczenie objawowe. Mając na uwadze wytyczne AOTMiT, właściwy komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności stanowi interwencja finansowana ze środków publicznych, stanowiąca aktualną praktykę kliniczną. Ze względu na ograniczoną dostępność do leku Phostal® [19, 20], nie stanowi on aktualnie stosowanej praktyki klinicznej w Polsce, w związku z tym nie stanowi właściwego komparatora dla ocenianej interwencji.

Biorąc powyższe pod uwagę, właściwym komparatorem dla ocenianej interwencji (ACARIZAX®) jest Novo-Helisen Depot® oraz leczenie objawowe. W oparciu o informacje uwzględnione w analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Oralair® [21] oraz w oparciu o przegląd piśmiennictwa wtórnego, autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ewentualny brak wiarygodnych badań klinicznych, pozwalających wnioskować o efektywności klinicznej produktu Novo-Helisen Depot®.

W związku z powyższym autorzy przeglądu zdecydowali o poszerzeniu strategii wyszukiwania publikacji o produkt leczniczy Phostal®, pomimo iż nie stanowi on właściwego komparatora dla ocenianej interwencji. Przeprowadzono strategię wyszukiwania publikacji uwzględniającą łącznie następujące opcje terapeutyczne: ACARIZAX®, Novo-Helisen Depot® oraz Phostal®. Niniejsze podejście jest uzasadnione faktem, iż oba produkty

lecznicze tzn. Novo-Helisen Depot® i Phostal® posiadają zbliżone wskazanie, oba są zalecane do stosowania w oparciu o wytyczne postępowania klinicznego, jak również są finansowane ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu. Jest to zgodne z wytycznymi prowadzenia analiz [1].

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego (porównanie *head to head*).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	<p>Dorośli pacjenci (wiek 18-65 lat) z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, wywołanym roztoczą kurzu domowego, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, • astmą oskrzelową, wywołaną alergią na kurz domowy, niekontrolowaną za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta), • u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny IgE). 	Inne niż sprecyzowane w kryteriach włączenia np. populacja dzieci, chorzy z sezonowym AR.
Interwencja*	ACARIZAX®, wyciąg standaryzowany ACARIZAX®	Inne niż sprecyzowane w kryteriach włączenia np. dawka 1,3,6 SQ-HDM, badania przeprowadzone w komorze alergenowej.
Komparatory*	Novo-Helisen Depot® (komparator główny), leczenie objawowe (komparator dodatkowy), Phostal® (nie stanowi właściwego komparatora dla ocenianej interwencji, niemniej jednak dane dotyczące efektywności klinicznej dla leku Phostal® w sytuacji braku badań klinicznych dla Novo Helisen Depot® zostaną uwzględnione w analizie klinicznej)	Inne niż sprecyzowane w kryteriach włączenia np. alergoidy.
Wyniki	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ nasilenie objawów i/lub zużycie leków antyalergicznym (analizowane razem/oddzielnie), ➢ parametry związane z funkcjonowaniem dróg oddechowych (rynometria, spirometria, etc.) ➢ jakość życia, ➢ preferencje pacjenta, ➢ stopień dyscypliny terapeutycznej (compliance). <p>Profil bezpieczeństwa zostanie oceniony w oparciu o:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ zgony, ➢ wycofanie/ utrata z badania, ➢ przerwanie leczenia, ➢ zdarzenia i działania niepożądane (w tym miejscowe/ogólne reakcje alergiczne). 	Inne niż sprecyzowane w kryteriach włączenia np. parametry laboratoryjne.
Typ badań	randomizowane badania kliniczne	Inne niż sprecyzowane w kryteriach włączenia np. prace pogładowe, badania nierandomizowane.
Status publikacji	prace opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku polskim i angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innych językach)	Inne niż sprecyzowane w kryteriach włączenia np. abstrakty konferencyjne, postery.

*Z uwagi na niską częstość publikowania nazw handlowych ocenianych produktów, uwzględniano także prace w których autorzy badania zamieścili jedynie dane dotyczące producenta szczepionki/sponsora badania oraz składu, odpowiadające wybranym komparatorom.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedynie badania bezpośrednio porównujące ACARIZAX® z placebo (leczenie objawowe). Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head-to-head* porównujących efekty leczenia produktem ACARIZAX® z wybranymi SCIT w omawianym wskazaniu. Mając to na uwadze, kryteria włączenia do analizy zostały zmodyfikowane w sposób umożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator – placebo.

Poniżej przedstawiono zmodyfikowane kryteria włączenia.

Tabela 2. Zmodyfikowane kryteria włączenia/wyłączenia (porównanie pośrednie).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	<p>Dorośli pacjenci (wiek 18-65 lat) z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, wywołanym roztoczą kurzu domowego, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, • astmą oskrzelową, wywołaną alergią na kurz domowy, niekontrolowaną za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta), <p>u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny IgE).</p>	Inne niż sprecyzowane w kryteriach włączenia np. populacja dzieci, chorzy z sezonowym AR.
Interwencja	ACARIZAX®, wyciąg standaryzowany, Novo-Helisen Depot® (komparator główny), Phostal® (komparator dodatkowy)	Inne niż sprecyzowane w kryteriach włączenia np. dawka 1,3,6 SQ-HDM, badania przeprowadzone w komorze alergenowej, alergoidy.
Komparator (y)	placebo	Inne niż sprecyzowane w kryteriach włączenia.
Wyniki	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nasilenie objawów i/lub zużycie leków antyalergicznych (analizowane razem/oddzielnie), • nasilenie objawów astmy (w tym zaostrzeń) i/lub zużycie leków (analizowane razem/oddzielnie), • parametry związane z funkcjonowaniem dróg oddechowych (rynometria, spirometria, etc.) • jakość życia, • preferencje pacjenta, • stopień dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>). <p>Profil bezpieczeństwa zostanie oceniony w oparciu o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony, • wycofanie/ utrata z badania, • przerwanie leczenia, • zdarzenia i działania niepożądane (w tym miejscowe/ogólne reakcje alergiczne). 	Inne niż sprecyzowane w kryteriach włączenia np. parametry laboratoryjne.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Typ badań	randomizowane badania kliniczne	Inne niż sprecyzowane w kryteriach włączenia np. prace pogładowe, badania nierandomizowane.
Status publikacji	prace opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku polskim i angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innych językach)	Inne niż sprecyzowane w kryteriach włączenia np. abstrakty konferencyjne, posterki.

*Z uwagi na niską częstość publikowania nazw handlowych ocenianych produktów, uwzględniano także prace w których autorzy badania zamieścili jedynie dane dotyczące producenta szczepionki/sponsora badania oraz składu, odpowiadające wybranym komparatorom.

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL,
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO UMC,
 - badania niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej dla ocenianej interwencji,
 - badania oceniające bezpieczeństwo immunoterapii podskórnej (postmarketingowe).
- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria włączenia.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano elektroniczne bazy danych:

- MEDLINE via PubMed,
- EMBASE,
- Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*,
- CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*), złożoną z (1) DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), (2) NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*) i (3) *Health Technology Assessment (HTA) Database*.

Przygotowano wspólną strategię wyszukiwania dla obu analizowanych wskazań, a zastosowany filtr na przeglądy systematyczne pozwolił na identyfikację adekwatnych pozycji. W wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”). Strategię wyszukiwania badań wtórnych, przeprowadzonego w dniu 06.10.2016 r. przedstawiono w Załączniku 11.1.

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji zakwalifikowanych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (K.B., W.M.) którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Niezgodności pomiędzy analitykami rozwiązywano na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (M.K.). Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

Włączeniu do analizy podlegały aktualne przeglądy systematyczne opublikowane w postaci pełnych tekstów. Mając na uwadze datę rejestracji produktu ACARIZAX® (rok 2015 w Europie) oraz publikacji badań III fazy (2016 rok), a w związku z tym niskie prawdopodobieństwo zidentyfikowania przeglądów systematycznych oceniających analizowaną interwencję, uwzględniono szersze podejście w porównaniu z komparatorem głównym (immunoterapią podskórną) tj. rozszerzono kryteria włączenia do prac oceniających immunoterapię podjęzykową w porównaniu z podskórną w leczeniu alergicznego nieżytu nosa/astmy alergicznej.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych
 - MEDLINE przez PubMed,
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz),
 - EMBASE,
- rejestry badań klinicznych
 - ClinicalTrials.gov,
 - European Clinical Trials Database.

Przygotowano wspólną strategię wyszukiwania dla obu analizowanych wskazań. Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla analizowanej interwencji przeprowadzono 06.10.2016 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Mając na uwadze dane literaturowe, odnośnie niskiej dostępności badań porównujących bezpośrednio produkty SLIT oraz SCIT [53], strategia została zaprojektowana w sposób umożliwiający jednocześnie identyfikację badań do porównania bezpośredniego jak i pośredniego.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, wyników zdrowotnych oraz statusu publikacji, z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Zastosowano wysokiej czułości filtr pozwalający na identyfikację badań RCT.

Wyszukiwanie przeprowadziły niezależnie 2 osoby (K.B., W.M.), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej (M.K.)).

Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem hasel zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w Załączniku 11.1.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych i przeglądów. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna selekcja na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (K.B., W.M), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu (M.K.). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (na podstawie PICOS), z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [14].

Włączeniu do analizy podlegały badania opublikowane w postaci pełnotekstowej, w języku polskim i angielskim (a w uzasadnionych przypadkach także w innych językach).

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu identyfikacji badań zakończonych, ale nieopublikowanych przeprowadzono wyszukiwanie w dwóch rejestrach badań klinicznych – clinicaltrials.gov oraz europejskim clinicaltrialsregister.eu.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.10.2016 roku wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Zastosowano słowa kluczowe „allergic rhinitis”, „asthma” oraz „immunotherapy”. Wyszukiwanie zawężono do badań o statusie *zakończone (completed)*, dla których dostępne były wyniki (*studies/trials with results*).

Łącznie odnaleziono 42 badania (26 w bazie *ClinicalTrials.gov* oraz 16 w bazie *European Clinical Trials Database*). Żadne z badań zidentyfikowanych w bazie *ClinicalTrials.gov* nie spełniało kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

W europejskim rejestrze badań klinicznych *EU European Clinical Trials Database* odnaleziono dwa rekordy spełniające kryteria włączenia – badanie MT-06 (EudraCT 2011-002277-38) oraz MT-04 (EudraCT 2010-018621-19), które zostały zidentyfikowane również w wyszukiwaniu przeprowadzonym w bibliograficznych bazach danych jako badanie *MITRA* (MT-04) [27] oraz *MERIT* (MT-06) [22]. Oba badania zostały włączone do niniejszej analizy.

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:

- kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji,
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy,
 - dla zmiennych ciągłych: miary centralne (średnia, mediana) i miary rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, średnie zmiany (średnia, mediana).

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Ocena jakości przeglądów systematycznych

Zgodnie wytycznymi AOTMIT [1], wiarygodność przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) [15, 16]. Przyjęto następujące kryteria oceny:

- <5 punktów – przegląd o niskiej jakości,
- ≥5 punktów – przegląd o umiarkowanej jakości,
- ≥9 punktów – przegląd o wysokiej jakości [1].

Aktualny formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych w skali AMSTAR zamieszczono w Załączniku 11.7.

1.6.2. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [5]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki. Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Zgodnie z wytycznymi HTA [1], badania RCT oceniano za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (Załącznik 11.3), opierającego się na analizie ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥ 5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), < 3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1].

1.6.3. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie zaprojektowanych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2013. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych oraz ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z metodami zalecanymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. [5, 7] i publikacji Newcombe 1998 [8].

Poprawność uzyskiwanych wyników potwierdza przeprowadzona weryfikacja porównawcza z wynikami otrzymywanymi w programach R version 3.2.2. oraz StatsDirect version 2.6.8.

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [5] lub metodę Peto [7]. Przyjęto następujące kryteria wyboru sposobu kalkulacji parametru:

- jeśli odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$ oraz zrównoważonych licznosciach grup, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto,
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszla.

W przypadku, gdy w jednej z grup nie wystąpiło żadne zdarzenie lub zdarzenie wystąpiło u wszystkich pacjentów, a procedura wyboru metody obliczania OR wskazywała na metodę Mantela-Haenszla, zastosowano proporcjonalną do wielkości grup korektę pól zerowych [9].

Odstąpiono od przeprowadzenia analizy statystycznej w przypadku gdy zdarzenie nie wystąpiło w żadnej z grup terapeutycznych.

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [5].

W związku z tym, dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT) lub *number needed to harm* (NNH).

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności – wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in mean* dla pojedynczego badania, WMD (*ang. weighted mean difference*) dla meta-analazy) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej. W pierwszej kolejności uwzględniano wyniki MD przedstawione przez autorów publikacji.

Na potrzeby agregacji statystycznej wyników, przedstawione mediany (wraz z miarą zmienności) zostały przekształcone do średnich (wraz z miarą zmienności) zgodnie z metodyką zaprezentowaną w publikacji Wan 2014 [17].

1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (*time-to-event*)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time-to-event*) podano wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*). Wartość HR jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności (zazwyczaj w oparciu o test *logrank*) i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Innymi słowy HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach, zatem w przeglądzie prezentowane są wartości HR obliczone przez autorów badań.

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [5]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodejmowaniu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości). Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [5] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki *Q Cochran* oraz I^2 [5, 10]. Statystyka *Q* pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu *Q*, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu *Q* nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*), ponieważ wartość uzyskiwana w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [5]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka). Dla takiego modelu w przypadku danych dychotomicznych meta-analizę przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela, a dla danych typu ciągłego metodą *Inverse Variance*. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [5, 11].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby z włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [5]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji oraz przy zrównoważonych liczebnie grupach w większości badań. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

W związku z powyższym przeprowadzono meta-analizę metodą Peto, gdy spełnione były następujące warunki:

- w każdym badaniu odsetek pacjentów u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, nie przekroczył 1%,

- można było mówić o względnie małym efekcie interwencji tj. $0,5 \leq OR \leq 2$,
- została zachowana równowaga grup zarówno w obrębie większości pojedynczych badań jak i ich łącznych (zsumowanych) wielkości.

Ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR, wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela.

1.9. Porównanie pośrednie

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo lub aktywna interwencja). Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne [1].

2. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH I KONCEPCJA ANALIZY

Odnaleziono trzy randomizowane badania III fazy spełniające kryteria włączenia do analizy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu ACARIZAX[®]:

- *MERIT* (MT-06) [22], 6 SQ-HDM, ACARIZAX[®] vs placebo, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa,
- *P001* [25], ACARIZAX[®] vs placebo, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa,
- *MITRA* (MT-04) [27], 6 SQ-HDM, ACARIZAX[®] vs placebo, w populacji pacjentów z astmą alergiczną i współtowarzyszącym alergicznym nieżytem nosa.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego ACARIZAX[®] z wybranymi komparatorami aktywnymi (SCIT). Uwzględniając zmodyfikowane kryteria włączenia, umożliwiające przeprowadzenia porównania pośredniego, zidentyfikowano jedno badanie RCT, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Phostal[®] oraz placebo w populacji dorosłych pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i astmą alergiczną (*Mungan 1999*).

Biorąc pod uwagę dostępność badań z najwyższego poziomu wiarygodności dla ocenianej interwencji i komparatora, analiza główna będzie zawierać następujące porównania:

- bezpośrednia ocena efektywności klinicznej ACARIZAX[®] w porównaniu z leczeniem objawowym w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa,
- bezpośrednia ocena efektywności klinicznej ACARIZAX[®] w porównaniu z leczeniem objawowym w populacji pacjentów z astmą alergiczną i współtowarzyszącym alergicznym nieżytem nosa,
- bezpośrednia ocena efektywności klinicznej preparatu Phostal[®] w porównaniu z leczeniem objawowym w populacji pacjentów z astmą alergiczną i współtowarzyszącym alergicznym nieżytem nosa,
- porównanie pośrednie efektywności klinicznej ACARIZAX[®] z wybranym komparatorem (Phostal[®]).

3. PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO ACARIZAX® Z LECZENIEM OBJAWOWYM W POPULACJI DOROSŁYCH PACJENTÓW Z UMIARKOWANYM DO CIĘŻKIEGO ALERGICZNYM NIEŻYTEM NOSA WYWOŁANYM PRZEZ ROZTOCZA KURZU DOMOWEGO

3.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano dwie podwójnie zaślepiione próby kliniczne III fazy z randomizacją, porównującej skuteczność i bezpieczeństwo produktu ACARIZAX® z placebo (PLC) w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowanym/ciężkim nieżytem nosa wywołanym alergenami roztoczy kurzu domowego (badanie *MERIT* (MT-06) i *P001*).

W badaniu *MERIT* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dwóch dawek – 6 SQ-HDM i ACARIZAX®. Randomizacji blokowej poddano łącznie 992 pacjentów z 12 krajów europejskich (318 pts do grupy ACARIZAX®, 336 pts 6 SQ-HDM, 338 pts PLC). Pacjenci przyjmowali raz dziennie jedną tabletkę preparatu aktywnego lub placebo przez okres 12 miesięcy. Skuteczność leczenia oceniano podczas ostatnich 8 tygodni leczenia.

Badanie *P001* zostało przeprowadzone w ponad 180 ośrodkach badawczych USA i Kanady. Do badania włączono 1482 pacjentów (741 pts w grupie ACARIZAX® i placebo). Zastosowano schemat badania analogiczny do próby klinicznej *MERIT*.

W obu badaniach, pierwszorzędowy punkt końcowy, stanowiła łączna ocena objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużycia leków antyalergicznym (TCRS, ang. *Total Combined Rhinitis Score*). Jako istotny klinicznie wynik zdefiniowano różnicę punktową $TCRS \geq 1$ w porównaniu z placebo.

Pod względem metodologicznym badania *MERIT* oraz *P001* reprezentują najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIA) oraz cechują wysoką wiarygodnością. W obu badaniach zastosowano podwójne zaślepienie, stanowiące kluczowy czynnik wpływający na wiarygodność badania, w którym ocenie podlegają subiektywne punkty końcowe. Przedstawiono również szczegółową analizę pacjentów, którzy przerwali leczenie wraz z podaniem przyczyn w każdym z ramion terapeutycznych.

W niniejszym rozdziale nie analizowano danych odnoszących się do ramienia 6 SQ-HDM (nieadekwatna dawka).

Charakterystykę badań *MERIT* i *P001*, obejmującą szczegółowy opis metodyki badania, kryteriów włączenia/wykluczenia, charakterystyki demograficzno-klinicznej pacjentów, stosowanych interwencji oraz definicji punktów końcowych przedstawiono w Załączniku 11.3.

Należy podkreślić, iż do badania *MERIT* włączono wyłącznie dorosłych pacjentów (18-65 lat), podczas gdy do badania *P001* zakwalifikowano pacjentów ≥ 12 lat, co może stanowić potencjalne źródło zakłóceń w zakresie uzyskanych wyników. Autorzy badania *P001* nie przedstawili informacji dotyczących odsetka pacjentów ≥ 12 lat, którzy uczestniczyli w niniejszym badaniu. Niemniej jednak, średnia wieku wśród pacjentów uczestniczących w obu analizowanych badaniach klinicznych (*MERIT* i *P001*) jest zbliżona.

3.2. Skuteczność kliniczna

W poniższym rozdziale przedstawiono wyniki analizy skuteczności klinicznej preparatu ACARIZAX® względem placebo na podstawie badań *MERIT* oraz *P001*.

We włączonych badaniach skuteczność kliniczną ocenianej interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

- TCRS (ang. *total combined rhinitis score*), zużycie leków antyalergicznych i nasilenie objawów AR (łącznie),
- DSS (ang. *daily symptom score*), nasilenie objawów AR,
- DMS (ang. *daily medication score*), zużycie leków w AR,
- TCS (ang. *total combined score*), zużycie leków i nasilenie objawów AR i alergicznego zapalenia spojówek (łącznie),
- nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek,
- zużycie leków w alergicznym zapaleniu spojówek,
- zużycie leków i nasilenie objawów zapalenia spojówek (łącznie),
- nasilenie alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek za pomocą kwestionariusza i skali VAS (ang. *visual analogue scale*),
- zużycie leków w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek,
- nasilenie objawów astmy,
- stopień dyscypliny terapeutycznej,
- dni wolne od objawów,
- ogólna ocena efektów leczenia,
- jakość życia wg kwestionariusza RQLQ[S] (*Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities*).

Pierwszorzędowy punkt końcowy w obu badaniach stanowiła łączna ocena średniego nasilenia objawów AR i zużycia leków przeciwalergicznych (TCRS). Analizowane punkty końcowe podlegały ocenie podczas ostatnich 8 tygodni rocznego okresu leczenia.

Analiza skuteczności w badaniu *MERIT* została przeprowadzona w następujących populacjach:

- FAS-MI (ang. *full analysis set with multiple imputations*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji; brakujące dane zastępowano metodą Rubina w sposób konserwatywny (zakładano brak efektu leczenia w grupie aktywnej),
- FAS (ang. *full analysis set*), obejmującej pacjentów z kompletnymi danymi,
- PP (ang. *per protocol*), obejmującej pacjentów, dla których nie odnotowano naruszenia protokołu badania przed odśledzeniem badania.

W badaniu *P001* skuteczność analizowano w populacji FAS obejmującej pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (z wykluczeniem 1 pacjenta który został wycofany przed rozpoczęciem 8-tygodniowego okresu oceny skuteczności).

W badaniu *MERIT*, wyniki dla danych ciągłych zaprezentowano w postaci skorygowanych średnich.

3.2.1. Średnie zużycie leków antyalergicznych i nasilenie objawów AR oceniane łącznie (TCRS)

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w obu włączonych badaniach stanowiło łączne zużycie leków antyalergicznych i nasilenie objawów AR w skali TCRS, oceniane w populacji, FAS, FAS-MI i PP (*MERIT*) oraz FAS (*P001*). W meta-analizie dla ww. punktu końcowego uwzględniono wyniki dla populacji FAS.

W celu umożliwienia agregacji danych, w badaniu P001, wyniki dla analizowanego punktu końcowego, zaraportowane w postaci median wraz z pierwszym i trzecim kwartyłem zostały przekształcone do średnich.

Skalę zastosowaną do oceny ww. punktu końcowego zamieszczono w Załączniku 11.12

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. TCRS, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p-value	Różnica względna (95%CI), p-value*
FAS						
MERIT	ACARIZAX®	284	5,53	-1,22 (-1,96;-0,49)*	0,001*	ND
	PLC	298	6,76			
P001	ACARIZAX®	740	4,17 (3,27)	-0,90 (-1,25; -0,55)	<0,001	17% (10%;25%), p<0,001
	PLC	741	5,07 (3,60)			
Wynik metaanalizy	Inverse variance fixed effects model WMD=-0,96(-1,28; -0,64)					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q=0,59(df=1) p=0,4411^2(inconsistency)=0,00%					
FAS-MI						
MERIT	ACARIZAX®	318	5,71	-1,09 (-1,83; -0,35)*	0,004*	ND
	PLC	338	6,81			
Badanie	Interwencja	N	Średnia/Mediana	Bezwzględna różnica*	Różnica względna*, **	
PP, skorygowane średnie						
MERIT	ACARIZAX®	264	5,38	-1,36	20%	
	PLC	272	6,74			
PP, mediany						
MERIT	ACARIZAX®	264	5,79	-1,66	22%	
	PLC	272	7,45			
FAS, skorygowane średnie						
MERIT	ACARIZAX®	284	5,53	-1,22	18%	
	PLC	298	6,76			
FAS, mediany						

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p-value	Różnica względna (95%CI), p-value*
FAS						
MERIT	ACARIZAX®	284	5,88	-1,66		22%
	PLC	298	7,54			

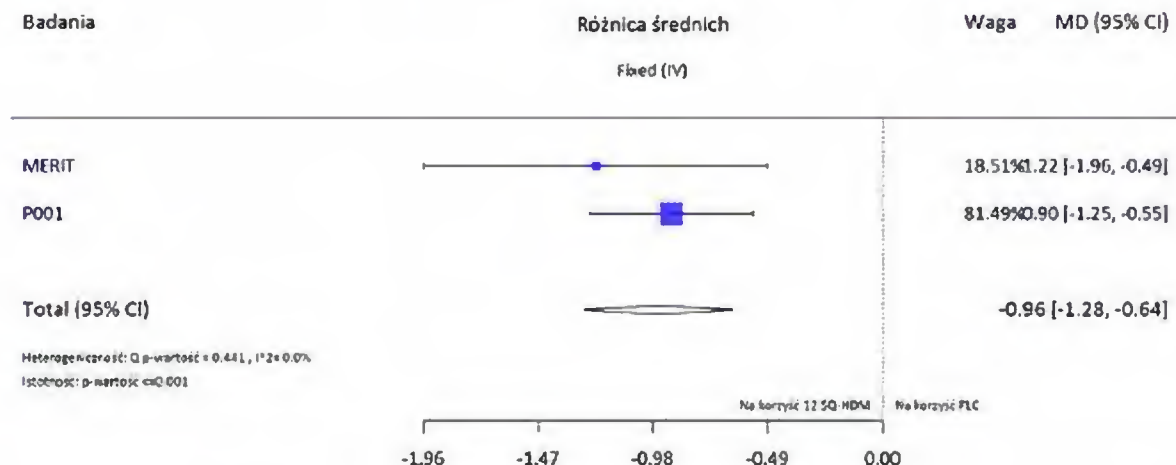
*Obliczone przez autorów publikacji.

**Istotna klinicznie różnica względna (vs placebo), zgodnie z rekomendacjami WAO, wynosi $\geq 20\%$.

W obu analizowanych badaniach odnotowano istotną statystycznie różnicę średnich w skali TCRS na korzyść ACARIZAX®. W badaniu MERIT, różnica ta była istotna również klinicznie (TCRS ≥ 1), począwszy od 14 tygodnia leczenia, przez kolejne tygodnie, w których dokonywano pomiarów. Istotną statystycznie i klinicznie poprawę odnotowano analizując pacjentów zarówno w populacji FAS-MI, jak i FAS. Różnice względne, zależnie od typu analizowanej populacji (PP/FAS) i uwzględnionej miary centralnej (mediana/średnie) wynosiły od 22% do 18%; zgodnie z rekomendacjami WAO spełniały kryteria istotności klinicznej (z wyjątkiem analizy średnich w populacji FAS), co świadczy o spójności obserwowanego efektu. Jak podają autorzy, analizując wyniki *post-hoc*, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w podgrupach pacjentów z astmą vs bez współtowarzyszącej astmy oraz z alergią monowalentną vs poliwalentną. W badaniu P001, różnice względne w populacji pacjentów z alergią monowalentną i poliwalentną wynosiły odpowiednio 17% i 18%; w grupie pacjentów z przewlekłym AR/C bez objawów sezonowego AR/C, różnica wynosiła 18%.

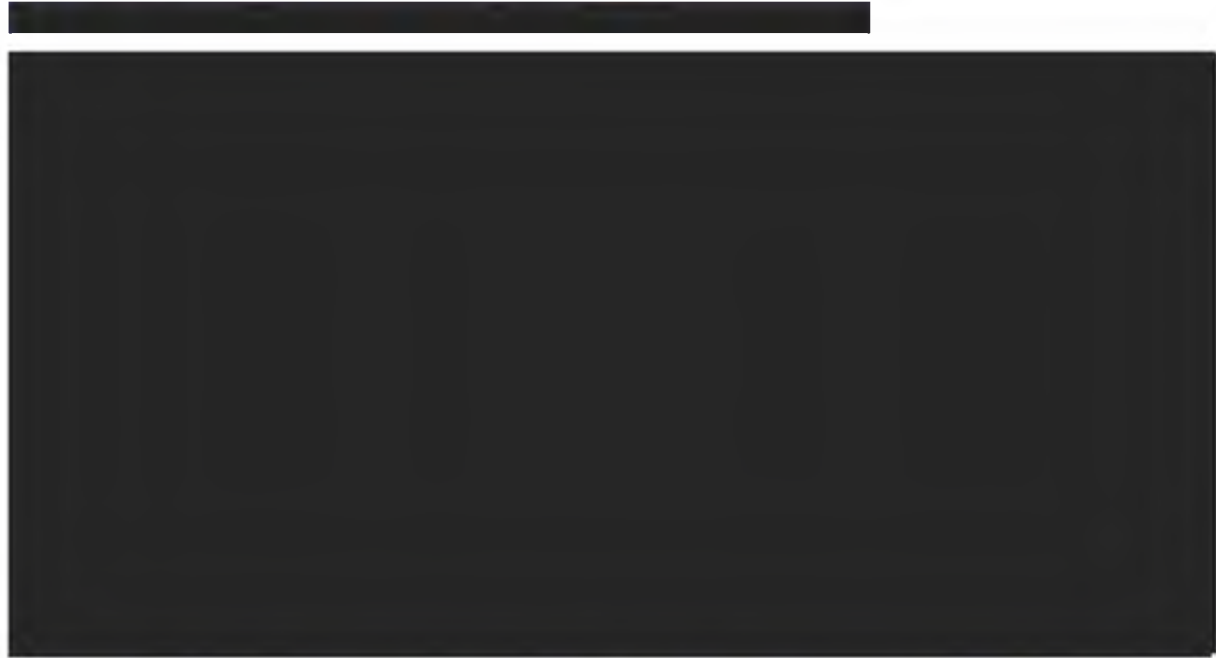
Poniżej, w formie graficznej, zaprezentowano wynik meta-analizy dla ocenianego punktu końcowego.

Rysunek 1. Wyniki meta-analizy dla punktu końcowego TCRS, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].



Różnica średnich dla wyników w skali TCRS, uzyskana w wyniku meta-analizy danych wynosiła -0,96(95%CI:-1,28; -0,64) i była istotna statystycznie na korzyść produktu ACARIZAX®. Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej wyników (Cochran Q=0,59(df=1), p=0,441, I²=0,00%).

Dodatkowo poniżej przedstawiono wykres obrazujące średnie wartości TCRS w poszczególnych punktach czasowych w trakcie trwania badania (badanie MERIT).



W badaniu *MERIT* przeprowadzona analiza *post-hoc* dla subpopulacji pacjentów w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego nie wykazała istotnych statystycznie różnic w efekcie leczenia u pacjentów z astmą w porównaniu z pacjentami bez astmy oraz w przypadku pacjentów z monosensytyzacją względem pacjentów z polisensytyzacją. Podobne wyniki, w odniesieniu do statusu uczulającego, były obserwowane w badaniu *P001*.

3.2.2. Średnie nasilenie objawów AR (DSS)

Nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa oceniano w populacji FAS-MI, FAS (*MERIT*) i FAS (*P001*). W metaanalizie dla ww. punktu końcowego uwzględniono wyniki dla populacji FAS.

W celu umożliwienia agregacji danych, w badaniu *P001*, wyniki dla analizowanego punktu końcowego, zaraportowane w postaci median wraz z pierwszym i trzecim kwartyłem (odczytane w wykresie) zostały przekształcone do średnich.

Skalę zastosowaną do oceny ww. punktu końcowego zamieszczono w Załączniku 11.12

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. DSS dla alergicznego nieżytu nosa, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].

Badanie	Intervencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p-value	Różnica względna (95%CI), p-value*
FAS						
<i>MERIT</i>	ACARIZAX®	284	2,76	-0,54 (-0,89; -0,18)*	0,003	ND
	PLC	298	3,30			
<i>P001</i>	ACARIZAX®	740	3,58 (2,55)	-0,68 (-0,96; -0,40)	<0,001	16% (7%;24%), p<0,001
	PLC	741	4,26 (2,97)			
Wynik metaanalizy		Inverse variance fixed effects model WMD=-0,63(-0,85; -0,41)				

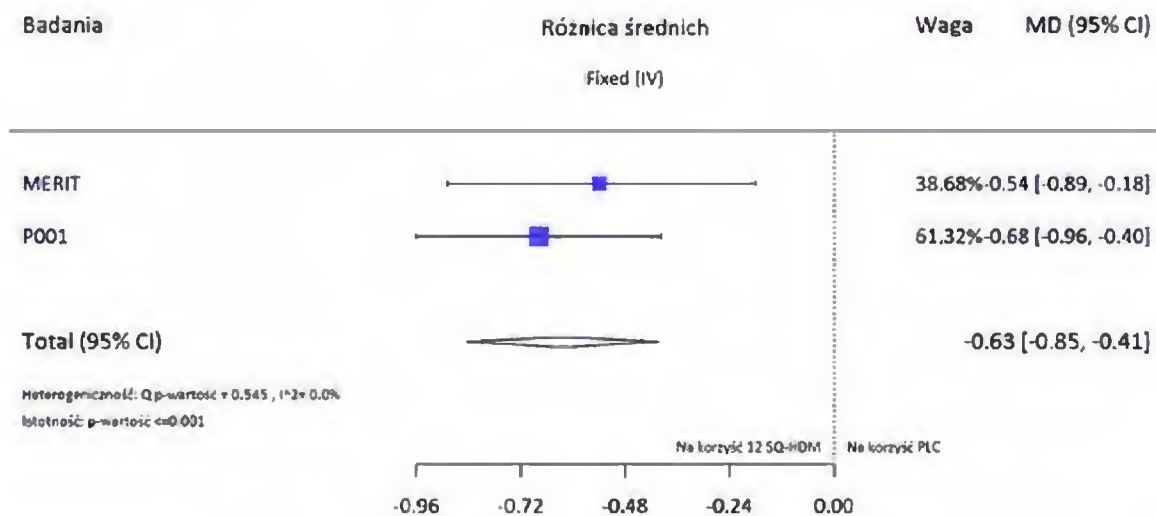
Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p-value	Różnica względna (95%CI), p-value*
FAS						
Ocena heterogeniczności	Cochran Q=0,37(df=1) p=0,545 I ² (inconsistency)=0,00%					
FAS-MI						
MERIT	ACARIZAX®	318	2,84	-0,47 (-0,82; -0,11)*	0,001*	ND
	PLC	338	3,31			

*Obliczone przez autorów publikacji.

W obu analizowanych badaniach odnotowano istotną statystycznie różnicę średnich dla nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa, mierzonego w skali DSS, na korzyść ACARIZAX®. W badaniu MERIT, istotnie statystycznie mniejsze nasilenie objawów w grupie ocenianej interwencji zaobserwowano także analizując populację FAS-MI (p=0,001).

Poniżej, w formie graficznej, zaprezentowano wynik meta-analizy dla ocenianego punktu końcowego.

Rysunek 2. Wyniki meta-analizy dla punktu końcowego DSS dla alergicznego nieżytu nosa, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].



Różnica średnich dla nasilenia objawów AR, mierzonego w skali DSS, uzyskana w wyniku meta-analizy danych wynosiła -0,63(-0,85; -0,41) i była istotna statystycznie na korzyść produktu ACARIZAX®. Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej wyników.

Skuteczność produktu leczniczego ACARIZAX® została potwierdzona dla wszystkich 4 komponent w skali DSS (zatkany nos, świąd nosa, katar, kichanie).

Dane przedstawiono na poniższym wykresie (badanie MERIT).



3.2.3. Średnie nasilenie poszczególnych objawów AR

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Nasilenie poszczególnych objawów AR, ACARIZAX® vs PLC [22].

Badanie	Interwencja	N	Średnia*	MD	p-value**
Zatkany nos					
MERIT	ACARIZAX®	ND	0,88	-0,16	p<0,05
	PLC	ND	1,04		
Świąd nosa					
MERIT	ACARIZAX®	ND	0,49	-0,14	p<0,05
	PLC	ND	0,63		
Katar					
MERIT	ACARIZAX®	ND	0,66	-0,1	p<0,05
	PLC	ND	0,76		
Kichanie					
MERIT	ACARIZAX®	ND	0,53	-0,13	p<0,05
	PLC	ND	0,66		

*Dane odczytane z wykresu.

** Obliczone przez autorów badania.

W badaniu *MERIT* oceniano nasilenie objawów AR, analizując każdy z objawów oddzielnie. Leczenie produktem ACARIZAX® w sposób istotny statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszało nasilenie każdego z czterech analizowanych objawów w porównaniu do placebo (zatłaczany nos, świąd nosa, katar, kichanie).

3.2.4. Średnie zużycie leków przeciwalergicznych w AR (DMS)

Średnie zużycie leków przeciwalergicznych w AR oceniano w populacji FAS-MI, FAS (*MERIT*) i FAS (*P001*). W metaanalizie dla ww. punktu końcowego uwzględniono wyniki dla populacji FAS.

Średnie oraz przedziały ufności, na podstawie których otrzymano odchylenie standardowe z badania *P001*, zostały odczytane z wykresu.

Skalę zastosowaną do oceny ww. punktu końcowego zamieszczono w Załączniku 11.12

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. DMS dla alergicznego nieżytu nosa, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].

Badanie	Interwencja	N	Średnia (95% CI)	MD (95% CI)	p-value	Różnica względna (95%CI), p-value*
FAS						
<i>MERIT</i>	ACARIZAX®	284	2,22	-0,60 (-1,13; -0,08)*	0,024*	ND
	PLC	298	2,83			
<i>P001**</i>	ACARIZAX®	740	0,65 (0,48;0,82)	-0,14 (-0,42; 0,14)	0,324	18% (-4%; 41%), p=0,15
	PLC	741	0,79 (0,57;1,01)			
Wynik metaanalizy	Inverse variance fixed effects model WMD=-0,24 (-0,49; 0,005)					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q=2,30(df=1) p=0,129 I ² (inconsistency)=56,58%					
FAS-MI						
<i>MERIT</i>	ACARIZAX®	318	2,32	-0,54 (-1,07; -0,01)*	0,045*	ND
	PLC	338	2,86			

*Obliczone przez autorów publikacji.

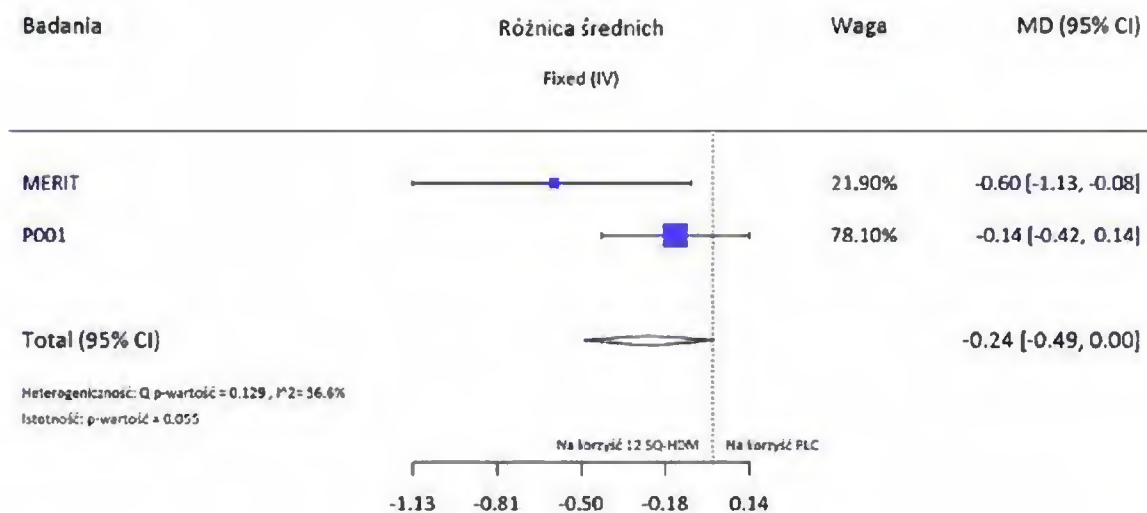
** W końcowym okresie badania, większość pacjentów nie stosowała leczenia objawowego; u 57% pacjentów DMS dla AR wynosił 0.

W badaniu *MERIT* odnotowano istotnie statystycznie zmniejszenie zużycia leków przeciwalergicznych w doraźnym leczeniu AR w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do placebo (MD=-0,60 (95%CI:-1,13;-0,08)). Zużycie leków uległo zmniejszeniu również w badaniu *P001*, jednakże różnica średnich nie była istotna statystycznie. W badaniu *P001* pacjenci w mniejszym zakresie stosowali leczenie objawowe (w końcowym okresie badania, większość pacjentów nie stosowała leczenia objawowego; u 57% pacjentów DMS dla AR wynosił 0), co może mieć związek z wyjściowym nasileniem objawów AR u pacjentów – w obu badaniach stosowano te same

punkty odcięcia dla oceny nasilenia; w badaniu *MERIT* pacjenci stosowali w okresie *run-in* leczenie objawowe, podczas gdy w badaniu *P001* wymagany był wash-out, co może skutkować włączeniem do badania *P001* pacjentów z mniejszym nasileniem objawów AR w porównaniu do pacjentów z badania *MERIT*.

Poniżej, w formie graficznej, zaprezentowano wynik meta-analizy dla ocenianego punktu końcowego.

Rysunek 3. Wyniki meta-analizy dla punktu końcowego DMS dla alergicznego nieżytu nosa, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].



Różnica średnich dla zużycia leków przeciwalergicznych w doraźnym leczeniu AR, mierzonego w skali DMS, uzyskana w wyniku meta-analizy wynosiła -0,24 (95%CI:-0,49; 0,005). Wynik znajduje się na granicy istotności statystycznej (p=0,055). Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej wyników .

3.2.5. Średnie nasilenie objawów AR i zapalenia spojówek oraz zużycie leków przeciwalergicznych oceniane łącznie (TCS)

Skala TCS obejmuje łączną ocenę nasilenia objawów oraz zużycia leków w alergicznym nieżycie nosa z zapaleniem spojówek. W obu badaniach, TCS oceniano w populacji FAS.

W celu umożliwienia agregacji danych, w badaniu *P001*, wyniki dla analizowanego punktu końcowego, zaraportowane w postaci median wraz z pierwszym i trzecim kwartyłem (odczytane w wykresie) zostały przekształcone do średnich.

Skalę zastosowaną do oceny ww. punktu końcowego zamieszczono w Załączniku 11.12

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. TCS, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].

Badanie	Intervencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p-value	Różnica względna (95%CI), p-value*
FAS						
<i>MERIT</i>	ACARIZAX®	241	7,91		0,029*	ND

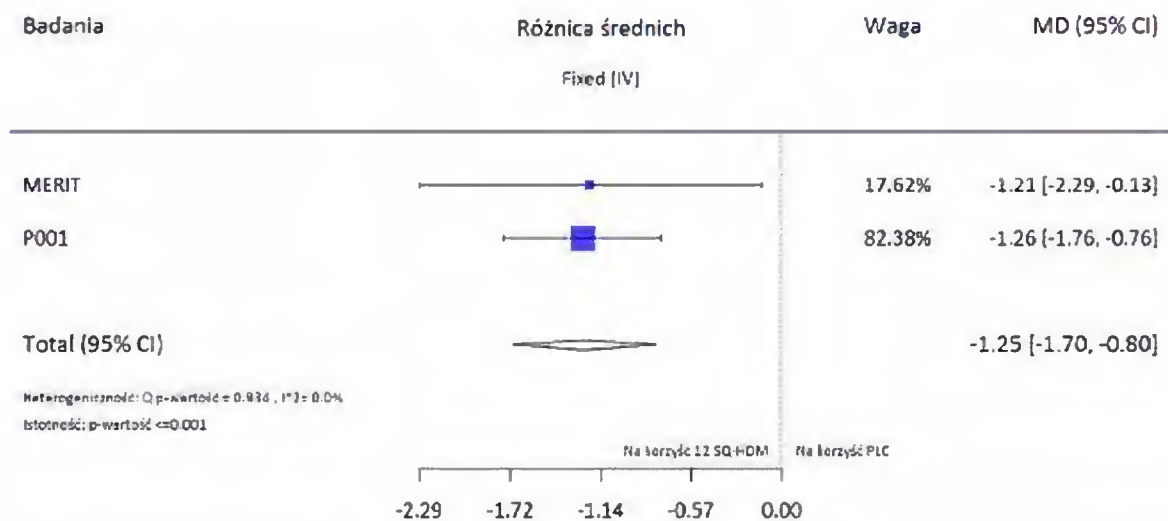
Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p-value	Różnica względna (95%CI), p-value*	
	PLC	257	9,12	-1,21 (-2,28; -0,13)*			
P001	ACARIZAX®	740	5,60 (4,73)	-1,26 (-1,76; -0,76)	<0,001	17% (4%;25%), p<0,001	
	PLC	741	6,86 (5,07)				
Wynik metaanalizy		Inverse variance fixed effects model WMD=-1,25(-1,70; -0,80)					
Ocena heterogeniczności		Cochran Q=0,01(df=1) p=0,934 I ² (inconsistency)=0,00%					

*Obliczone przez autorów publikacji.

W obu włączonych badaniach uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść ocenianej interwencji (MD=-1,21 (95%CI:-2,28; -0,13) oraz -1,26 (95%CI:-1,76; -0,76), odpowiednio dla badania MERIT i P001).

Poniżej, w formie graficznej, zaprezentowano wynik meta-analizy dla ocenianego punktu końcowego.

Rysunek 4. Wyniki meta-analizy dla punktu końcowego TCS, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].



Różnica średnich dla skali TCS, uzyskana w wyniku meta-analizy danych wynosiła -1,25 (95%CI:-1,70; -0,80) i była istotna statystycznie na korzyść produktu ACARIZAX®. Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej wyników (Cochran Q = 0,01, df=1, p=0,934; I²=0,0%).

3.2.6. Średnie nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek (DSS)

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej. Sposób raportowania danych uniemożliwia ich agregację z użyciem metod statystycznych.

Skalę zastosowaną do oceny ww. punktu końcowego zamieszczono w Załączniku 11.12

Tabela 8. DSS dla alergicznego zapalenia spojówek; ACARIZAX® vs PLC [22, 25].

Badanie	Interwencja	N	Średnia	MD (95% CI), p-value	Względna różnica (95%CI)
FAS					
MERIT	ACARIZAX®	284	0,63	-0,13 (-0,29;0,02), p=0,087*	ND
	PLC	298	0,76		
P001	ACARIZAX®	740	ND	ND	33% (19%;47%)
	PLC	741	ND	ND	

*Obliczone przez autorów publikacji.

W badaniu MERIT obserwowano niższe wartości w skali DSS dla alergicznego zapalenia spojówek w grupie pacjentów leczonych produktem ACARIZAX® w porównaniu do placebo. Obliczona przez autorów badania różnica średnich nie była znamienne statystycznie. Sposób przedstawienia wyników w badaniu P001 uniemożliwił przeprowadzenie meta-analizy danych.

3.2.7. Średnie zużycie leków przeciwalergiczných w alergicznym zapaleniu spojówek (DMS)

W obu badaniach włączonych do analizy oceniano DMS dla zużycia leków przeciwalergiczných w przebiegu zapalenia spojówek; jednakże wyniki zostały zaraportowane jedynie w badaniu MERIT (populacja FAS).

Skalę zastosowaną do oceny ww. punktu końcowego zamieszczono w Załączniku 11.12

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. DMS dla alergicznego zapalenia spojówek; ACARIZAX® vs PLC [22].

Badanie	Interwencja	N	Średnia	MD (95% CI)	p-value
FAS					
MERIT	ACARIZAX®	241	0,72	-0,19 (-0,39;0,02)*	p=0,077*
	PLC	257	0,90		

*Obliczone przez autorów publikacji.

W badaniu MERIT, odnotowano niższe zużycie leków w terapii alergicznego zapalenia spojówek w grupie leczonej preparatem ACARIZAX® w porównaniu do placebo. Obliczona przez autorów badania różnica średnich nie była znamienne statystycznie i wynosiła -0,19 (95%CI: -0,39;0,02).

3.2.8. Średnie zużycie leków i nasilenie objawów zapalenia spojówek oceniane łącznie

Skalę zastosowaną do oceny ww. punktu końcowego zamieszczono w Załączniku 11.12.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej (populacja FAS).

Tabela 10. Zużycie leków i nasilenie objawów zapalenia spojówek oceniane łącznie; ACARIZAX® vs PLC [22].

Badanie	Interwencja	N	Średnia	MD (95% CI)	p-value
FAS					
MERIT	ACARIZAX®	241	1,71	-0,19 (-0,53;0,15)*	p=0,279*
	PLC	257	1,98		

*Obliczone przez autorów publikacji.

W badaniu MERIT, odnotowano mniejsze nasilenie objawów i zużycie leków w terapii alergicznego zapalenia spojówek oceniane łącznie w grupie leczonej preparatem ACARIZAX® w porównaniu do placebo. Obliczona przez autorów badania różnica średnich nie była znamienna statystycznie i wynosiła -0,19 (95%CI:-0,53;0,15).

3.2.9. Średnie nasilenie alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej (populacja FAS).

Tabela 11. Nasilenie alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek; ACARIZAX® vs PLC [22].

Badanie	Interwencja	N	Średnia	MD (95% CI)	p-value
FAS					
MERIT	ACARIZAX®	284	3,56	-0,68 (-1,17;-0,19)*	p=0,006*
	PLC	298	4,24		

*Obliczone przez autorów publikacji.

W badaniu MERIT, odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek oceniane w grupie leczonej preparatem ACARIZAX® w porównaniu do placebo. Obliczona przez autorów badania różnica średnich wynosiła -0,68 (95%CI:-1,17;-0,19).

3.2.10. Średnie zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa z zapaleniem spojówek

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej (populacja FAS).

Tabela 12. Zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa z zapaleniem spojówek; ACARIZAX® vs PLC [22].

Badanie	Interwencja	N	Średnia	MD (95% CI)	p-value
FAS					
MERIT	ACARIZAX®	241	3,23	-0,65 (-1,41;0,12)	p=0,097
	PLC	257	3,87		

*Obliczone przez autorów publikacji.

W badaniu MERIT, obserwowano mniejsze zużycie leków w terapii alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek w grupie leczonej preparatem ACARIZAX® w porównaniu do placebo. Obliczona przez autorów badania różnica średnich nie była znamienna statystycznie i wynosiła -0,65 (95%CI: -1,41; 0,12).

3.2.11. Średnie nasilenie alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek oceniane w skali VAS

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej (populacja FAS). Wyniki raportowano w postaci względnej różnicy w porównaniu do placebo.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli.

Tabela 13. Nasilenie alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek oceniane w skali VAS; ACARIZAX® vs PLC [25].

Badanie	Interwencja	N	Względna różnica (95%CI)	p-value
FAS				
P001	ACARIZAX®	740	16% (8%; 23%)*	p<0,001*
	PLC	741		

*Obliczone przez autorów publikacji.

W badaniu P001, obserwowana względna różnica dla nasilenia alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek, oceniana w skali VAS była istotna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji i wynosiła 16% (95%CI: 8%; 23%).

3.2.12. Nasilenie objawów astmy (DSS)

Jeden z punktów końcowych, ocenianych w badaniu P001 stanowiło nasilenie objawów astmy. Autorzy oceniali skuteczność produktu ACARIZAX® względem placebo w populacji FAS.

Różnicę średnich obliczono na podstawie przedstawionej w publikacji średnich oraz wartości p dla różnicy między grupami.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Nasilenie astmy alergicznej, ACARIZAX® vs PLC [25].

Badanie	Interwencja	N	Średnia, wartości wyjściowe**	Średnia **	MD (95% CI), P	Różnica względna (95%CI), p-value*
FAS						
P001	ACARIZAX®	740	2,95	1,26	-0,30 (-0,49; -0,11), p=0,002*	19%
	PLC	741	3,12	1,56		

*Obliczone przez autorów publikacji.

** Obliczone przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów.

Średnie nasilenie objawów astmy było niższe w grupie leczonej produktem ACARIZAX® w porównaniu do placebo. Obliczona różnica średnich była istotna statystycznie i wynosiła -0,30 (95%CI: -0,49; -0,11).

Analizując dane *post-hoc*, u pacjentów u których współwystępowała astma, nasilenie objawów uległo istotnemu statystycznie zmniejszeniu w grupie leczonej immunoterapią podjęzykową, w porównaniu do placebo (MD=-0,46 (95%CI:-0,83; -0,10)).

3.2.13. Ogólna jakość życia wg kwestionariusza RQLQ [S]

W obu badaniach włączonych do analizy oceniano jakość życia pacjentów zgodnie z kwestionariuszem *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities*.

Analizowany punkt końcowy oceniano w populacji FAS. Różnicę średnich w badaniu *P001* obliczono uwzględniając raportowane średnie oraz *p-value* dla porównania ACARIZAX[®] vs placebo.

Skalę zastosowaną do oceny ww. punktu końcowego zamieszczono w Załączniku 11.11.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli.

Tabela 15. Jakość życia, RQLQ[S], ACARIZAX[®] vs PLC [22, 25].

Badanie	Interwencja	N	Średnia	MD (95% CI)	<i>p-value</i>
FAS					
MERIT**	ACARIZAX [®]	229	1,38	-0,19 (-0,37; -0,02)*	0,031*
	PLC	240	1,58		
P001	ACARIZAX [®]	740	1,56***	-0,28 (-0,45; -0,11)	<0,001*
	PLC	741	1,84***		
Wynik metaanalizy	Inverse variance fixed effects model WMD=-0,24 (-0,35; -0,12)				
Ocena heterogeniczności	Cochran Q=0,55(df=1) p=0,459 I ² (inconsistency)=0,00%				

*Obliczone przez autorów publikacji.

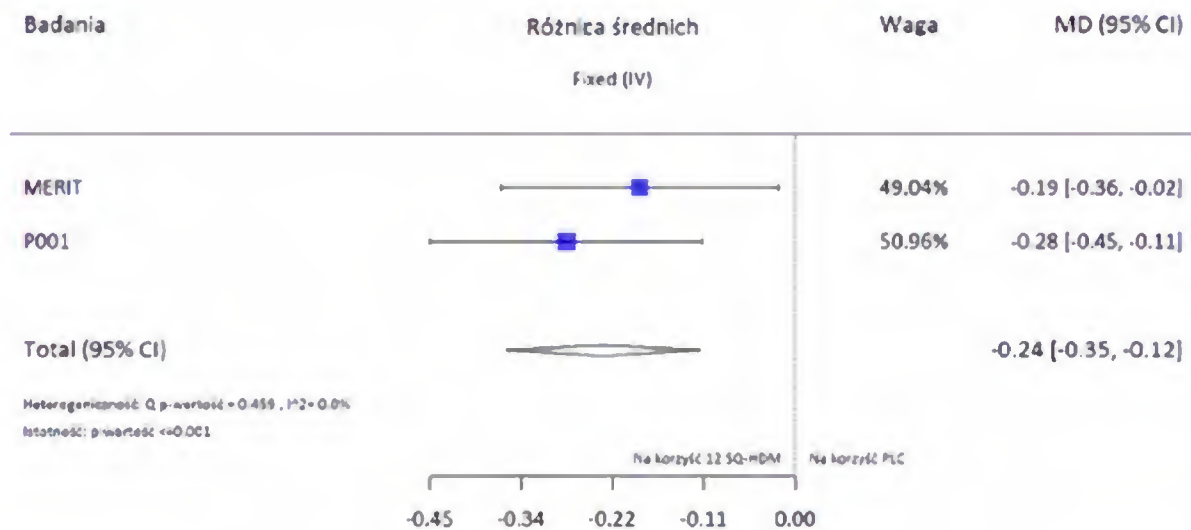
** Zmiana względem wartości wyjściowych -1,91 w grupie ACARIZAX[®] oraz -1,71 w grupie placebo (p=0,031). Poprawa w grupie placebo po zakończeniu leczenia względem baseline była ponad 3-krotnie wyższa od najmniejszej klinicznie istotnej różnicy wynoszącej 0,5.

*** Obliczone przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów.

W obu badaniach włączonych do analizy odnotowano istotną statycznie poprawę jakości życia, ocenianej za pomocą kwestionariusza RQLQ[S] w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do placebo (MD=-0,19 (95%CI: -0,37; -0,02) oraz -0,28 (95%CI:-0,45; -0,11), odpowiednio w badaniu *MERIT* i *P001*).

Poniżej, w formie graficznej, zaprezentowano wynik meta-analizy dla ocenianego punktu końcowego.

Rysunek 5. Wyniki meta-analizy dla punktu końcowego jakość życia, RQLQ[S], ACARIZAX® vs PLC [22, 25].



Różnica średnich, uzyskana w wyniku meta-analizy wynosiła -0,24 (95%CI:-0,35; -0,12). Stosowanie produktu ACARIZAX® w porównaniu do placebo wiązało się zatem z istotną statystycznie poprawą jakości życia chorych ocenianej w skali RQLQ[S]. Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej wyników.

3.2.14. Jakość życia wg kwestionariusza RQLQ [S] w poszczególnych domenach

W badaniu MERIT oceniano jakość życia wg RQLQ[S] z uwzględnieniem poszczególnych domen kwestionariusza. Wyniki zostały zaprezentowane na wykresie. Jakość życia z uwzględnieniem poszczególnych domen analizowano podczas 8-tygodniowego okresu oceny skuteczności leczenia.

Odczytane z wykresu średnie oraz obliczone MD zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Jakość życia z podziałem na poszczególne domeny, RQLQ[S], ACARIZAX® vs PLC [22].

Badanie	Interwencja	N	Średnia*	MD	p-value**
Upośledzenie codziennej aktywności					
MERIT	ACARIZAX®	ND	1,42	-0,16	NS
	PLC	ND	1,58		
Problemy ze snem					
MERIT	ACARIZAX®	ND	1,28	-0,25	p<0,05
	PLC	ND	1,53		
Inne objawy					

Badanie	Interwencja	N	Średnia*	MD	p-value**
MERIT	ACARIZAX®	ND	1,33	-0,19	p<0,05
	PLC	ND	1,52		
Problemy praktyczne					
MERIT	ACARIZAX®	ND	1,76	-0,23	p<0,05
	PLC	ND	1,99		
Objawy ze strony nosa					
MERIT	ACARIZAX®	ND	1,82	-0,19	p<0,05
	PLC	ND	2,01		
Objawy ze strony oczu					
MERIT	ACARIZAX®	ND	0,97	-0,19	NS
	PLC	ND	1,16		
Problemy emocjonalne					
MERIT	ACARIZAX®	ND	1,27	-0,1	NS
	PLC	ND	1,37		

*Dane odczytane z wykresu.

**Obliczone przez autorów badania.

Wyniki na korzyść produktu ACARIZAX® obserwowano dla każdej z domen RQLQ[S]. Zgodnie z wartościami p, zaprezentowanymi przez autorów, immunoterapia za pomocą leku ACARIZAX® prowadzi do istotnej statystycznie poprawy jakości życia w następujących domenach: problemy ze snem, inne objawy, problemy praktyczne, objawy ze strony nosa.

3.2.15. Dni wolne od objawów

W badaniu MERIT oceniano proporcję dni wolnych od objawów choroby podczas 8-tygodniowego okresu oceny skuteczności, w przeliczeniu na liczbę pacjento-dni.

W poniższej tabeli przedstawiono opublikowane dane dotyczące ww. punktu końcowego .

Tabela 17. Dni wolne od objawów, ACARIZAX® vs PLC [22].

Badanie	Interwencja	N	Szacowane prawdopodobieństwo w % (95%CI)*	OR (95%CI), p-value*
FAS				
MERIT	ACARIZAX®	284	1,6 (0,9;2,9)	2,28 (1,28;4,07), p=0,005
	PLC	298	0,7 (0,4;1,3)	

*Obliczone przez autorów badania.

Iloraz szans obliczony dla analizowanego punktu końcowego wynosił 2,28 (95%CI: 1,28;4,07) na korzyść ocenianej interwencji. Szansa wystąpienia dnia wolnego od objawów w grupie leczonej produktem ACARIZAX® jest 2,28 razy wyższa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie placebo. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie ($p=0,005$).

3.2.16. Ogólna ocena efektów leczenia

W badaniu *MERIT* jeden z punktów końcowych stanowiła ogólna ocena efektów leczenia raportowana jako odsetek pacjentów, którzy zauważyli korzystny wpływ immunoterapii po zakończeniu leczenia na nasilenie objawów choroby w porównaniu do objawów odczuwanych przed włączeniem do badania (odpowiedź „lepiej” lub „dużo lepiej”).

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego ocenianego w populacji FAS, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Ogólna ocena efektów leczenia, ACARIZAX® vs PLC [22].

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p-value	NNT/NNH (95% CI)
FAS					
<i>MERIT</i>	ACARIZAX®	284	213* (75,1)	1,42 (0,99; 2,04), $p=0,058$	NA
	PLC	299	203* (68,0)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *MERIT*, korzystny wpływ stosowanej interwencji na nasilenie objawów choroby zaobserwowało 75,1% pacjentów w grupie leczonej produktem ACARIZAX®, w porównaniu do 68,0% pacjentów stosujących placebo. Obliczony iloraz szans nie był istotny statystycznie.

3.2.17. Stopień dyscypliny terapeutycznej

W badaniu *P001* oceniano stopień dyscypliny terapeutycznej pacjentów względem ocenianej interwencji.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Stopień dyscypliny terapeutycznej, ACARIZAX® vs PLC [25].

Badanie	Interwencja	Komentarz
<i>P001</i>	ACARIZAX®	Ogólnie, średni stopień dyscypliny terapeutycznej w badaniu wynosił 96%.
	PLC	

W badaniu *P001* obserwowano wysoki stopień dyscypliny terapeutycznej, sięgający ogółem 96%.

3.3. Bezpieczeństwo

W badaniach włączonych do analizy dokonano szczegółowej oceny bezpieczeństwa. Oceniano następujące punkty końcowe:

- zgony,
- zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse event*),
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*),
- zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse event*),
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE, ang. *treatment-related adverse event*),
- poszczególne zdarzenia niepożądane,
- przerwanie leczenia.

W badaniu *MERIT*, bezpieczeństwo oceniano w populacji ITT, począwszy od momentu wyrażenia zgody pacjenta na udział w badaniu, do czasu wizyty kończącej badanie. W próbie klinicznej *P001*, profil bezpieczeństwa oceniano w populacji *AsAT* (*All Subject as Treated*), obejmującej pacjentów którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku zgodnie z obecnym leczeniem (z uwzględnieniem *cross-over* u 5 pacjentów).

3.3.1. Zgony

W obu badaniach włączonych do analizy nie raportowano zgonów.

3.3.2. Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli.

Tabela 20. AEs, ACARIZAX® vs PLC [22].

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p-value
AEs ogółem						
<i>MERIT</i>	ACARIZAX®	318	213 (67)	2,42 (1,77; 3,33)	5 (4; 8)	<0,001
	PLC	338	154 (46)			
AEs, łagodne						
<i>MERIT</i>	ACARIZAX®	318	184 (58)	2,53 (1,84; 3,46)	5 (4; 7)	<0,001
	PLC	338	119 (35)			
AEs, umiarkowane						
<i>MERIT</i>	ACARIZAX®	318	78 (25)	1,64 (1,11; 2,40)	13 (8; 57)	0,012
	PLC	338	56 (17)			
AEs, poważne						
<i>MERIT</i>	ACARIZAX®	318	7 (2)	0,74 (0,28; 1,96)	NA	0,543
	PLC	338	10 (3)			

W badaniu *MERIT*, zdarzenia niepożądane występowały u 67% pacjentów leczonych za pomocą produktu ACARIZAX®, w porównaniu do 46% pacjentów leczonych placebo. Obliczony iloraz szans wykazywał istotność

statystyczną (OR=2,42 (95%CI:1,77; 3,33)). Szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie pacjentów leczonych produktem ACARIZAX® jest 2,42 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie placebo. Lecząc 5 pacjentów produktem ACARIZAX® zamiast placebo przez 12 miesięcy można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego.

Zdarzenia niepożądane miały głównie przebieg łagodny lub umiarkowany. Obliczony iloraz szans dla AEs łagodnych i umiarkowanych był istotny statystycznie. Poważne zdarzenia niepożądane występowały nieco rzadziej w grupie ocenianej interwencji; obliczony iloraz szans nie był istotno statystycznie (OR=0,74 (95%CI: 0,28; 1,96)).

3.3.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli.

Tabela 21. SAEs, ACARIZAX® vs PLC [22].

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/MNH (95% CI)	p-value
MERIT	ACARIZAX®	318	0	0,06 (0,00; 1,07)	NA	0,056
	PLC	338	8 (2)			

W badaniu MERIT, nie odnotowano przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie ocenianej interwencji. W grupie leczonej placebo SAEs wystąpiły u 8 pacjentów (2%). Obliczony iloraz szans nie jest istotny statystycznie.

3.3.4. Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia (TEAEs)

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli.

Tabela 22. TEAEs, ACARIZAX® vs PLC [25].

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/MNH (95% CI)	p-value
P001	ACARIZAX®	743	676* (91)	3,73 (2,76; 5,02)	6 (5; 8)	<0,001
	PLC	738	539* (73)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu P001, TEAEs występowały u 91% pacjentów leczonych za pomocą produktu ACARIZAX®, w porównaniu do 73% pacjentów leczonych placebo. Obliczony iloraz szans wykazywał istotność statystyczną (OR=3,73 (95%CI: 2,76; 5,02)). Szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie pacjentów leczonych produktem ACARIZAX® jest 3,73 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie placebo. Lecząc 6 pacjentów produktem ACARIZAX® zamiast placebo przez około 12 miesięcy można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego pojawiającego się w trakcie leczenia.

3.3.5. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)

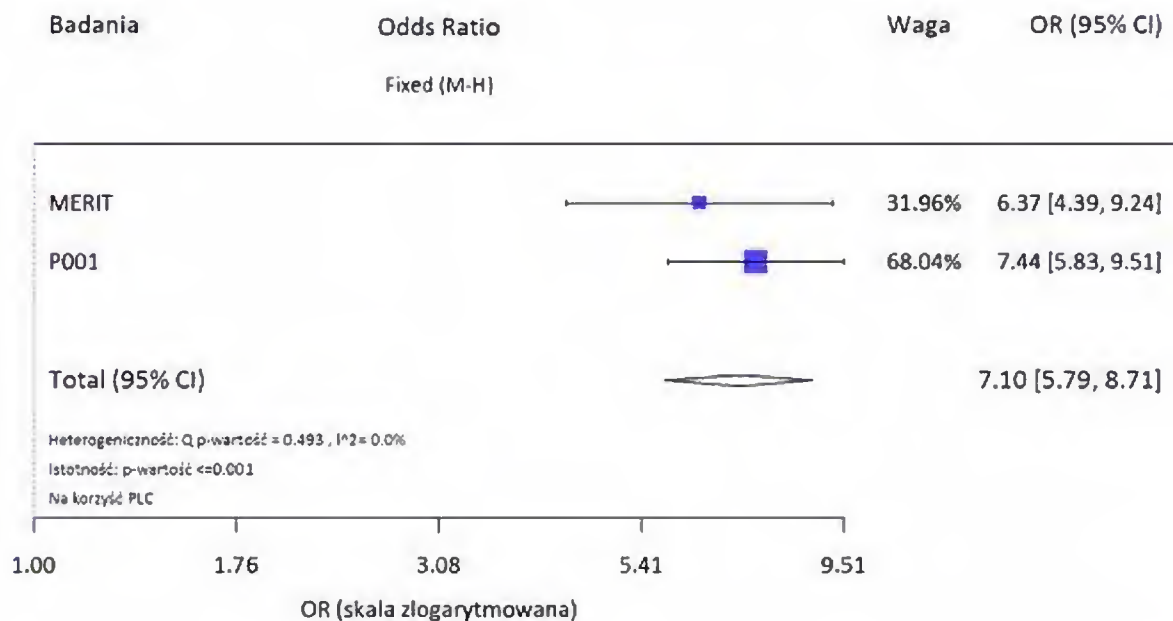
Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli.

Tabela 23. TRAEs, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/MNH (95% CI)	p-value
TRAEs, ogółem						
MERIT	ACARIZAX®	318	167 (52,52)	6,37 (4,39; 9,24)	3 (3; 4)	<0,001
	PLC	338	50 (14,79)			
P001	ACARIZAX®	743	624* (84)	7,44 (5,83; 9,51)	3 (3; 3)	<0,001
	PLC	738	305* (41)			
Wynik metaanalizy		Mantel-Haenszel fixed effects model OR=7,10 (5,79; 8,71)				
Ocena heterogeniczności		Cochran Q=0,47(df=1) p=0,493 I ² (inconsistency)=0,00%				
TRAEs, łagodne						
MERIT	ACARIZAX®	318	149 (47)	6,39 (4,31; 9,47)	3 (3; 4)	<0,001
	PLC	338	41 (12)			
TRAEs, umiarkowane						
MERIT	ACARIZAX®	318	37 (12)	3,29 (1,72; 6,32)	13 (9; 27)	<0,001
	PLC	338	13 (4)			
TRAEs, poważne						
MERIT	ACARIZAX®	318	5 (2)	11,49 (0,66; 200,73)	NA	0,094
	PLC	338	0			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Rysunek 6. Wyniki meta-analizy dla punktu końcowego TRAEs ogółem, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].



Obliczony w wyniku meta-analizy danych iloraz szans wystąpienia co najmniej jednego TRAE ogółem wyniósł 7,10 (95%CI: 5,79; 8,71), co oznacza, iż szansa wystąpienia TRAF w grupie leczonej produktem ACARIZAX® była 7,10 razy większa niż w grupie placebo. Nie zaobserwowano istotnej heterogeniczności wyników.

W badaniu *MERIT* oceniano również nasilenie TRAEs. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem miały głównie charakter łagodny i umiarkowany. Obliczone ilorazy szans wykazywały istotność statystyczną (OR=6,39 (95%CI:4,31; 9,47) oraz 3,29 (95%CI:1,72; 6,32), odpowiednio dla łagodnych oraz umiarkowanych TRAEs). Iloraz szans obliczony dla poważnych TRAEs nie był istotny statystycznie i wyniósł 11,49 (95%CI:0,66; 200,73)

3.3.6. Ciężkie TRAEs

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli.

Tabela 24. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/MNH (95% CI)	p-value
<i>MERIT</i>	ACARIZAX®	318	0	NA	NA	NA
	PLC	338	0			
<i>P001</i>	ACARIZAX®	743	0	NA	NA	NA
	PLC	738	0			

W obu analizowanych badaniach nie odnotowano przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

3.3.7. Poszczególne TRAEs

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli.

Tabela 25. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ACARIZAX® vs PLC [25].

Badanie	Intervencja	N	n* (%)	OR (95% CI)	NNT/MNH (95% CI)	p-value
TRAEs, podrażnienie gardła						
P001	ACARIZAX®	743	498 (67,03)	7,23 (5,73; 9,11)	3 (3; 3)	<0,001
	PLC	738	162 (21,95)			
TRAEs, świąd jamy ustnej						
P001	ACARIZAX®	743	461 (62,05)	10,08 (7,81; 13,01)	3 (2; 3)	<0,001
	PLC	738	103 (13,96)			
TRAEs, świąd ucha						
P001	ACARIZAX®	743	379 (51,01)	8,45 (6,43; 11,08)	3 (3; 3)	<0,001
	PLC	738	81 (10,98)			
TRAEs, obrzęk warg						
P001	ACARIZAX®	743	134 (18,04)	10,61 (6,15; 18,28)	7 (6; 8)	<0,001
	PLC	738	15 (2,03)			
TRAEs, głośnodynia						
P001	ACARIZAX®	743	111 (14,94)	5,72 (3,57; 9,14)	9 (7; 11)	<0,001
	PLC	738	22 (2,98)			
TRAEs, obrzęk języka						
P001	ACARIZAX®	743	119 (15,02)	9,19 (5,32; 15,89)	8 (6; 9)	<0,001
	PLC	738	15 (2,03)			
TRAEs, obrzęk gardła						
P001	ACARIZAX®	743	104 (14,00)	5,30 (3,30; 8,49)	10 (8; 13)	<0,001
	PLC	738	22 (2,98)			
TRAEs, nudności						

Badanie	Interwencja	N	n° (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p-value
P001	ACARIZAX®	743	97 (13,06)	2,84 (1,92; 4,22)	13 (10; 20)	<0,001
	PLC	738	37 (5,01)			
Owrzodzenie języka						
P001	ACARIZAX®	743	97 (13,06)	7,24 (4,16; 12,60)	10 (8; 12)	<0,001
	PLC	738	15 (2,03)			
TRAEs, ból w nadbrzuszu						
P001	ACARIZAX®	743	82 (11,04)	2,93 (1,90; 4,51)	15 (11; 24)	<0,001
	PLC	738	30 (4,07)			
TRAEs, obrzęk podniebienia						
P001	ACARIZAX®	743	82 (11,04)	12,95 (5,94; 28,23)	10 (8; 13)	<0,001
	PLC	738	7 (0,95)			
TRAEs, owrzodzenie jamy ustnej						
P001	ACARIZAX®	743	74 (9,96)	3,60 (2,21; 5,86)	15 (11; 23)	<0,001
	PLC	738	22 (2,98)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w badaniu P001 należały zdarzenia o charakterze miejscowym, tj. podrażnienie gardła, świąd jamy ustnej i świąd ucha. Analizowane TRAEs istotnie statystycznie częściej odnotowywano w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do placebo ($p < 0,001$).

3.3.8. Systemowe zdarzenia niepożądane

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli.

Tabela 26. Systemowe zdarzenia niepożądane, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p-value
MERIT	ACARIZAX®	318	0	NA	NA	NA
	PLC	338	0			
P001*	ACARIZAX®	743	1 (0,13)	3,00 (0,12; 73,97)	NA	0,502
	PLC	738	0			

*Związane ze stosowanym leczeniem.

W próbie klinicznej MERIT nie odnotowano przypadków systemowych zdarzeń niepożądanych. W badaniu P001 występowanie systemowych zdarzeń niepożądanych odnotowano u jednego pacjenta (o umiarkowanym nasileniu). Zdarzenie wystąpiło w okresie obserwacji pacjenta przez lekarza po pierwszym podaniu tabletki podjęzykowej. Obliczony iloraz szans nie był istotny statystycznie.

3.3.9. Zdarzenia niepożądane związane z astmą

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli.

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane związane z astmą, ACARIZAX® vs PLC [25].

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p-value
P001	ACARIZAX®	743	10*(1,3)	0,55 (0,25; 1,19)	NA	0,128
	PLC	738	18*(2,4)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zdarzenia niepożądane związane z astmą występowały częściej w grupie leczonej placebo w porównaniu do grupy ocenianej interwencji (18 pts vs 10 pts). Obliczony iloraz szans nie wykazywał istotności statystycznej.

3.3.10. Zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli.

Tabela 28. Zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p-value
MERIT	ACARIZAX®	318	1 (0,31*)	3,07 (0,13; 73,35)	NA	0,488
	PLC	338	0			
P001	ACARIZAX®	743	6** (0,81*)	6,00 (0,72; 49,96)	NA	0,098
	PLC	738	1 (0,14*)			
Wynik metaanalizy		Mantel-Haenszel fixed effects model OR=5,02 (0,87; 28,92)				
Ocena heterogeniczności		Cochran Q=0,12(df=1) p=0,730 I ² (inconsistency)=0,00%				

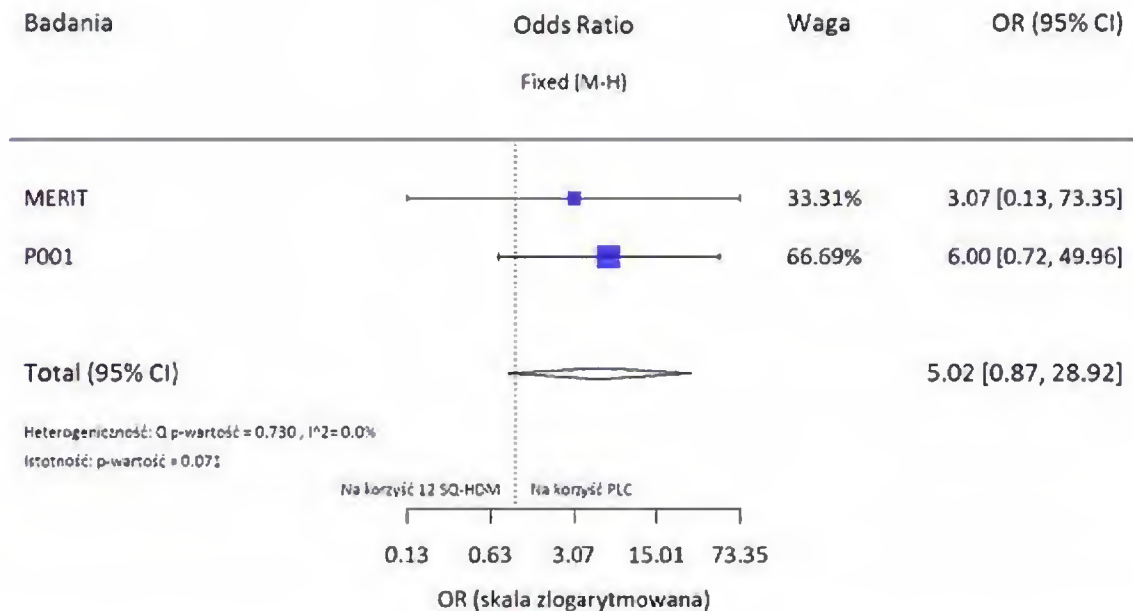
*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

** W tym 4 zdarzenia niezwiązane ze stosowaniem ACARIZAX®.

W obu badaniach, działania niepożądane wymagające zastosowania epinefryny występowały z częstością ≤0,8%. Obliczony iloraz szans nie był istotny statystycznie.

Poniżej, w formie graficznej, zaprezentowano wynik meta-analizy dla ocenianego punktu końcowego.

Rysunek 7. Wyniki meta-analizy dla punktu końcowego zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].



Iloraz szans obliczony w wyniku meta-analizy danych wyniósł 5,02 (95%CI: 0,87; 28,92) i nie był istotny statystycznie.

3.3.11. Zdarzenia niepożądane nieustępujące w czasie

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli.

Tabela 29. Zdarzenia niepożądane nieustępujące w czasie, ACARIZAX® vs PLC [22].

Badanie	Intervencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p-value
MERIT	ACARIZAX®	318	6 (2)	0,48 (0,18; 1,28)	NA	0,143
	PLC	338	13 (4)			

W grupie leczonej placebo, u większej liczby pacjentów występowały zdarzenia niepożądane nieustępujące (4%) w porównaniu do grupy leczonej aktywnie (2%). Obliczony iloraz szans wyniósł 0,48 (95%CI: 0,18; 1,28) i nie był istotny statystycznie.

3.3.12. Czas trwania miejscowych zdarzeń niepożądanych

W badaniu P001, oceniano częstość występowania predefiniowanych miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu pierwszej dawki leku oraz czas ich trwania.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli.

Tabela 30. Miejscowe AEs i czas ich trwania, ACARIZAX® vs PLC (25).

Punkt końcowy	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	Czas trwania w minutach, mediana (zakres)*
Podrażnienie gardła	ACARIZAX®	743	393	31 (1-795)
	PLC	738	85	45 (1-810)
Świąd jamy ustnej	ACARIZAX®	743	329	30 (1-796)
	PLC	738	50	60 (1-1149)
Świąd ucha	ACARIZAX®	743	272	30 (1-624)
	PLC	738	29	90 (5-600)
Obrzęk warg	ACARIZAX®	743	34	60 (10-864)
	PLC	738	4	15 (15-15)
Obrzęk języka	ACARIZAX®	743	25	30 (2-120)
	PLC	738	6	10 (10-10)
Obrzęk gardła	ACARIZAX®	743	44	30 (3-240)
	PLC	738	7	381 (10-850)
Obrzęk podniebienia	ACARIZAX®	743	36	34 (10-360)
	PLC	738	2	87 (60-113)
Obrzęk ust	ACARIZAX®	743	12	35 (10-240)
	PLC	738	3	10 (2-10)
Swędzenie języka	ACARIZAX®	743	17	14 (3-25)
	PLC	738	6	25 (15-30)
Obrzęk części ustnej gardła	ACARIZAX®	743	1	67 (67-67)
	PLC	738	0	NA

* Dla zdarzeń trwających >1 dzień lub nawracających po podaniu pierwszej dawki leku, przyjęto czas trwania równy 1380 minut.

Do najczęściej występujących miejscowych zdarzeń niepożądanych należało podrażnienie gardła, świąd jamy ustnej i świąd ucha. Analizowane zdarzenia niepożądane w większości przypadków ustępowały w krótkim czasie, sięgającym kilkudziesięciu minut do kilku godzin.

3.3.13. Czas występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych

W badaniu P001, oceniano czas występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych oraz czas do ponownego wystąpienia zdarzenia.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli.

Tabela 31. Miejscowe AEs i czas ich występowania, ACARIZAX® vs PLC [25].

Punkt końcowy	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	Początek występowania w dniach, mediana (zakres)*	Czas do ponownego wystąpienia w dniach, mediana (zakres)
<i>Podrażnienie gardła</i>	ACARIZAX®	743	506	1 (1-223)	1 (1-370)
	PLC	738	172	2 (1-134)	1 (1-280)
<i>Świąd jamy ustnej</i>	ACARIZAX®	743	468	1 (1-85)	1 (1-374)
	PLC	738	109	2 (1-225)	1 (1-280)
<i>Świąd ucha</i>	ACARIZAX®	743	382	1 (1-30)	1 (1-375)
	PLC	738	92	5 (1-190)	1 (1-313)
<i>Obrzęk warg</i>	ACARIZAX®	743	151	5 (1-207)	3 (1-164)
	PLC	738	19	1 (1-374)	1 (1-144)
<i>Obrzęk języka</i>	ACARIZAX®	743	133	8 (1-189)	3 (1-22)
	PLC	738	17	1 (1-60)	1 (1-26)
<i>Obrzęk gardła</i>	ACARIZAX®	743	113	3 (1-272)	1 (1-209)
	PLC	738	24	6 (1-29)	1 (1-33)
<i>Obrzęk podniebienia</i>	ACARIZAX®	743	89	3 (1-51)	1 (1-29)
	PLC	738	11	4 (1-22)	1 (1-4)
<i>Obrzęk ust</i>	ACARIZAX®	743	75	8 (1-152)	1 (1-310)
	PLC	738	12	4 (1-206)	1 (1-58)
<i>Swędzenie języka</i>	ACARIZAX®	743	36	2 (1-110)	1 (1-225)
	PLC	738	7	1 (1-2)	1 (1-17)
<i>Obrzęk części ustnej gardła</i>	ACARIZAX®	743	1	1 (1-1)	1 (1-1)
	PLC	738	0	NA	NA

Zdecydowana większość miejscowych zdarzeń niepożądanych występowała w pierwszym dniu leczenia produktem ACARIZAX®, za wyjątkiem obrzęku języka oraz ust, występujących po 8 dniach. Mediana czasu do ponownego wystąpienia zdarzeń wynosiła 1 dzień, co oznacza, iż zdarzenia niepożądane miały charakter przemijający i występowały jedynie w początkowym okresie leczenia, po przyjęciu pierwszej dawki leku.

3.3.14. Przerwanie leczenia

Okres leczenia w obu badaniach był równy okresowi obserwacji. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli.

Tabela 32. Przerwanie leczenia, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p-value
Ogółem						
<i>MERIT</i>	ACARIZAX®	318	34 (10,69)	0,84 (0,52; 1,36)	NA	0,488
	PLC	338	42 (12,43)			
<i>P001</i>	ACARIZAX®	741	180 (24,29)	1,54 (1,19; 1,98)	15 (9; 35)	<0,001
	PLC	741	128 (17,27)			
Wynik metaanalizy	DerSimonian-Laird random effects model OR=1,18 (0,66; 2,12)					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q=4,67(df=1) p=0,031 I ² (inconsistency)=78,60%					
Z powodu AEs						
<i>MERIT</i>	ACARIZAX®	318	13 (4,09)	2,02 (0,79; 5,12)	NA	0,140
	PLC	338	7 (2,07)			
<i>P001</i>	ACARIZAX®	741	73 (9,85)	4,39 (2,59; 7,43)	14 (11; 20)	<0,001
	PLC	741	18 (2,43)			
Wynik metaanalizy	Mantel-Haenszel fixed effects model OR=3,71 (2,36; 5,84)					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q=2,04(df=1) p=0,153 I ² (inconsistency)=50,95%					
Brak skuteczności leczenia						
<i>MERIT</i>	ACARIZAX®	318	0 (0,00)	0,14 (0,01; 2,30)	NA	0,170
	PLC	338	2 (0,59)			
<i>P001</i>	ACARIZAX®	741	1 (0,14)	7,39 (0,15; 372,41)	NA	0,317
	PLC	741	0 (0,00)			

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p-value
Wynik metaanalizy*		Peto fixed effects model OR=0,53 (0,06; 5,14)				
Ocena heterogeniczności		Cochran Q=2,59(df=1) p=0,108 I ² (inconsistency)=61,39%				
Non-compliant						
MERIT	ACARIZAX®	318	4 (1,25)	0,70 (0,20; 2,52)	NA	0,591
	PLC	338	6 (1,73)			
P001	ACARIZAX®	741	0 (0,00)	0,09 (0,00; 1,64)	NA	0,104
	PLC	741	5 (0,67)			
Wynik metaanalizy		Mantel-Haenszel fixed effects model OR=0,40 (0,14; 1,21)				
Ocena heterogeniczności		Cochran Q=1,76(df=1) p=0,185 I ² (inconsistency)=43,16%				
Wycofanie zgody przez pacjenta						
MERIT	ACARIZAX®	318	9 (2,83)	0,79 (0,33; 1,90)	NA	0,601
	PLC	338	12 (3,55)			
P001	ACARIZAX®	741	56 (7,56)	0,86 (0,59; 1,26)	NA	0,446
	PLC	741	64 (8,64)			
Wynik metaanalizy		Mantel-Haenszel fixed effects model OR=0,85 (0,60; 1,20)				
Ocena heterogeniczności		Cochran Q=0,03(df=1) p=0,855 I ² (inconsistency)=0,00%				
Utrata z okresu obserwacji						
MERIT	ACARIZAX®	318	1 (0,31)	0,21 (0,02; 1,81)	NA	0,155
	PLC	338	5 (1,48)			
P001	ACARIZAX®	741	42 (5,67)	1,48 (0,91; 2,40)	NA	0,116
	PLC	741	29 (3,91)			
Wynik metaanalizy		DerSimonian-Laird random effects model OR=0,74 (0,12; 4,66)				
Ocena heterogeniczności		Cochran Q=3,03(df=1) p=0,082 I ² (inconsistency)=67,00				
Inne przyczyny						
MERIT	ACARIZAX®	318	7 (2,20)	0,74 (0,28; 1,96)	NA	0,543

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p-value
	PLC	338	10 (2,96)			
P001	ACARIZAX®	741	8 (1,03)	0,66 (0,27; 1,63)	NA	0,371
	PLC	741	12 (1,62)			
Wynik metaanalizy		Mantel-Haenszel fixed effects model OR=0,70 (0,36; 1,35)				
Ocena heterogeniczności		Cochran Q=0,03(df=1) p=0,874 I ² (inconsistency)=0,00%				

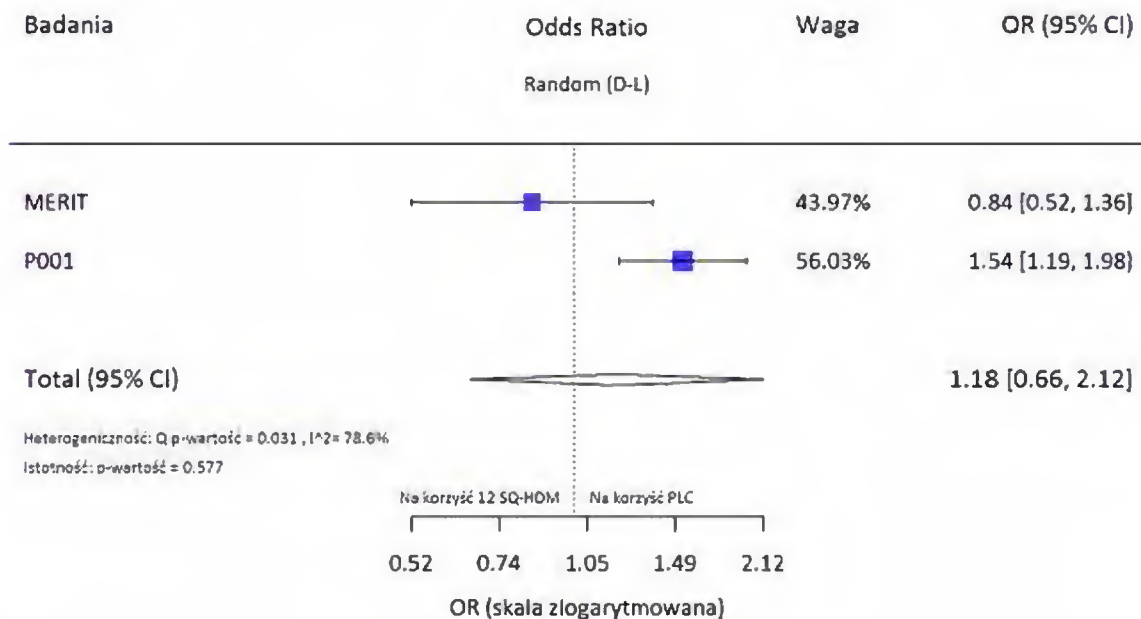
*Obliczono metodą Peto.

Odsetki pacjentów, którzy ogółem przerwali leczenie w grupie ocenianej interwencji i komparatora w badaniu MERIT były porównywalne (OR=0,84 (95%CI: 0,52; 1,36)); w próbie klinicznej P001, szansa przerwania leczenia była istotnie wyższa w grupie leczonej produktem ACARIZAX® w porównaniu do placebo (OR=1,54 (95%CI: 1,19; 1,98)).

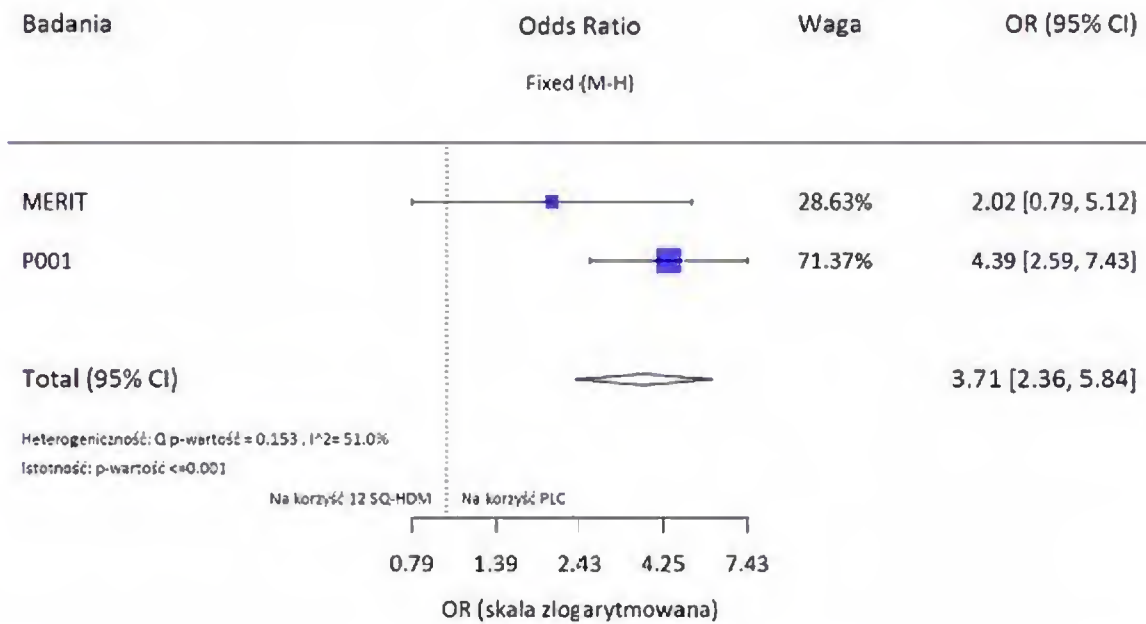
Podobną zależność zaobserwowano w przypadku przerwania leczenia z powodu AEs. W badaniu P001, szansa przerwania leczenia z powodu AEs była istotnie wyższa w grupie leczonej produktem ACARIZAX® w porównaniu do placebo (OR=4,39 (95%CI: 2,59; 7,43)). W badaniu MERIT, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic (OR=2,02(95%CI: 0,79; 5,12).

Analizując pozostałe przyczyny przerwania leczenia, w żadnym z badań nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

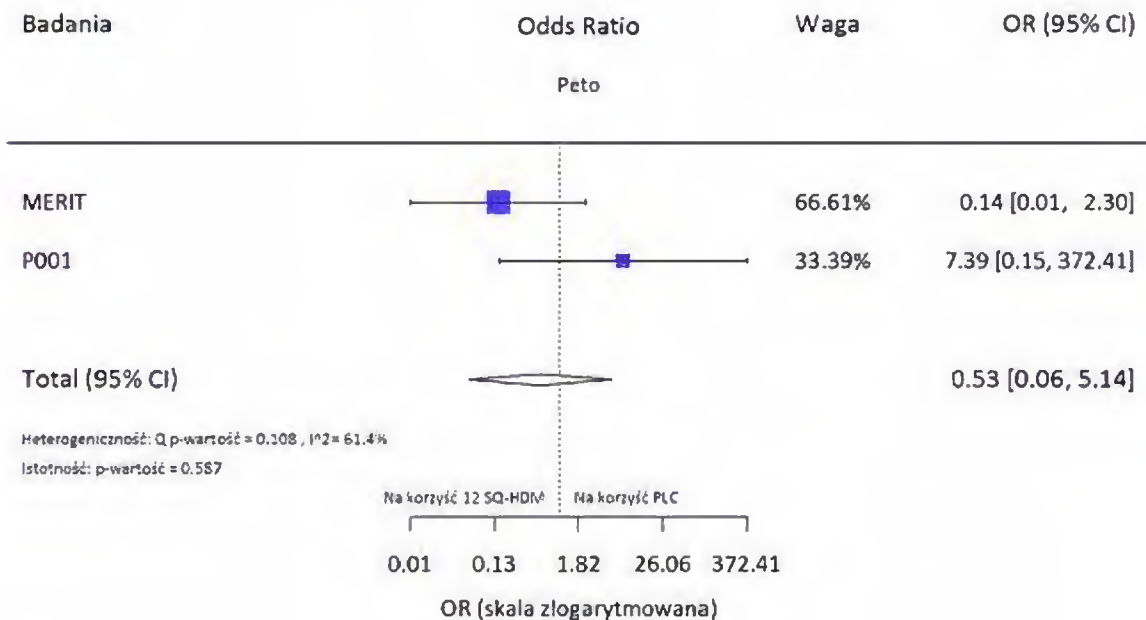
Rysunek 8. Wyniki meta-analizy dla punktu końcowego przerwanie leczenia ogółem, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].



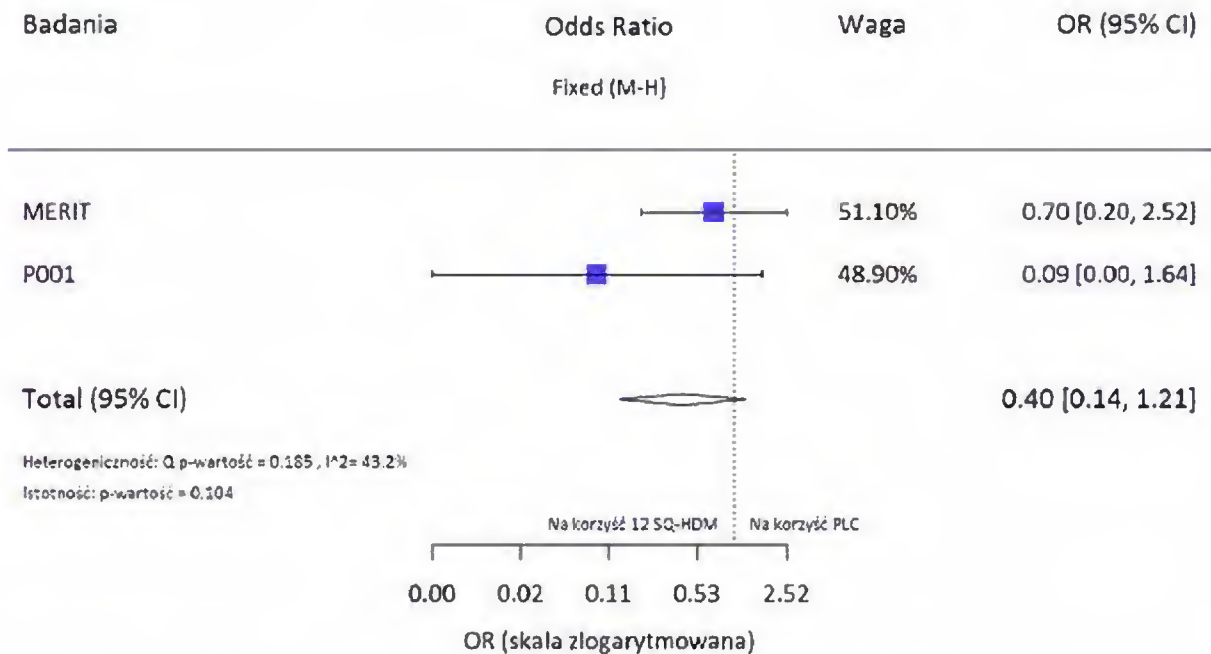
Rysunek 9. Wyniki meta-analizy dla punktu końcowego przerwanie leczenia z powodu AEs, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].



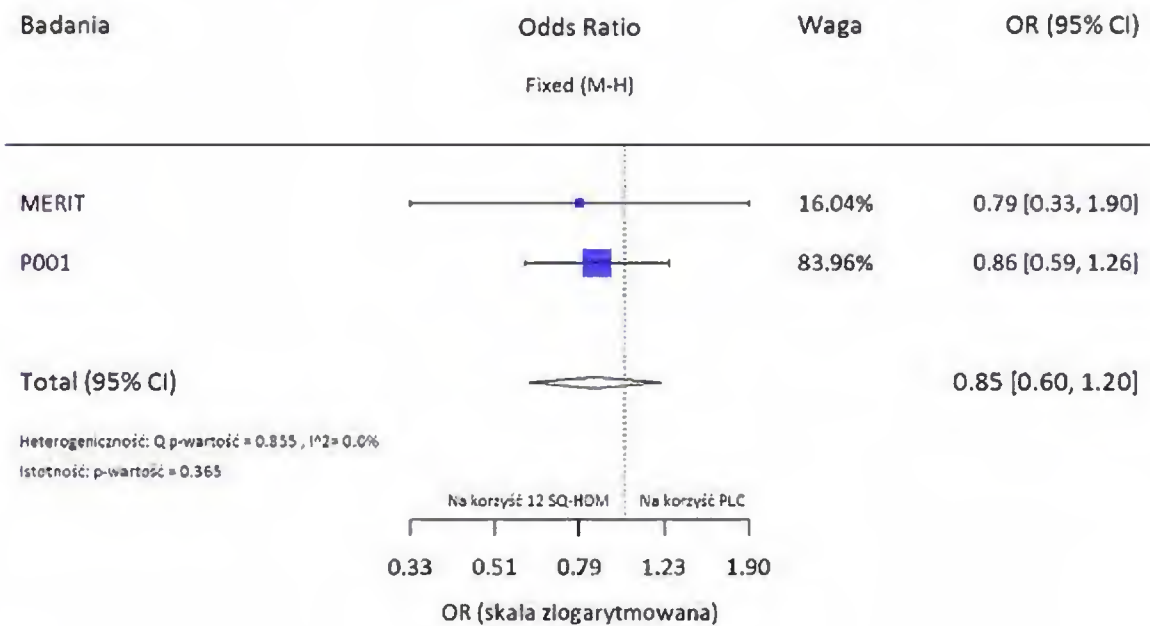
Rysunek 10. Wyniki meta-analizy dla punktu końcowego przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności leczenia, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].



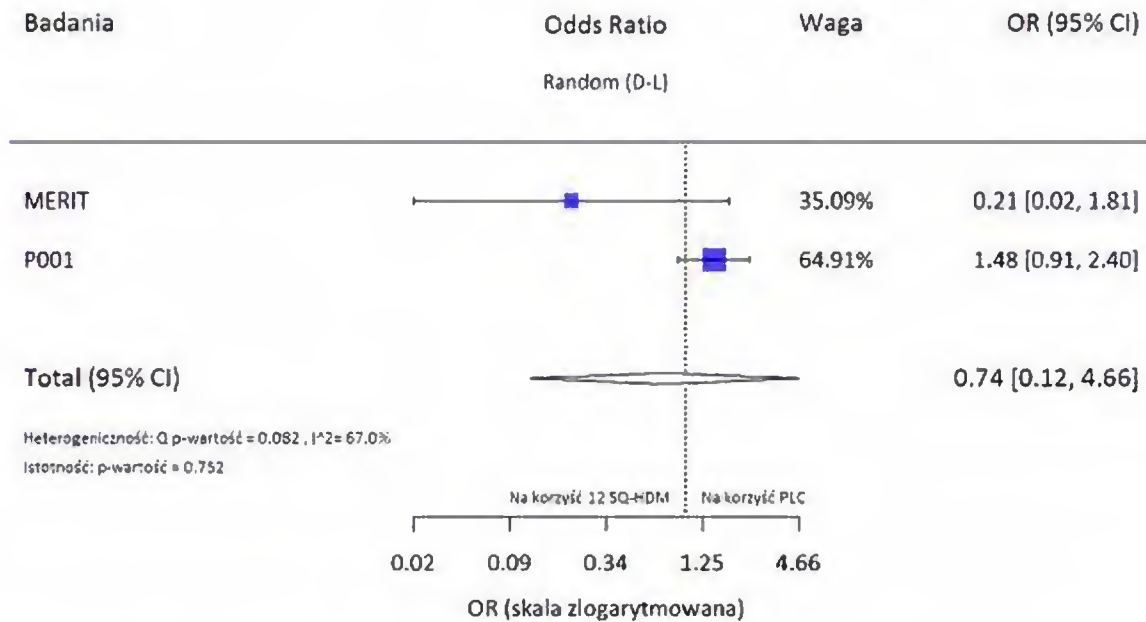
Rysunek 11. Wyniki meta-analizy dla punktu końcowego przerwanie leczenia z powodu braku compliance, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].



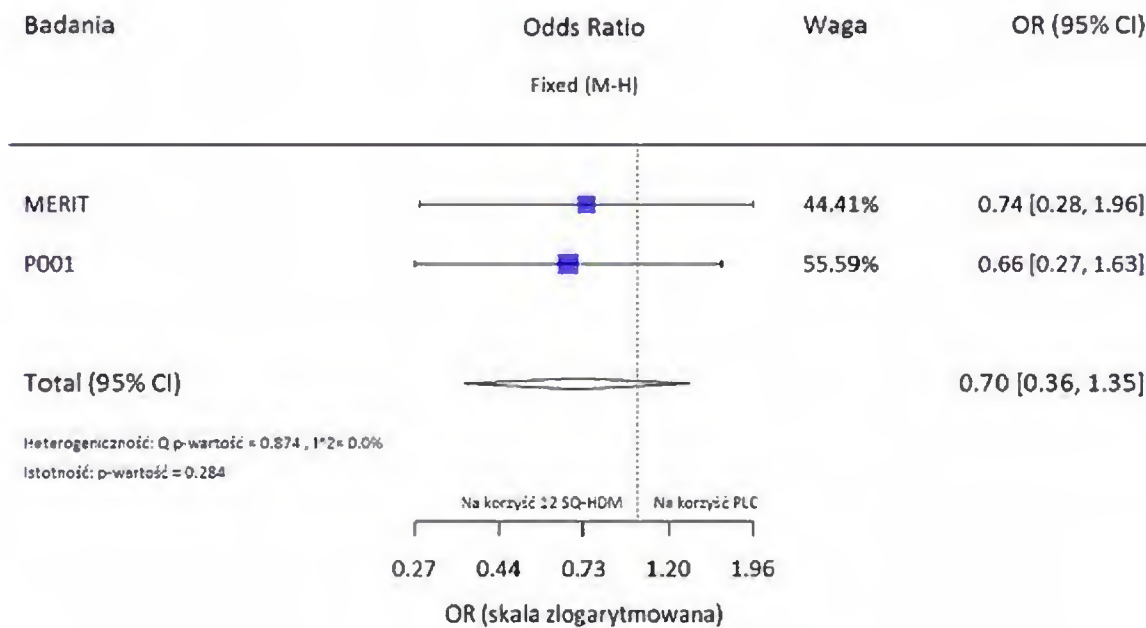
Rysunek 12. Wyniki meta-analizy dla punktu końcowego przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody przez pacjenta, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].



Rysunek 13. Wyniki meta-analizy dla punktu końcowego przerwanie leczenia z powodu utraty z okresu obserwacji, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].



Rysunek 14. Wyniki meta-analizy dla punktu końcowego przerwanie leczenia z powodu innych przyczyn, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].



Przeprowadzona meta-analiza dla punktu końcowego przerwanie leczenia ogółem, nie wykazała istotnych różnic między grupami.

Obliczony w wyniku meta-analizy iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu AEs wynosił 3,71 (95%CI: 2,36; 5,84) i wykazywał znamienność statystyczną. Szansa przerwania leczenia z powodu AEs w grupie ocenianej interwencji jest 3,71 razy większa w porównaniu do placebo. Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności wyników.

Przeprowadzono również meta-analizy wyników dla pozostałych powodów przerwania leczenia, jednak żadna z nich nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy między grupami.

4. PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO ACARIZAX® Z LECZENIEM OBJAWOWYM W POPULACJI DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ASTMĄ ALERGICZNĄ Z TOWARZYSZĄCYM UMIARKOWANYM DO CIĘŻKIEGO ALERGICZNYM NIEŻYTEM NOSA WYWOŁANYM PRZEZ ROZTOCZA KURZU DOMOWEGO

4.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedną randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną III fazy (MITRA, MT-04), porównującą skuteczność i bezpieczeństwo 6 SQ-HDM oraz ACARIZAX® z placebo w populacji pacjentów z astmą nieadekwatnie kontrolowaną za pomocą ICS i alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez HDM.

Badanie zostało podzielone na 3 fazy. Po zakończeniu fazy *screeningu* (1 faza), randomizacji blokowej do trzech ramion terapeutycznych poddano łącznie 834 pacjentów (282 pts do grupy ACARIZAX®, 275 pts 6 SQ-HDM, 277 pts PLC). W drugiej fazie badania MITRA, trwającej 7-12 miesięcy, pacjenci przyjmowali raz dziennie produkt ACARIZAX®, jako interwencję dodaną do standardu leczenia (*add-on* do ICS/SABA). Następnie, w trzeciej fazie badania, trwającej sumarycznie 6 miesięcy redukowano dawkę wziewnych kortykosteroidów (3a – redukcja 50% (wszyscy pacjenci), 3b – redukcja 100% (pacjenci, u których nie wystąpiło zaostrzenie astmy)).

[Redacted]

[Redacted]

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy, mierzony od początku 3 fazy badania do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy, który analizowano w populacji FAS-MI oraz FAS.

Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami *International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Good Clinical Practice*.

W niniejszym rozdziale nie analizowano danych odnoszących się do ramienia 6 SQ-HDM (nieadekwatna dawka).

Charakterystykę badania MITRA, obejmującą szczegółowy opis metodyki badania, kryteriów włączenia/wykluczenia, charakterystyki demograficzno-klinicznej pacjentów, stosowanych interwencji oraz definicji punktów końcowych przedstawiono w Załączniku 11.3.

4.2. Skuteczność kliniczna

W badaniu MITRA oceniano skuteczność produktu ACARIZAX® podczas 6 ostatnich miesięcy leczenia w oparciu o następujące punkty końcowe:

- czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy (pierwszorzędowy punkt końcowy),
- czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z nocnymi wybudzeniami lub pogorszeniem objawów astmy,
- kontrola astmy oceniana w skali ACQ (*Asthma Control Questionnaire*)
- jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza AQLQ[S] (*Asthma Quality of Life Questionnaire with standardised activities*).
- czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym stosowaniem SABA,
- czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc,
- czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy,

Istotną klinicznie różnicę, dla punktów końcowych typu *time-to-event*, zdefiniowano jako $HR \leq 0,7$, odpowiadający redukcji ryzyka o $\geq 30\%$. Pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano w populacji:

- FAS-MI (ang. *full analysis set with multiple imputations*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (zgodna z ITT),
- FAS (ang. *full analysis set*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy uczestniczyli w okresie oceny skuteczności.

Pozostałe punkty końcowe analizowano w populacji FAS.

4.2.1. Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu MITRA stanowił czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy. Dane analizowano w populacji FAS-MI oraz FAS. Analizując ww. punkt końcowy w populacji FAS-MI, autorzy badania dokonali imputacji danych 34 pacjentów w grupie ACARIZAX® (12%) oraz 20 pacjentów (7%) w grupie placebo.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy, ACARIZAX® vs PLC [27].

Badanie	Interwencja	N	Liczba pacjentów ze zdarzeniem, (%)	HR (95% CI), p-value*	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka (95%CI)*
FAS-MI					
MITRA	ACARIZAX®	282	NA**	0,69 (0,52;0,99), p=0,03	NA
	PLC	277	NA**		
FAS					
MITRA	ACARIZAX®	248	59 (24)	0,66 (0,47;0,93), p=0,02	0,10 (0,02;0,16)

Badanie	Interwencja	N	Liczba pacjentów ze zdarzeniem, (%)	HR (95% CI), p-value*	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka (95%CI)*
	PLC	257	83 (32)		

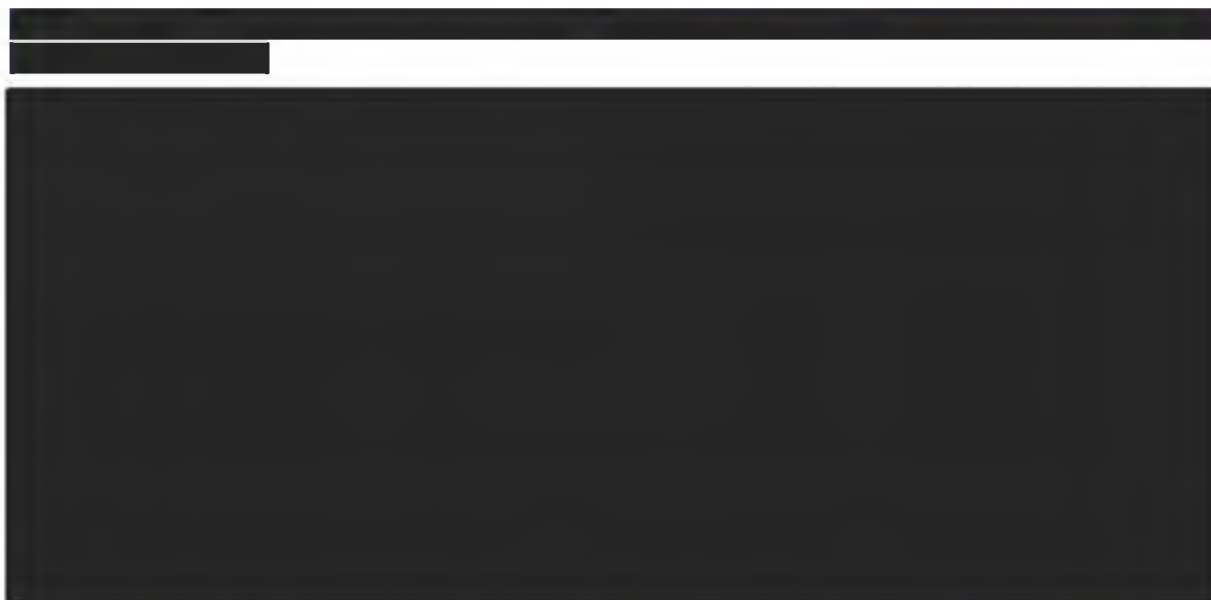
*Obliczone przez autorów publikacji.

**Nie dotyczy ze względu na dokonaną imputację danych.

Obliczony przez autorów badania hazard względny dla ww. punktu końcowego w populacji FAS-MI wynosił 0,69 (95%CI: 0,52;0,99), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych produktem ACARIZAX® ryzyko wystąpienia umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy jest o 31% niższe od analogicznego ryzyka wśród pacjentów leczonych placebo. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść produktu ACARIZAX® ($p=0,03$).

W populacji FAS, hazard względny wynosił 0,66 (95%CI: 0,47;0,93). Uzyskany wynik również był istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji ($p=0,02$).

Zarówno wyniki uzyskane w populacji FAS-MI jak i FAS, spełniały predefiniowane kryteria różnicy istotnej klinicznie ($HR \leq 0,7$).



Przeprowadzona została predefiniowana analiza w podgrupach (względem płci, mono/polisensytyzacji, innych uczuleń wewnętrznych, wieku <30 lat/ ≥ 30 lat). HR dla czasu do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy dla porównania leczenia aktywnego z placebo nie wykazał istotnych statystycznie różnic dla analizowanych podgrup: $p=0,28$ w przypadku wieku, $p=0,47$ w przypadku płci, $p=0,82$ w przypadku mono/polisensytyzacji, $p=0,26$ w przypadku innych uczuleń wewnętrznych.

4.2.2. Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami

Jeden z kluczowych drugorzędowych punktów końcowych stanowił czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami. Przedstawione wyniki obejmują populację FAS.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wzbudzeniami, ACARIZAX[®] vs PLC [27].

Badanie	Interwencja	N	Liczba pacjentów ze zdarzeniem, (%)	HR (95% CI), p-value*
FAS				
MITRA	ACARIZAX [®]	248	39 (16)	0,64 (0,42;0,96), p=0,03
	PLC	257	57 (22)	

*Obliczone przez autorów publikacji.

Obliczony przez autorów badania hazard względny dla ww. punktu końcowego w populacji FAS wynosił 0,64 (95%CI: 0,42;0,96) co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych produktem ACARIZAX[®] ryzyko wystąpienia zaostrzenia astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wzbudzeniami jest o 36% niższe od analogicznego ryzyka wśród pacjentów leczonych placebo. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych produktem ACARIZAX[®] (p=0,03).

Uzyskany wynik spełniał predefiniowane kryteria różnicy istotnej klinicznie (HR≤0,7).

4.2.3. Poprawa kontroli astmy w skali ACQ

Jeden z kluczowych drugorzędowych punktów końcowych stanowiła ocena kontroli astmy za pomocą kwestionariusza *Asthma Control Questionnaire*. Wyniki przedstawiono jako liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa wyników w skali ACQ bez zwiększania dawki ICS lub brak istotnej klinicznie poprawy pomimo zmniejszonego zużycia ICS pod koniec badania (Załącznik 11.5).

Kwestionariusz zastosowany do oceny ww. punktu końcowego zamieszczono w Załączniku 11.10.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Kontrola astmy w skali ACQ, ACARIZAX[®] vs PLC [27].

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p-value	NNT/NNH (95% CI)
MITRA	ACARIZAX [®]	282	232 (83,02)	1,26 (0,83; 1,91), p=0,287	NA
	PLC	277	218 (78,88)		

Poprawa kontroli objawów astmy wystąpiła u 83,02% pacjentów w grupie ocenianej interwencji, w porównaniu do 78,88% pacjentów w grupie kontrolnej. Obliczony iloraz szans nie był istotny statystycznie.

4.2.4. Poprawa jakości życia w skali AQLQ[S]

Jeden z kluczowych drugorzędowych punktów końcowych stanowiła ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza AQLQ[S] (*Asthma Quality of Life Questionnaire with standardised activities*). Wyniki przedstawiono jako liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa wyników w skali AQLQ[S] bez zwiększania dawki ICS lub brak istotnej klinicznie poprawy pomimo zmniejszonego zużycia ICS pod koniec badania (Załącznik 11.5).

Formularz kwestionariusza oceny AQLQ[S] nie został zidentyfikowany.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Jakość życia w skali AQLQ[S], ACARIZAX[®] vs PLC [27].

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p-value	NNT/NNH (95% CI)
MITRA	ACARIZAX [®]	282	236 (84,39)	0,97 (0,62; 1,52), p=0,891	NA
	PLC	277	233 (84,80)		

Poprawę jakości życia odnotowano u 84,39% pacjentów w grupie ocenianej interwencji, w porównaniu do 84,80% w grupie placebo. Obliczony iloraz szans nie był istotny statystycznie.

4.2.5. Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zastosowaniem SABA

Jeden z wyjaśniających punktów końcowych stanowił czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zastosowaniem SABA. Przedstawione wyniki obejmują populację FAS.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z ze zwiększonym zastosowaniem SABA, ACARIZAX[®] vs PLC [27].

Badanie	Interwencja	N	Liczba pacjentów ze zdarzeniem, (%)	HR (95% CI), p-value*
FAS				
MITRA	ACARIZAX [®]	248	18 (7)	0,52 (0,29;0,94), p=0,03
	PLC	257	32 (12)	

*Obliczone przez autorów publikacji.

Obliczony przez autorów badania hazard względny dla ww. punktu końcowego w populacji FAS wyniósł 0,52 (95%CI: 0,29;0,94), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych produktem ACARIZAX[®] ryzyko wystąpienia umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zastosowaniem SABA jest o 48% niższe od analogicznego ryzyka wśród pacjentów leczonych placebo. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych produktem ACARIZAX[®] (p =0,03).

Uzyskany wynik spełniał predefiniowane kryteria różnicy istotnej klinicznie (HR≤0,7).

4.2.6. Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc

Jeden z wyjaśniających punktów końcowych stanowił czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc. Przedstawione wyniki obejmują populację FAS.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc, ACARIZAX® vs PLC [27].

Badanie	Interwencja	N	Liczba pacjentów ze zdarzeniem, (%)	HR (95% CI), p-value*
FAS				
MITRA	ACARIZAX®	248	30 (12)	0,58 (0,46;0,93), p=0,02
	PLC	257	45 (18)	

*Obliczone przez autorów publikacji.

Obliczony przez autorów badania hazard względny dla ww. punktu końcowego w populacji FAS wynosił 0,58 (95%CI: 0,46;0,93), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych produktem ACARIZAX® ryzyko wystąpienia umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc jest o 42% niższe od analogicznego ryzyka wśród pacjentów leczonych placebo. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych produktem ACARIZAX® (p=0,02).

Uzyskany wynik spełniał predefiniowane kryteria różnicy istotnej klinicznie (HR≤0,7).

4.2.7. Czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy

Jeden z wyjaśniających punktów końcowych stanowił czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy. Przedstawione wyniki obejmują populację FAS.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy, ACARIZAX® vs PLC [27].

Badanie	Interwencja	N	Liczba pacjentów ze zdarzeniem, (%)	HR (95% CI), p-value*
FAS				
MITRA	ACARIZAX®	248	10 (4)	0,49 (0,23;1,08), p=0,08
	PLC	257	18 (7)	

*Obliczone przez autorów publikacji.

Obliczony przez autorów badania hazard względny dla ww. punktu końcowego w populacji FAS wynosił 0,49 (95%CI: 0,23;1,08). Uzyskany wynik nie był istotny statystycznie. Jednakże należy podkreślić, iż redukcja byłw wysoka (HR=0,49), jednakże liczba zdarzeń była niewielka i wartość p nie osiągnęła znamienności statystycznej (p=0,08).

4.3. Bezpieczeństwo

We włączonym badaniu klinicznym analizowano następujące punkty końcowe istotne w ocenie bezpieczeństwa:

- zgony,
- reakcje anafilaktyczne,
- ciężkie reakcje systemowe,
- zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny,

- miejscowe reakcje alergiczne dróg oddechowych,
- zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) oraz pozostałe zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TAEs),
- przerwanie leczenia.

Okres obserwacji w badaniu *MITRA* wynosił 13-18 miesięcy (7-12 miesięcy – *add on*, 6 miesięcy – okres redukcji dawki ICS).

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT).

4.3.1. Zgony

W badaniu *MITRA* nie odnotowano zgonów w żadnym z ramion terapeutycznych.

Tabela 40. Zgony, ACARIZAX® vs PLC [31].

Badanie	Interwencja	N	Komentarz
<i>MITRA</i>	ACARIZAX®	282	Nie odnotowano zgonów w żadnym z ramion terapeutycznych
	PLC	277	

4.3.2. Reakcje anafilaktyczne

W badaniu *MITRA* nie odnotowano przypadków anafilaksji w żadnym z ramion terapeutycznych.

Tabela 41. Reakcje anafilaktyczne, ACARIZAX® vs PLC [31].

Badanie	Interwencja	N	Komentarz
<i>MITRA</i>	ACARIZAX®	282	Nie odnotowano przypadków reakcji anafilaktycznych w żadnym z ramion terapeutycznych.
	PLC	277	

4.3.3. Ciężkie reakcje systemowe

W badaniu *MITRA* nie odnotowano przypadków ciężkich reakcji systemowych w żadnym z ramion terapeutycznych.

Tabela 42. Ciężkie reakcje systemowe, ACARIZAX® vs PLC [31].

Badanie	Interwencja	N	Komentarz
<i>MITRA</i>	ACARIZAX®	282	Nie odnotowano przypadków ciężkich reakcji systemowych w żadnym z ramion terapeutycznych.
	PLC	277	

4.3.4. Zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny

W badaniu MITRA nie odnotowano zdarzeń niepożądanych wymagających zastosowania epinefryny w żadnym z ramion terapeutycznych.

Tabela 43. Zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny, ACARIZAX® vs PLC [31].

Badanie	Interwencja	N	Komentarz
MITRA	ACARIZAX®	282	Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych wymagających zastosowania epinefryny w żadnym z ramion terapeutycznych.
	PLC	277	

4.3.5. Miejscowe reakcje alergiczne dróg oddechowych

W badaniu MITRA nie odnotowano miejscowych reakcji alergicznych dróg oddechowych w żadnym z ramion terapeutycznych.

Tabela 44. Miejscowe reakcje alergiczne dróg oddechowych, ACARIZAX® vs PLC [31].

Badanie	Interwencja	N	Komentarz
MITRA	ACARIZAX®	282	Nie odnotowano miejscowych reakcji alergicznych dróg oddechowych w żadnym z ramion terapeutycznych.
	PLC	277	

4.3.6. Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)

W badaniu MITRA analizowano częstość występowania AEs ogółem oraz z podziałem na stopień nasilenia w populacji ITT. Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. AEs, ACARIZAX® vs PLC [31].

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	p-value	NNT/NNH (95% CI)
AEs ogółem	ACARIZAX®	282	222 (79)	2,19 (1,51; 3,19)	<0,001	7 (5; 12)
	PLC	277	174 (63)			
AEs, łagodne	ACARIZAX®	282	181 (64)	1,83 (1,31; 2,57)	<0,001	7 (5; 16)
	PLC	277	137 (49)			
AEs, umiarkowane	ACARIZAX®	282	125 (44)	1,60 (1,14; 2,26)	0,007	9 (6; 33)
	PLC	277	92 (33)			
AEs, poważne	ACARIZAX®	282	20 (7)	1,43 (0,71; 2,90)	0,316	NA
	PLC	277	14 (5)			

W badaniu MITRA obserwowano występowanie zdarzeń niepożądanych u 79% pacjentów w grupie interwencji, w porównaniu do 63% pacjentów w grupie nie otrzymującej aktywnego leczenia. Obliczony iloraz szans wynosił 2,19 (95%CI:1,51; 3,19) i był istotny statystycznie. Szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji jest 2,19 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej.

Zdarzenia niepożądane miały głównie charakter łagodny i umiarkowany. Obliczone ilorazy szans były istotne statystycznie i wynosiły 1,83 (95% CI:1,31; 2,57) oraz 1,60 (95%CI: 1,14; 2,26), odpowiednio dla zdarzeń o łagodnym i umiarkowanym nasileniu. Częstość występowania poważnych AEs była podobna w obu analizowanych grupach, a obliczony iloraz szans nie był istotny statystycznie.

4.3.7. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

W badaniu MITRA analizowano częstość występowania SAE w populacji ITT. Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. SAEs, ACARIZAX® vs PLC [31].

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	p-value	NNT/NNH (95% CI)
SAEs	ACARIZAX®	282	7 (2)	0,62 (0,24; 1,61)	0,323	NA
	PLC	277	11 (4)			
SAEs związane z leczeniem	ACARIZAX®	282	1 (<1)	0,49 (0,04; 5,43)	0,560	NA
	PLC	277	2 (<1)			

W badaniu MITRA ciężkie zdarzenia niepożądane występowały nieco częściej u pacjentów w grupie placebo w porównaniu do grupy ocenianej interwencji. Obliczony iloraz szans nie jest istotny statystycznie. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u <1% pacjentów w każdym z ramion, obliczony iloraz szans nie był znamieny statystycznie.

4.3.8. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)

W badaniu MITRA analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. TRAEs, ACARIZAX® vs PLC [31].

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	p-value	NNT/NNH (95% CI)
TRAEs ogółem	ACARIZAX®	282	130 (46)	4,08 (2,76; 6,02)	<0,001	4 (3; 5)
	PLC	277	48 (17)			
TRAEs, zaburzenia układu pokarmowego	ACARIZAX®	282	0	NA	NA	NA
	PLC	277	0			
TRAEs, świąd jamy ustnej	ACARIZAX®	282	55 (20)	8,15 (3,80; 17,46)	<0,001	7 (5; 9)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	p-value	NNT/NNH (95% CI)
	PLC	277	8 (3)			
TRAEs, obrzęk jamy ustnej	ACARIZAX®	282	28 (10)	62,72 (3,76; 1045,51)	0,004	11 (8; 16)
	PLC	277	0			
TRAEs, świąd języka	ACARIZAX®	282	13 (5)	13,34 (1,73; 102,67)	0,013	24 (14; 58)
	PLC	277	1 (<1)			
TRAEs, parestezja jamy ustnej	ACARIZAX®	282	12 (4)	25,89 (1,51; 444,81)	0,025	24 (14; 51)
	PLC	277	0			
TRAEs, obrzęk warg	ACARIZAX®	282	9 (3)	19,46 (1,11; 340,11)	0,042	32 (17; 87)
	PLC	277	0			
TRAEs, nudności	ACARIZAX®	282	8 (3)	17,35 (0,98; 305,74)	0,051	NA
	PLC	277	0			
TRAEs, świąd warg	ACARIZAX®	282	7 (2)	15,25 (0,86; 271,63)	0,064	NA
	PLC	277	0			
TRAEs, opuchlizna warg	ACARIZAX®	282	6 (2)	13,17 (0,73; 237,80)	0,081	NA
	PLC	277	0			
TRAEs, opuchlizna języka	ACARIZAX®	282	5 (2)	11,11 (0,60; 204,26)	0,105	NA
	PLC	277	0			
TRAEs, zaburzenia układu oddechowego, w obrębie klatki piersiowej i śródpiersia	ACARIZAX®	282	0	NA	NA	NA
	PLC	277	0			
TRAEs, podrażnienie gardła	ACARIZAX®	282	27 (10)	7,23 (2,49; 20,94)	<0,001	13 (9; 23)
	PLC	277	4 (1)			
TRAEs, obrzęk gardła	ACARIZAX®	282	5 (2)	11,11 (0,60; 204,26)	0,105	NA
	PLC	277	0			
TRAEs, zaburzenia słuchu i błędnika	ACARIZAX®	282	0	NA	NA	NA
	PLC	277	0			

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	p-value	NNT/NNH (95% CI)
TRAEs, świąd ucha	ACARIZAX®	282	11 (4)	5,58 (1,23; 25,42)	0,026	32 (17; 156)
	PLC	277	2 (<1)			
TRAEs, urazy, zatrucia i inne komplikacje	ACARIZAX®	282	0	NA	NA	NA
	PLC	277	0			
TRAEs, przypadkowe przedawkowanie	ACARIZAX®	282	15 (5)	1,67 (0,72; 3,89)	0,232	NA
	PLC	277	9 (3)			

W badaniu MITRA, w grupie ocenianej interwencji istotnie statystycznie częściej występowały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem, świąd jamy ustnej, obrzęk jamy ustnej, świąd języka, parestezja jamy ustnej, obrzęk warg, podrażnienie gardła i świąd ucha.

Nie odnotowano przypadków zaburzeń ze strony układu pokarmowego, układu oddechowego oraz słuchu i błędnika. Z porównywalną częstością w obu grupach występowały nudności, świąd warg, opuchlizna języka i warg oraz obrzęk gardła.

4.3.9. Przerwanie leczenia

W badaniu MITRA analizowano częstość przerwania leczenia przez pacjentów w obu etapach badania wraz z podaniem przyczyn. Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Przerwanie leczenia, ACARIZAX® vs PLC [31].

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	p-value	NNT/NNH (95% CI)
Przerwanie leczenia ogółem	ACARIZAX®	282	77 (27)*	1,15 (0,79; 1,69)	0,457	NA
	PLC	277	68 (25)*			
Przerwanie leczenia z powodu AEs ogółem	ACARIZAX®	282	25 (9)	3,27 (1,45; 7,38)	0,004	17 (10; 48)
	PLC	277	8 (3)			
<i>Add on</i>						
Ogółem	ACARIZAX®	282	34 (12,06*)	1,76 (0,99; 3,14)	0,055	NA
	PLC	277	20 (7,22*)			
Zdarzenia niepożądane	ACARIZAX®	282	21 (7,45*)	7,35 (2,17; 24,93)	0,001	16 (10; 33)
	PLC	277	3 (1,08*)			

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	p-value	NNT/NNH (95% CI)
Brak skuteczności leczenia	ACARIZAX®	282	1 (0,35*)	0,98 (0,06; 15,78)**	0,990	NA
	PLC	277	1 (0,36*)			
Utrata z okresu obserwacji	ACARIZAX®	282	1 (0,35*)	0,49 (0,04; 5,43)	0,560	NA
	PLC	277	2 (0,72*)			
Inne przyczyny	ACARIZAX®	282	11 (3,9*)	0,76 (0,34; 1,71)	0,511	NA
	PLC	277	14 (5,05*)			
Redukcja ICS						
Ogółem	ACARIZAX®	282	43 (15,25*)	1,13 (0,71; 1,81)	0,608	NA
	PLC	277	38 (13,72*)			
Zdarzenia niepożądane	ACARIZAX®	282	4 (1,42*)	0,78 (0,21; 2,95)	0,717	NA
	PLC	277	5 (1,81*)			
Brak skuteczności leczenia	ACARIZAX®	282	0	0,33 (0,01; 8,06)	0,497	NA
	PLC	277	1 (0,36*)			
Utrata z okresu obserwacji	ACARIZAX®	282	2 (0,71*)	0,65 (0,11; 3,93)	0,641	NA
	PLC	277	3 (1,08)			
Wystąpienie pierwszego zaostrzenia astmy	ACARIZAX®	282	19 (6,74*)	0,76 (0,41; 1,42)	0,394	NA
	PLC	277	24 (8,66*)			
Inne przyczyny	ACARIZAX®	282	18 (6,38*)	1,19 (0,59; 2,41)	0,628	NA
	PLC	277	15 (5,42*)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

**Obliczono metodą Peto.

Ogółem, w grupie ocenianej interwencji i placebo leczenie przerwała podobna proporcja pacjentów (27% vs 25%). Obliczony iloraz szans nie jest istotny statystycznie. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały u 25% pacjentów w grupie ocenianej interwencji oraz 3% pacjentów przyjmujących placebo. Obliczony iloraz szans wynosił 3,27 (95%CI:1,45; 7,38) i był istotny statystycznie. Szansa wystąpienia AE prowadzącego do przerwania leczenia była 3,27 krotnie wyższa w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do placebo.

W fazie *add on*, istotnie wyższy odsetek pacjentów przerywał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej aktywnie w porównaniu do placebo. Obliczony iloraz szans wynosił 7,35 (95% CI: 2,17; 24,93) – szansa

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

przerwania leczenia w fazie leczenia add-on z ICS była 7,35 razy wyższa w grupie ACARIZAX® w porównaniu do placebo.

Biorąc pod uwagę pozostałe przyczyny przerwania leczenia w obu etapach badania, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla ocenianej interwencji względem placebo.

5. PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ REFUNDOWANYCH SCIT Z LECZENIEM OBJAWOWYM W POPULACJI DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ASTMĄ ALERGICZNĄ Z TOWARZYSZĄCYM UMIARKOWANYM DO CIĘŻKIEGO ALERGICZNYM NIEŻYTEM NOSA WYWOŁANYM PRZEZ ROZTOCZA KURZU DOMOWEGO

5.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno małe opublikowane badanie kliniczne z randomizacją (podtyp IIA), oceniającej skuteczność kliniczną kropli podjęzykowych (SLIT, *Stallergenes*), immunoterapii podskórnej (SCIT, *Stallergenes*, z fosforanem wapnia jako adiuwantem) oraz placebo w postaci kropli podjęzykowych, u dorosłych pacjentów z astmą alergiczną wywołaną roztoczymi kurzu domowego z współtowarzyszącym alergicznym nieżytem nosa, niekontrolowaną za pomocą farmakoterapii i prewencji wtórnej [32].

W dalszej części analizy uwzględniono jedynie wyniki odnoszące się do ramienia Phostal® oraz placebo.

Charakterystykę badania *Mungan 1999*, obejmującą szczegółowy opis metodyki badania, kryteriów włączenia/wykluczenia, charakterystyki demograficzno-klinicznej pacjentów, stosowanych interwencji oraz definicji punktów końcowych przedstawiono w Załączniku 11.3. Badanie to zostało uwzględnione, ponieważ w wyniku systematycznego wyszukiwania, nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia dla jednego z aktywnych komparatorów (Novo-Helisen Depot®).

5.2. Skuteczność kliniczna

W badaniu *Mungan 1999*, skuteczność kliniczną leczenia preparatem Phostal® oceniano za pomocą skali oceniającej objawy astmy, alergicznego nieżytu nosa oraz zużycie leków przeciwalergicznymi. Nie utracono pacjentów z okresu leczenia; wyniki analizowano w populacji ITT.

Wyniki przedstawiono jako wartości wyjściowe (T0), średnia w pierwszych 6 miesiącach leczenia (T1), średnia w ostatnich 6 miesiącach leczenia (T3) oraz *p-value* dla różnic względem wartości wyjściowych. Sposób przedstawienia danych (zaraportowanie jedynie miary tendencji centralnej bez miar rozrzutu, np. SD) uniemożliwił dokonanie obliczeń własnych, w tym ocenę istotności statystycznej różnic między grupami. Różnice średnich obliczono odejmując wartości uzyskane w ostatnich 6 miesiącach leczenia w grupie Phostal® i placebo.

5.2.1. Nasilenie objawów astmy (*asthma score*)

W badaniu *Mungan 1999* analizowano średnie nasilenie objawów astmy w populacji ITT. Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Nasilenie objawów astmy (*asthma score*), Phostal® vs PLC [32].

Badanie	Intervencja	N	Średnia T0	Średnia T1, p-value*	Średnia T2, p-value*	MD	p-value
Mungan 1999	Phostal®	10	1,20	0,69, p<0,01	0,59, p<0,01	-0,29	NA
	PLC	11	0,71	0,74, p=NS	0,88, p=NS		

*Względem wartości wyjściowych T0.

W badaniu *Mungan 1999* zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów astmy w grupie przyjmującej Phostal® w ostatnich sześciu miesiącach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych oraz w pierwszych sześciu miesiącach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych (p<0,01 dla obu porównań). W grupie placebo odnotowano zwiększenie nasilenia objawów astmy względem T0 i T2. Różnice zaobserwowane w grupie placebo nie były istotne statystycznie.

Obliczona różnica średnich dla punktu końcowego nasilenie objawów astmy dla porównania ACARIZAX® vs placebo wynosiła -0,29. Z uwagi na brak zaraportowania przez autorów wartości miar rozrzutu/liczbowych wartości dla *p-value* (grupa placebo) dokonanie obliczeń własnych było niemożliwe.

5.2.1. Nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (*rhinitis score*)

W badaniu *Mungan 1999* analizowano średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa w populacji ITT. Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (*rhinitis score*), Phostal® vs PLC [32].

Badanie	Intervencja	N	Średnia T0	Średnia T1, p-value*	Średnia T2, p-value*	MD	p-value
Mungan 1999	Phostal®	10	0,84	0,57, p<0,01	0,45, p<0,05	-0,22	NA
	PLC	11	0,82	0,76, p=NS	0,67, p=NS		

*Względem wartości wyjściowych T0.

W badaniu *Mungan 1999* zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa w grupie przyjmującej Phostal® w ostatnich sześciu miesiącach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych (p<0,05) oraz w pierwszych sześciu miesiącach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych (p<0,01). Różnice zaobserwowane w grupie placebo nie były istotne statystycznie.

Obliczona różnica średnich dla punktu końcowego nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa dla porównania ACARIZAX® vs placebo wynosiła -0,22. Z uwagi na brak zaraportowania przez autorów wartości miar rozrzutu/liczbowych wartości dla *p-value* (grupa placebo) dokonanie obliczeń własnych było niemożliwe.

5.2.2. Zużycie leków przeciwalergicznych (*medication score*)

W badaniu *Mungan 1999* analizowano średnie zużycie leków przeciwalergicznych w populacji ITT. Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Zużycie leków (*medication score*), Phostal® vs PLC [32].

Badanie	Interwencja	N	Średnia T0	Średnia T1, p-value*	Średnia T2, p-value	MD	p-value
Mungan 1999	Phostal®	10	6,80	5,40, p<0,01	3,90, p<0,01*, p<0,05**	-1,34	NA
	PLC	11	6,09	5,81, p=NS	5,24, p=NS		

* Względem wartości wyjściowych T0.

**Względem pierwszych 6 miesięcy leczenia (T1).

W badaniu *Mungan 1999* zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie zużycie leków w grupie przyjmującej Phostal® w ostatnich sześciu miesiącach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych (p<0,01) oraz wyników uzyskiwanych w pierwszych sześciu miesiącach leczenia (p<0,05). Istotnemu zmniejszeniu uległo również zużycie leków w pierwszych sześciu miesiącach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych (p<0,01). Różnice zaobserwowane w grupie placebo nie były istotne statystycznie.

Obliczona różnica średnich dla punktu końcowego zużycie leków dla porównania Phostal® vs placebo wynosiła -1,34. Z uwagi na brak zaraportowania przez autorów wartości miar rozrzutu/liczbowych wartości dla *p-value* (grupa placebo) dokonanie obliczeń własnych było niemożliwe.

5.3. Bezpieczeństwo

W badaniu *Mungan 1999* oceniano bezpieczeństwo stosowania produktu Phostal® w oparciu o ocenę częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz utratę pacjentów z badania.

5.3.1. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Mungan 1999* nie dokonano wnikliwej oceny bezpieczeństwa stosowania immunoterapii podskórnej. W poniższej tabeli przedstawiono dane dostępne dane dotyczące profilu bezpieczeństwa produktu Phostal®, na podstawie informacji zawartych w publikacji do badania [32] oraz w przeglądach systematycznych [52, 33].

Tabela 52. Bezpieczeństwo, Phostal® vs PLC [32, 52, 33].

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	p-value	NNT/NNH (95% CI)
Reakcje w miejscu podania	Phostal®	10	2 (20*)	2,50 (0,19; 32,80)	0,485	NA
	PLC	11	1 (9,09*)			
Reakcje systemowe	Phostal®	10	1 (10*)	3,43 (0,13; 89,93)	0,460	NA
	PLC	11	0			

W badaniu *Mungan 1999*, reakcje w miejscu podania występowały u 20% pacjentów w grupie leczonej immunoterapią podskórną, w porównaniu do 9% pacjentów w grupie placebo. Obliczony iloraz szans nie był istotny statystycznie.

Reakcje systemowe wystąpiły u jednego pacjenta w grupie immunoterapii podskórnej; nie odnotowano przypadków zdarzeń niepożądanych do charakterze systemowym w grupie placebo. Obliczony iloraz szans nie był istotny statystycznie.

5.3.2. Utrata pacjentów z leczenia

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Utrata pacjentów z badania/leczenia, Phostal® vs PLC [32].

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	p-value	NNT/NNH (95% CI)
<i>Mungan 1999</i>	Phostal®	10	0	NA	NA	NA
	PLC	11	0			

W badaniu *Mungan 1999* wszyscy pacjenci poddani randomizacji do obu ramion terapeutycznych ukończyli badanie.

6. PORÓWNANIE POŚREDNIE

6.1. Wstęp

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego ACARIZAX® z wybranymi SCIT w analizowanych populacjach.

Odnaleziono trzy badania RCT porównujące efekty leczenia produktem ACARIZAX® vs placebo:

- *MERIT* (MT-06) [22], populacja pacjentów z alergicznym nieżytem nosa,
- *POO1* [25], populacja pacjentów z alergicznym nieżytem nosa,
- *MITRA* (MT-04) [27], populacja pacjentów z astmą alergiczną i współtowarzyszącym alergicznym nieżytem nosa.

oraz jedno badanie RCT, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia produktem Phostal® vs placebo w postaci kropli podjęzykowych, w populacji pacjentów z astmą alergiczną i alergicznym nieżytem nosa (*Mungan 1999*). Nie zidentyfikowano badań dla ramienia aktywnego komparatora w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. Mając na uwadze fakt, iż produkt leczniczy ACARIZAX® wykazuje skuteczność kliniczną zarówno w populacji pacjentów z AR jak i AA i współtowarzyszącym AR, można założyć, iż wyniki kliniczne osiągane za pomocą immunoterapii alergenowej są zbliżone w obu populacjach. Zatem, z pewnymi ograniczeniami, można założyć iż wyniki porównania pośredniego dla populacji pacjentów z AA i współtowarzyszącym AR będą miały także odniesienie dla populacji pacjentów z AR.

W tabeli poniżej przedstawiono punkty końcowe dla badań analizujących skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ACARIZAX® vs PLC (*MITRA*) oraz Phostal® vs PLC (*Mungan 1999*) z krótkim opisem przedstawiającym sposób zaraportowania danych przez autorów badań.

Tabela 54. Analiza wykonalności porównania pośredniego wyników ACARIZAX® vs Phostal® dla populacji pacjentów z astmą alergiczną i alergicznym nieżytem nosa.

Punkt końcowy	ACARIZAX® vs PLC	Phostal® vs PLC
	<i>MITRA</i>	<i>Mungan 1999</i>
Kontrola astmy	Analizowane w metodyce <i>time-to event</i> jako czas do zaostrzenia: (1) umiarkowanego/ciężkiego (pierwszorzędowy punkt końcowy), (2) z pogorszeniem objawów astmy i nocnymi wybudzeniami, (3) ze zwiększonym zużyciem SABA, (4) z pogorszeniem funkcji płuc, (5) ciężkiego zaostrzenia, HR (95%CI), p-value oraz skala skala ACQ, n (%)	Nie oceniano.
Jakość życia	AQLQ [S], n (%)	Nie oceniano.
Objawy AA	Nie oceniano.	Skala z badania Tari 1994 (publikacja niedostępna), średnia, p-value/NS vs <i>baseline</i>

Punkt końcowy	ACARIZAX [®] vs PLC	Phostal [®] vs PLC
	MITRA	Mungan 1999
Nasilenie objawów AR	Nie oceniano.	Skala z badania Tari 1994 (publikacja niedostępna), średnia, p-value/NS vs baseline
Zużycie leków	Nie oceniano.	łącznie dla AR i AA, skala 0-12, średnia, p-value/NS vs baseline
TRAEs	n (%)	Brak danych.
AEs ogółem, SAEs	n (%)	Brak danych.
Reakcje w miejscu podania	Brak danych.	n (%)
Reakcje systemowe	Ciężkie reakcje systemowe, n (%)	n (%)
Utrata pacjentów z leczenia	n (%)	n (%)

Z uwagi na brak spójności w ocenie i raportowaniu wyników dla oceny skuteczności w badaniu dla ramienia komparatora, przeprowadzenie ilościowego porównania pośredniego nie było możliwe. W badaniu *Mungan 1999*, zaprezentowano jedynie wartości średnie, bez uwzględnienia miar rozrzutu/dokładnych wartości p dla różnic, w związku z czym analiza statystyczna w porównaniu bezpośrednim jak i pośrednim nie była możliwa.

W niniejszym rozdziale w sposób opisowy dokonano porównania skuteczności ocenianej interwencji względem wybranego komparatora.

Charakterystykę heterogeniczności metodologicznej i klinicznej przedstawiono w Załączniku 11.

6.2. Skuteczność kliniczna w populacji pacjentów z astmą alergiczną i współtowarzyszącym nieżytem nosa

W badaniu *MITRA*, kontrolę astmy oceniano w oparciu o ryzyko wystąpienia zaostrzeń astmy w okresie sześciu miesięcy podczas których dokonywano stopniowego ograniczenia zużycia ICS oraz za pomocą kwestionariusza *Asthma Control Questionnaire*.

W grupie pacjentów leczonych ACARIZAX[®], ryzyko wystąpienia pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy (pierwszorzędowy punkt końcowy), umiarkowanego zaostrzenia z pogorszeniem objawów lub nocnymi wybudzeniami, umiarkowanego zaostrzenia ze zwiększonym zastosowaniem SABA oraz umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc było istotnie statystycznie i klinicznie niższe w porównaniu do pacjentów w grupie placebo (Tabela 55).

Tabela 55. Ryzyko występowania zaostrzeń astmy, ACARIZAX[®] vs PLC (*MITRA*), [27].

Punkt końcowy	Interwencja	N	Liczba pacjentów ze zdarzeniem, (%)	HR (95% CI), p-value*
	ACARIZAX [®]	282	NA**	

Punkt końcowy	Interwencja	N	Liczba pacjentów ze zdarzeniem, (%)	HR (95% CI), p-value*
Czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia, FAS-MI	PLC	277	NA**	0,69 (0,52;0,99), p=0,03
	ACARIZAX®	248	59 (24)	
Czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia, FAS	ACARIZAX®	248	59 (24)	0,66 (0,47;0,93), p=0,02
	PLC	257	83 (32)	
Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia z pogorszeniem objawów lub nocnymi wybudzeniami	ACARIZAX®	248	39 (16)	0,64 (0,42;0,96), p=0,03
	PLC	257	57 (22)	
Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia ze zwiększonym zastosowaniem SABA	ACARIZAX®	248	18 (7)	0,52 (0,29;0,94), p=0,03
	PLC	257	32 (12)	
Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc	ACARIZAX®	248	30 (12)	0,58 (0,46;0,93), p=0,02
	PLC	257	45 (18)	
Czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy	ACARIZAX®	248	10 (4)	0,49 (0,23;1,08), p=0,08
	PLC	257	18 (7)	

*Obliczone przez autorów publikacji.

**Nie dotyczy ze względu na dokonaną imputację danych.

Poprawa kontroli objawów astmy, oceniana za pomocą ACQ, wystąpiła u 83,02% pacjentów w grupie ocenianej interwencji, w porównaniu do 78,88% pacjentów w grupie kontrolnej. Obliczony iloraz szans nie był istotny statystycznie (Tabela 56).

Tabela 56. Kontrola objawów astmy w skali ACQ, ACARIZAX® vs PLC [27].

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p-value	NNT/NNH (95% CI)
MITRA	ACARIZAX®	282	232 (83,02)	1,26 (0,83; 1,91), p=0,287	NA
	PLC	277	218 (78,88)		

W badaniu Mungan 1999, oceniano nasilenie objawów astmy (brak informacji odnośnie skali). Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów astmy w grupie przyjmującej Phostal® w ostatnich sześciu miesiącach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych (p<0,01). Różnice zaobserwowane w grupie placebo nie były istotne statystycznie (Tabela 57).

Tabela 57. Nasilenie objawów astmy (*asthma score*), Phostal® vs PLC [32].

Badanie	Interwencja	N	Średnia T0	Średnia T1, p-value*	Średnia T2, p-value*	MD	p-value
Mungan 1999	Phostal®	10	1,20	0,69, p<0,01	0,59, p<0,01	-0,29	NA
	PLC	11	0,71	0,74, p=NS	0,88, p=NS		

*Względem wartości wyjściowych T0.

Sposób przedstawienia wyników uniemożliwił ocenę istotności statystycznej różnic dla porównania Phostal® vs placebo (brak miar rozrzutu), a różnice w definicji punktów końcowych i ich ocenie i prezentacji przeprowadzenie porównania pośredniego.

6.3. Bezpieczeństwo w populacji pacjentów z astmą alergiczną i współtowarzyszącym nieżytem nosa

6.3.1. Reakcje systemowe

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla ww. punkt końcowego.

Tabela 58. Reakcje systemowe, porównanie pośrednie [27, 32].

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p-value
ACARIZAX® vs PLC						
MITRA*	ACARIZAX®	282	0	NA	NA	NA
	PLC	277	0			
Phostal® vs PLC						
Mungan 1999	Phostal®	10	1 (10*)	3,43 (0,13; 89,93)	NA	0,460
	PLC	11	0			

*Ciężkie reakcje systemowe.

W ramieniu ocenianej interwencji, w której analizowano dane ponad 550 pacjentów, nie odnotowano przypadków występowania systemowych zdarzeń niepożądanych. W ramieniu komparatora, obejmującym wyniki 21 pacjentów, systemowe zdarzenia niepożądane występowały u 1 pacjenta. Statystyczna analiza danych w ramach porównania pośredniego nie była możliwa.

6.3.2. Utrata pacjentów z leczenia

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla ww. punkt końcowego.

Tabela 59. Utrata pacjentów z leczenia, porównanie pośrednie [27, 32].

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p-value
ACARIZAX® vs PLC						
MITRA	ACARIZAX®	282	77 (27)*	1,15 (0,79; 1,69)	NA	0,457
	PLC	277	68 (25)*			
Phostal® vs PLC						
Mungan 1999	Phostal®	10	0	NA	NA	NA
	PLC	11	0			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W ramieniu ocenianej interwencji, analiza danych nie wykazała istotnych różnic między grupą leczoną produktem ACARIZAX® i placebo odnośnie utraty pacjentów z leczenia. W badaniu *Mungan 1999*, wszyscy pacjenci ukończyli okres leczenia. Statystyczna analiza danych w ramach porównania pośredniego nie była możliwa.

7. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

7.1. Cel i zakres oceny bezpieczeństwa

Celem niniejszego opracowania jest zaprezentowanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji, jaką jest szczepionka alergenowa ACARIZAX®, w leczeniu dorosłych pacjentów z (1) alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, wywołanym roztocza kurzu domowego, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy oraz (2) astmą oskrzelową, wywołaną alergią na kurz domowy, niekontrolowaną za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny IgE).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa opiera się na identyfikacji działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi HTA [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu ACARIZAX®.

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych pojawiających się w czasie stosowania szczepionki alergenowej ACARIZAX®.

Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji przedstawiono m.in. w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego ACARIZAX®. W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono także informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), European Medicines Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA), WHO Uppsala Monitoring Centre (WHO UMC) oraz badania niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej.

7.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Po podaniu produktu ACARIZAX® należy się przede wszystkim spodziewać łagodnych do umiarkowanych miejscowych reakcji alergicznych, które mogą wystąpić w ciągu kilku pierwszych dni i ponownie, w trakcie kontynuacji leczenia (1-3 miesiące). W przypadku większości reakcji, należy się ich początku spodziewać w ciągu pierwszych 5 minut po zastosowaniu produktu ACARIZAX®, oraz ich ustąpienia w ciągu minut do godzin. Mogą wystąpić cięższe reakcje alergiczne dotyczące jamy ustnej i gardła. Zgłaszano pojedyncze przypadki nagłego, ciężkiego pogorszenia objawów astmy. U pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka nie należy rozpoczynać leczenia produktem ACARIZAX®. Zgłaszano pojedyncze przypadki eozynofilowego zapalenia przełyku.

Jeżeli u pacjenta na skutek leczenia wystąpią wyraźne objawy niepożądane, należy rozważyć podanie leków przeciwalergicznych.

W przypadku odpowiednika produktu leczniczego w postaci tabletek podjęzykowych zawierających alergeny traw zgłaszano przypadki systemowych reakcji alergicznych, i uważa się ten fakt za działanie tej klasy leków. Dlatego ważnym środkiem ostrożności jest podanie pierwszej dawki liofilizatu pod kontrolą lekarza. W przypadku nagłego pogorszenia objawów astmy lub ciężkich reakcji ogólnoustrojowych, obrzęku naczynioruchowego, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem, zmiany głosu, niedociśnienia tętniczego krwi lub uczucia

pełności w gardle należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. W takich przypadkach leczenie powinno być przerwane na stałe lub do czasu, chyba, że lekarz zaleci inaczej.

ACARIZAX® nie jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i tolerancji leczenia u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 lat. Brak danych dotyczących leczenia produktem ACARIZAX® dzieci w wieku poniżej 5 lat. Produkt leczniczy ACARIZAX® nie jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i tolerancji leczenia u osób w podeszłym wieku >65 lat.

Działania niepożądane zgłoszone w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w których oceniano wyniki leczenia produktem ACARIZAX® u dorosłych pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i/lub astmą alergiczną, wywołanymi przez alergeny roztoczy kurzu domowego przedstawiono w poniższej tabeli. Działania niepożądane zostały sklasyfikowane podstawie częstotliwości występowania wg MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 60. Działania niepożądane uwzględnione w ChPL dla preparatu ACARIZAX® [36].

Klasyfikacja układów narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie części nosowej gardła
	Często	Zapalenie oskrzeli, zapalenie krtani, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Zawroty głowy, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Często	Świąd oczu
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Świąd uszu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Podrażnienie gardła
	Często	Dysfonia, duszność, ból jamy ustnej i gardła, obrzęk gardła
	Niezbyt często	Obrzęk krtani, przekrwienie błony śluzowej nosa, uczucie dyskomfortu w nosie, uczucie zatkanego nosa, wyciek wodnisty z nosa, kichanie, uczucie ucisku w gardle
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Obrzęk ust, świąd jamy ustnej
	Często	Ból brzucha, biegunka, suchość w jamie ustnej, zaburzenia połykania, niestrawność, przeczulica języka, obrzęk warg, świąd warg, świąd języka, nudności, uczucie dyskomfortu w jamie ustnej, parestezje w obrębie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, obrzęk języka
	Niezbyt często	Zapalenie języka, owrzodzenia w jamie ustnej, podrażnienie przełyku, pęcherze na śluzówce jamy ustnej, rumień na śluzówce jamy ustnej, wymioty
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej
	Niezbyt często	Uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, odczucie ciała obcego
Zaburzenia skóry i tkanki	Często	Świąd

Klasyfikacja układów narządów	Częstość	Działania niepożądane
podskórnej		

7.3. Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa

W wyniku przeszukiwania stron internetowych instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leków: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), European Medicines Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA), WHO Uppsala Monitoring Centre (WHO UMC) nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych raportów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu leczniczego ACARIZAX® w analizowanej populacji. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.11.2016.

7.4. Analiza porównawcza bezpieczeństwa produktu ACARIZAX® vs SCIT

7.4.1. Program badań klinicznych dla leku ACARIZAX®

Program badań klinicznych dla leku ACARIZAX® obejmował trzy badania I fazy: *Corzo 2014* (dwa badania) [45], *P008* [48], dwa badania drugiej fazy *MT-02* [43, 46, 47], *P003* [44] oraz trzy badania III fazy *MERIT* [22], *P001* [25] i *MITRA* [27]. Szczegółową charakterystykę badań, obejmującą aspekty metodologiczne, stosowane interwencje, kryteria włączenia/wykluczenia i charakterystykę kliniczno-demograficzną pacjentów przedstawiono w Załącznikach 11.4, 11.5, 11.14, 11.15, 11.16, 11.17.

Ogółem, w ww. badaniach wzięło udział 4374 pacjentów, spośród których 1457 było narażonych na ACARIZAX® (Tabela 61). Nie raportowano przypadków występowania zdarzeń niepożądanych kończących się zgonem pacjenta i reakcji zagrażających życiu. Odnotowano 1 przypadek wystąpienia reakcji systemowej (nie będącej SAE, o umiarkowanym nasileniu).

Tabela 61. Bezpieczeństwo leku ACARIZAX® na podstawie badań klinicznych I, II, III fazy [45], [48], [22], [25], [27], [43, 46, 47], [44].

Badanie	Populacja	N	Interwencje	Zdarzenia niepożądane		
				Zgony	Reakcje zagrażające życiu	Reakcje systemowe
<i>Corzo 2014</i>	Dorośli i dzieci z astmą, z/bez AR	143	1 DU, 2 DU, 4 DU, 8 DU, 16 DU, 32 DU, PLC	Nie raportowano.	Nie raportowano.	Nie raportowano.
<i>P008</i>	Dzieci z alergiczny nieżyt nosa z/bez zapalenia spojówek	195	6 SQ-HDM, ACARIZAX®, PLC	Nie raportowano.	Nie występowały.	Nie występowały.
<i>MERIT</i>	Dorośli pacjenci z alergicznym nieżytem nosa, z/bez AA	992	6 SQ-HDM, ACARIZAX®, PLC	Nie raportowano.	Nie raportowano.	Nie występowały.
<i>P001</i>	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat, AR z/bez współtowarzyszącym zapaleniem spojówek	1482	ACARIZAX®, PLC	Nie raportowano.	Nie raportowano.	U jednego pacjenta (umiarkowane).

Badanie	Populacja	N	Interwencje	Zdarzenia niepożądane		
				Zgony	Reakcje zagrażające życiu	Reakcje systemowe
MITRA	Dorośli pacjenci z astmą i AR	834	6 SQ-HDM, ACARIZAX®, PLC	Nie występowały.	Nie występowały.	Nie występowały.
MT-02	Pacjenci ≥ 14 lat z astmą alergiczną i AR	604	1,3, 6 SQ-HDM, PLC	Nie raportowano.	Nie raportowano.	Nie raportowano.
P003	Dorośli z alergicznym nieżytem nosa z/bez alergicznego zapalenia spojówek	124	6 DU, 12 DU, PLC	Nie raportowano.	Nie występowały.	Nie raportowano.

7.4.2. Bezpieczeństwo SCIT na podstawie danych postmarketingowych

7.4.2.1. Novo-Helisen Depot®

Zidentyfikowano 1 badanie postmarketingowe (Ullrich 2007), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® w populacji 523 pacjentów (584 terapie) z alergicznym nieżytem nosa z/bez współtowarzyszącej astmy alergiczej/zapalenia spojówek w warunkach rutynowej praktyki klinicznej. Populacja pacjentów obejmowała chorych z alergią na pyłki traw, drzew oraz roztocza kurzu domowego (50% pacjentów).

Charakterystykę badania, kryteria włączenia/wykluczenia, charakterystykę demograficzno-kliniczną pacjentów, stosowane interwencje oraz oceniane punkty końcowe przedstawiono w Załączniku 11.13.

W niniejszym rozdziale uwzględniono wyniki dotyczące bezpieczeństwa.

7.4.2.1.1. Zdarzenia niepożądane

W publikacji Ullrich 2007 przedstawiono liczbę iniekcji, które wiązały się z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego oraz częstość ich występowania, w przeliczeniu na 10 610 podań podskórnych.

Tabela 62. Zdarzenia niepożądane, Novo-Helisen Depot® [49].

	Punkt końcowy	Częstość występowania	
		Liczba iniekcji, n	Częstość występowania zdarzenia niepożądanego (% iniekcji)
Reakcje miejscowe	O średnicy 5-10 cm	41	
	O średnicy >10 cm	40	0,8%
	Ograniczające ruch kończyny górnej	1	
Reakcje systemowe (łagodne/umiarkowane)	Np. nieżyt nosa, zapalenie spojówek, kaszel, kichanie, pokrzywka, rumień na twarzy, świąd, ból głowy, zawroty głowy, nudności, gorączka	45	0,4%
Poważne reakcje systemowe	Kaszel, duszność, spadek ciśnienia krwi	1	
	Duszność	3	0,04%

Analizując dane 523 pacjentów, u których przeprowadzono 10 610 iniekcji, niepożądane reakcje miejscowe występowały w przypadku 82 iniekcji. Reakcje systemowe, o charakterze łagodnym lub umiarkowanym występowały z dwukrotnie niższą częstością (45 iniekcji, 0,4%). Poważne reakcje systemowe, obejmujące kaszel, duszność, spadek ciśnienia krwi wystąpiły w przypadku 4 iniekcji.

7.4.2.2. Immunoterapia podskórna ogółem

Pomimo, iż dane pochodzące z badań włączonych do analizy skuteczności dla produktu ACARIZAX® oraz Phostal nie pozwalają na wykazanie przewagi immunoterapii podjęzykowej odnośnie bezpieczeństwa stosowania, istnieją dowody naukowe wskazujące, iż terapia SCIT związana jest z ryzykiem wystąpienia zgonów oraz reakcji zagrażających życiu. Dane o charakterze retrospektywnym wskazują, iż w latach 1945-2012 odnotowano łącznie co najmniej 83 przypadki zgonów [37, 38, 40, 41]. W latach 1945-2001 (w oparciu o 3 retrospektywne ankiety) zareportowano 76 potwierdzonych reakcji zakończonych zgonem (FR) związanych ze SCIT [37, 38, 40]. Oszacowana częstość wystąpienia zgonu wynosi 1 przypadek na 2,5 miliona iniekcji, czyli 3,4 zgonów na rok. Ankieta przeprowadzona w latach 1973-1984 wskazuje, iż częstość występowania zgonu wynosi jeden przypadek na 2,8 miliona iniekcji [37]. W latach 1985-1989 opisano 15 związanych z SCIT zgonów, szacując częstość występowania zgonów na 1 na 2,0 miliony iniekcji. W latach 1990-2001 udokumentowano 41 przypadków reakcji kończących się zgonem, co można przełożyć na 1 taki przypadek na 2,5 miliona iniekcji [39]. Po wprowadzeniu nowych rekomendacji dotyczących stosowania immunoterapii i programu monitoringu bezpieczeństwa SCIT w Stanach Zjednoczonych, pomiędzy 2008 a 2012 rokiem odnotowano 1 przypadek zgonu (w roku 2009) [42]. Jednocześnie w ramach tego samego badania retrospektywnie zareportowano wystąpienie w sumie 6 zgonów na przestrzeni lat 2001-2007, co oznaczało szacunkowo 1 przypadek zgonu na rok [40,41]. W Wielkiej Brytanii zareportowano 26 związanych ze SCIT zgonów w wyniku anafilaksji na przestrzeni 10 lat [40]. Częstość występowania zgonów związanych z immunoterapią (SCIT) pozostała na tym samym poziomie przez ostatnich 40 lat [39].

Reakcje zagrażające życiu (NFR) zdefiniowano jako hipotonię lub poważne upośledzenie oddychania – wymagające do użycia epinefryny. W okresie 1990-2001 zareportowano 68 potwierdzonych reakcji zagrażających życiu, co oznacza częstość na poziomie 1 przypadek na 1 milion iniekcji. Odsetek ten jest 2,5 razy większy niż odsetek potwierdzonych reakcji kończących się zgonem (1 na 2,54 miliona iniekcji). Odsetek niepotwierdzonych

NFR wyniósł 5,4 zdarzeń na 1 milion iniekcji. Średni odsetek potwierdzonych NFR wyniósł 4,7 przypadków na rok, czyli 2,8 razy częściej niż częstość występowania reakcji kończących się zgonem (1,7 na rok) podczas tego samego okresu. Średni odsetek wszystkich (w tym niepotwierdzonych) NFR szacowany jest na 23 przypadki na rok, czyli 5,4 razy częściej niż potwierdzonych NFR [39].

W badaniu przeprowadzonym w latach 2008-2012 (po rekomendacji AAAAI-ACAAI i wprowadzaniu programu monitorowania bezpieczeństwa SCIT w Stanach Zjednoczonych) częstość występowania reakcji systemowych związanych z podaniem SCIT wynosiła 0,1% (82% do 85% lekarzy biorących udział w ankiecie odnotowało wystąpienie reakcji systemowych u pacjentów po podaniu SCIT). Wynik ten był zgodny z częstością raportowaną w innych długoterminowych badaniach, gdzie raportowana częstość wynosiła 0,06% do 0,23% przypadków reakcji systemowych w przeliczeniu na jedną iniekcję [42]. Stopień ciężkości raportowanych reakcji systemowych był podobny w poszczególnych latach. Zaraportowano 9,4 reakcje systemowe na 10 000 iniekcji, w tym 6,6 stopnia 1 (łagodnego), 2,6 stopnia 2 (umiarkowanego), 0,4 stopnia 3 (poważnego) na 10 000 iniekcji [42]. Poważne, potencjalnie zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne (stopień 3) związane ze SCIT były nieczęste i stanowiły ok. 3 do 4% wszystkich reakcji systemowych związanych z podaniem SCIT [42]. Tylko w czwartym roku badania odnotowano reakcje systemowe stopnia 4 – 35 przypadków, czyli 0,01 przypadków na 10 000 iniekcji. Częstość występowania bardzo poważnych reakcji systemowych, stopnia 4 była podobna do poprzednio zaraportowanych częstości występowania reakcji zagrażających życiu (NFR) – 1 przypadek na 1 milion iniekcji [42].

Większość reakcji systemowych występujących po podaniu SCIT to reakcje wczesne, występujące w trakcie pierwszych 30 minut [42]. Badania retrospektywne i małe badania prospektywne umożliwiły oszacowanie częstości występowania późnych reakcji systemowych (rozpoczynających się po 30 minutach od iniekcji) na poziomie 27% do 50% [40]. Czas wystąpienia poszczególnych reakcji systemowych zaraportowano dla drugiego roku czteroletniego (2008-2012) badania amerykańskiego [41]. Zaraportowano 1816 (86%) wczesnych reakcji systemowych i 289 (14%) późnych reakcji systemowych. 15% (226/1519) reakcji o charakterze łagodnym (stopień 1, pokrzywka, objawy ze strony górnych dróg oddechowych), 10% (57/538) o charakterze umiarkowanym (stopień 2, objawy astmatyczne, z redukcją czynności płuc lub bez pokrzywki, objawów ze strony górnych dróg oddechowych, lub objawów brzusznych) i 12,5% (9/72) o charakterze poważnym (zagrażających życiu) były reakcjami późnymi. Wśród reakcji wczesnych, epinefrynę zastosowano w 71% przypadkach reakcji stopnia 1, 93% w przypadku reakcji umiarkowanych (93%) i w 94% przypadkach reakcji stopnia 3 (poważnych, zagrażających życiu)[41].

Należy wziąć pod uwagę, iż dostępne prace prezentujące dane dotyczące bezpieczeństwa dla SCIT mają charakter retrospektywny, dlatego też istnieje ryzyko niedoszacowania częstości występowania zgonów po zastosowaniu SCIT.

Do zidentyfikowanych czynników, które mają wpływ na występowanie reakcji kończących się zgonem zaliczono: błędy w dawkowaniu i podawaniu iniekcji, opóźnienie w podaniu lub brak podania epinefryny, wcześniejsze związane ze SCIT reakcje systemowe, niewystarczający czas monitoringu po podaniu iniekcji, podanie iniekcji w nieoptymalnych warunkach (np. w domu) [40].

Należy mieć na uwadze, iż przedstawione badania odnoszą się do ogółu preparatów typu SCIT, zawierających różne alergeny (roztocza kurzu domowego, pyłki traw i drzew, sierść zwierząt).

Tabela poniżej przedstawia krótkie porównanie bezpieczeństwa dla produktu leczniczego ACARIZAX® oraz podskórnej immunoterapii alergenowej (SCIT).

Tabela 63. Porównanie bezpieczeństwa ACARIZAX® vs SCIT.

Rodzaj	Rodzaj immunoterapii alergenowej	
	ACARIZAX®	SCIT
Reakcje niepożądane kończące się zgonem (FR)	Nie raportowano.	Lata 1983 -1993: 30 przypadków [37] Lata 1990-2001: 17 przypadków [39] Lata 2000-2007: 6 przypadków [40,41] Lata 2008-2012: 1 przypadek [42]
Reakcje niepożądane zagrażające życiu (NFR)	Nie raportowano.	Lata 1990-2001: 1 przypadek na 1 mln iniekcji [39] Lata: 2008-2012: 1 przypadek na 1 mln iniekcji [42]

7.4.3. Podsumowanie

Porównując dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego ACARIZAX® i podskórnej immunoterapii alergenowej, można uznać, iż ryzyko systemowych reakcji niepożądanych i reakcji kończących się zgonem jest wyższe w grupie SCIT. Wysoki profil bezpieczeństwa podjęzykowej immunoterapii alergenowej w porównaniu ze SCIT można tłumaczyć brakiem adsorpcji alergenów z błony śluzowej jamy ustnej oraz sekwestracją połkniętego alergenu w obrębie przewodu pokarmowego oraz przenikaniem do krążenia systemowego tylko peptydów, produktów ich degradacji.

Powyższe dane stanowią podstawę do uznania, iż preparat SLIT ACARIZAX® cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z podskórną immunoterapią alergenową. Na lepszy profil bezpieczeństwa SLIT w porównaniu do SCIT wskazują także opinie ekspertów klinicznych [59] oraz liczne wytyczne i stanowiska organizacji międzynarodowych [60, 61, 62, 64, 63, 65]. Wg opinii jednego z ekspertów powołanych przez AOTMiT, metoda odczulania podskórnego jest obciążona większym ryzykiem powikłań; profil bezpieczeństwa immunoterapii podjęzykowej jest korzystniejszy w porównaniu do SCIT [59].

8. WNIOSKI

Roztocza kurzu domowego stanowią główne źródło alergenów całorocznych, wywołujących alergiczny nieżyt nosa i astmę alergiczną. Szacuje się, że 1-2 % ogółu populacji ludzkiej wykazuje cechy nadwrażliwości na alergeny roztoczy. Alergiczny nieżyt nosa dotyczy 20-30% populacji ogólnej, a w niektórych grupach wiekowych może przekraczać 40%. Astma oskrzelowa występuje u 10%, a nawet 40% chorych z AR. Przewlekły AR wiąże się z trzy do ośmiokrotnie większym ryzykiem rozwoju astmy. Właściwe leczenie zmniejsza objawy i poprawia jakość życia chorych, a właściwie dobrana i stosowana immunoterapia alergenowa zapobiega rozwojowi astmy i nowych uczuleń. Alergeny roztoczy są często przyczyną zaostrzeń astmy alergiczej. Najsilniejszy wpływ na ryzyko wystąpienia astmy alergiczej ma uczulenie na *Dermatophagoides farinae* [18].

Celem leczenia alergicznego nieżytu nosa i astmy jest opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom i chorobom współistniejącym. Optymalne leczenie uwzględnia skuteczność i działania niepożądane stosowanych leków, a także preferencje pacjenta (droga podania leku, koszt terapii). Jediną potwierdzoną metodą leczenia przyczynowego, która może zapobiec pojawieniu się nadwrażliwości na kolejne alergeny oraz rozwojowi astmy oskrzelowej u chorych na AR jest immunoterapia alergenowa [18].

Immunoterapia podjęzykowa jest uznawana za metodę bezpieczną. Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa immunoterapii podjęzykowej potwierdzają jej korzystny profil bezpieczeństwa, który wydaje się być lepszy w porównaniu do bezpieczeństwa SCIT [18].

Niewątpliwą zaletą SLIT jest wygoda związana z leczeniem prowadzonym w domu. SLIT jest bardzo dobrą alternatywą dla pacjentów którzy nie mogą odbywać częstych wizyt lekarskich lub obawiają się iniekcji i działań ubocznych SCIT, zarówno miejscowych jak i ewentualnych systemowych. Biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność dostępnych metod immunoterapii, SLIT stanowi metodę najbardziej dopasowaną do preferencji pacjentów [18].

U ponad 50% pacjentów z alergicznym nieżytem nosa kontrola objawów za pomocą farmakoterapii jest niewystarczająca. Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postacią AR w porównaniu do łagodnej istotnie częściej zgłaszają brak satysfakcji ze stosowanego leczenia farmakologicznego, w korelacji z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie objawowe. Wyniki badania ECAP, w którym 6,6% respondentów deklarowało leczenie swoistą immunoterapią alergenową pozwalają wnioskować, że immunoterapia alergenowa nie jest dostatecznie wykorzystywaną metodą terapeutyczną AR w populacji polskiej [18].

Astma w znacznym stopniu upośledza jakość życia, a jej przewlekły charakter i uciążliwość objawów wpływają na życie rodzinne, aktywność społeczną i zawodową chorych. Jest przyczyną spadku wydajności pracy, wzrostu absencji chorobowej i dość częstej hospitalizacji w przypadku ciężkiej astmy. Istotnym czynnikiem wpływającym na wysokie koszty terapii jest leczenie zaostrzeń astmy [18].

Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje, że leczenie produktem leczniczym ACARIZAX® w porównaniu z placebo związane jest istotnym statystycznie i klinicznie (TCRS \geq 1) zmniejszeniem nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużyciem leków. Ponadto, stosowanie leku ACARIZAX® w porównaniu do placebo, pozwala na zmniejszenie nasilenia objawów *rhinoconjunctivitis* oraz zużycia leków przeciwalergicznym w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego. Zmniejszenie nasilenia objawów choroby, wpływa na jakość życia pacjentów; zarówno ogólną, jak i w poszczególnych jej domenach, która jest istotnie statystycznie lepsza w grupie pacjentów leczonych produktem ACARIZAX® w porównaniu do leczenia objawowego, nawet pomimo obniżonego zużycia leków przeciwalergicznym w grupie leczonej aktywnie. Pacjenci zachowują wysoki stopień dyscypliny terapeutycznej względem ocenianej immunoterapii podjęzykowej, sięgający 96%. Metodyka badań, w których immunoterapia stosowana jest jako *add-on* do swobodnie dostępnego dla pacjentów, zindywidualizowanego leczenia objawowego pokazuje, iż

immunoterapia alergenowa za pomocą produktu ACARIZAX® wiąże się z uzyskiwaniem dodatkowych korzyści zdrowotnych, których osiągnięcie za pomocą optymalnej farmakoterapii jest niemożliwe.

Podjętych immunoterapia alergenowa stosowana w postaci produktu ACARIZAX® wykazuje również wysoką skuteczność kliniczną w porównaniu z leczeniem objawowym w populacji pacjentów z astmą alergiczną i współtowarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego. Wśród pacjentów leczonych produktem ACARIZAX®, obserwuje się istotnie statystycznie i klinicznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy, zaostrzenia astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami, zaostrzenia astmy ze zwiększonym zastosowaniem SABA oraz zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc. Ma to szczególne znaczenie w ocenie ekonomicznych konsekwencji astmy, gdy leczenie zaostrzeń astmy, jest istotnym czynnikiem wpływającym na koszty terapii pacjentów z astmą.

Produkt leczniczy ACARIZAX® charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, poddany wnikliwej ocenie w wielu badaniach klinicznych, do których włączano populacje sięgające nawet 1500 pacjentów (badanie P001). Zdarzenia niepożądane występują głównie w początkowej fazie leczenia, mają charakter łagodny i ustępują spontanicznie. Do najszybszych zdarzeń niepożądanych należą reakcje lokalnie, głównie w postaci podrażnień i świądu w obrębie jamy ustnej i gardła. Przypadki systemowych działań niepożądanych, występujących po zastosowaniu produktu ACARIZAX®, są bardzo rzadkie. W badaniach klinicznych włączonych do analizy, odsetki pacjentów przerywających leczenie nie różniły się znacząco w między grupą stosującą produkt ACARIZAX® a placebo.

Brak dostępności badań, bezpośrednio porównujących ACARIZAX® z produktami stosowanymi w immunoterapii podskórnej, wymaga przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej leku ACARIZAX® z wybranymi aktywnymi komparatorami w oparciu o porównanie pośrednie. Z uwagi na niską jakość raportowania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa po stronie badań dla aktywnego komparatora oraz rozbieżności w definiowaniu punktów końcowych, ilościowa analiza z wykorzystaniem narzędzi statystycznych nie była możliwa. Mając na uwadze liczebność populacji włączonej do badania dla komparatora, nawet w przypadku możliwości dokonania oceny statystycznej różnic między interwencjami, wyniki takiego porównania cechowałyby się niską wiarygodnością. Na podstawie przeprowadzonego przeglądu opisowego, z pewnymi ograniczeniami, można wnioskować o porównywalnej skuteczności ocenianego SLIT oraz SCIT w leczeniu pacjentów z astmą alergiczną oraz alergicznym nieżytem nosa, wywołanymi przez roztocza kurzu domowego. Mając na uwadze fakt, iż produkt leczniczy ACARIZAX® wykazuje skuteczność kliniczną zarówno w populacji pacjentów z AR jak i AA i współtowarzyszącym AR, można wnioskować, iż wyniki kliniczne osiągnięte za pomocą immunoterapii alergenowej są zbliżone w obu populacjach. Zatem, z pewnymi ograniczeniami, można założyć iż wyniki porównania pośredniego dla populacji pacjentów z AA i współtowarzyszącym AR będą miały także odniesienie dla populacji pacjentów z AR. Wnioski te są zgodne z danymi literaturowymi oraz opiniami ekspertów klinicznych, którzy wskazują na porównywalną skuteczność preparatów SLIT względem SCIT.

Należy mieć na uwadze, iż dostępne badania RCT dla produktu leczniczego ACARIZAX® to poprawnie zaprojektowane, wysokiej wiarygodności próby kliniczne, przeprowadzone zgodnie z najnowszymi wytycznymi i standardami *evidence-based medicine*. Badanie kliniczne dla komparatora cechuje dużo gorsza jakość, zostało przeprowadzone na małej próbie pacjentów, opublikowane przed 2000 rokiem, w czasie gdy zalecenia dotyczące prowadzenia badań oceniających efekty immunoterapii nie były publikowane. Profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji został gruntownie oceniony w badaniach klinicznych. Wyniki analizy danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku ACARIZAX® potwierdzają, iż jest on produktem leczniczym charakteryzującym się korzystnym profilem bezpieczeństwa.

Produkt leczniczy ACARIZAX® stanowi unikalną, spośród dostępnych obecnie na rynku, opcję terapeutyczną w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy alergiczej, wywołanych roztoczymi kurzu domowego. Jego skuteczność i bezpieczeństwo zostało udokumentowane w wielu badaniach klinicznych, przeprowadzonych zarówno w warunkach naturalnej ekspozycji jak i sztucznej komorze alergenowej. Dane dotyczące skuteczności i

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

bezpieczeństwa wspiera rozległy program rozwoju produktu ACARIZAX®, do którego włączono kilkudziesięcioletnią populację pacjentów, co sprawia iż produkt leczniczy ACARIZAX® posiada dowody kliniczne na poziomie dotąd niespotykanym w wśród innych produktów immunoterapii alergenowej stosowanych u pacjentów z nadwrażliwością na roztocza kurzu domowego.

9. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego dokumentu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy. W celu poszerzenia informacji odnośnie profilu bezpieczeństwa, w analizie dodatkowej uwzględniono dane nie spełniające kryteriów włączenia do analizy głównej.

Ograniczenia ogólne

Istotnym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego ACARIZAX® z wybranymi komparatorami SCIT, a co za tym idzie konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego.

Jednakże w procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych badań RCT spełniających kryterium włączenia do niniejszego przeglądu po stronie komparatora głównego: Novo-Helisen Depot®.

Z powodu braku badań, porównanie pośrednie ACARIZAX® vs Novo-Helisen Depot® nie jest możliwe do przeprowadzenia. Zidentyfikowano natomiast jedno badanie dla produktu Phostal® (komparator dodatkowy), do którego włączono sumarycznie 30 pacjentów. Porównanie pośrednie ACARIZAX® vs Phostal® zostało przeprowadzone, jedynie w sposób opisowy, uwagi na brak spójności w ocenie i raportowaniu wyników dla oceny skuteczności w badaniu dla ramienia komparatora.

Należy mieć na uwadze, iż dostępne badania RCT dla produktu leczniczego ACARIZAX® to poprawnie zaprojektowane, wysokiej wiarygodności próby kliniczne, przeprowadzone zgodnie z najnowszymi wytycznymi i standardami *evidence-based medicine*. Próba kliniczna dla komparatora (Phostal®) cechuje dużo gorszą jakością; badanie zostało przeprowadzone na małej próbie pacjentów, opublikowane przed 2000 rokiem, w czasie gdy zalecenia dotyczące prowadzenia badań oceniających efekty immunoterapii nie były opracowywane

Mając jednakże na uwadze specyfikę porównania dróg podania immunoterapii podjęzykowej i podskórnej, przeprowadzenie wiarygodnych, wysokiej jakości badań, bezpośrednio oceniających SLIT vs SCIT jest utrudnione. Dostępne są jedynie pojedyncze badania RCT [54]. Należy podkreślić, iż dostępne badanie [54] dotyczyło postaci SLIT-kropli. Natomiast oceniana interwencja ACARIZAX® jest w postaci SLIT-tabletek. W związku z powyższym do wniosków z powyższego badania należy podchodzić z pewnym ograniczeniem. W podwójnie zaślepionym badaniu RCT, w którym pacjentów przydzielono do trzech grup: SCIT z placebo, SLIT z placebo oraz placebo w formie podjęzykowej i podskórnej, utrata pacjentów z badania sięgała 20-40%, podczas gdy w badaniach, w których pacjenci otrzymują jednocześnie jedną interwencję (podjęzykowo lub podskórnie), obserwuje się utratę pacjentów na poziomie 18%. Wyniki te wskazują na zdecydowanie niższy stopień dyscypliny terapeutycznej u pacjentów poddawanych jednocześnie immunoterapii podjęzykowej i podskórnej, a co za tym idzie wysoki odsetek utraty pacjentów z badania, co może tłumaczyć brak dostępności badań bezpośrednio porównujących SLIT i SCIT. Ponadto, w celu rejestracji SLIT zaleca się przeprowadzenie badania z podwójnym zaślepieniem, a wykazanie wyższości SLIT nad SCIT nie jest wymagane. Mając na uwadze te informacje, można wnioskować, iż bezpośrednie porównania immunoterapii podskórnej z podjęzykową, wymagające bardziej złożonego podejścia metodologicznego (zastosowanie *double-dummy*), włączania bardzo dużej liczby pacjentów (obserwuje się wysoki odsetek utraty pacjentów), co z kolei powoduje zwiększenie nakładu finansowego, sprawia, iż badania takie nie są przeprowadzane i prawdopodobnie nie będą przeprowadzane w przyszłości [53].

Jedno z potencjalnych ograniczeń analizy może stanowić strategia wyszukiwania, w której zawężono wyniki wyszukiwania do badań RCT. Przeprowadzone wyszukiwanie nie zostało jednakże zawężone za pomocą automatycznego filtra; wykorzystano wysokiej czułości szereg zapytań obejmujących słowa kluczowe połączone

operatorem OR. Ponadto, dokonano również identyfikacji badań potencjalnie spełniających kryteria włączenia do analizy na podstawie bibliografii szeregu przeglądów systematycznych oraz prac poglądowych.

W analizowanych badaniach nie zamieszczono informacji dotyczących ekspozycji pacjentów na alergeny roztoczy kurzu domowego podczas trwania badania.

Jako pozostałe ogólne ograniczenia analizy można zidentyfikować brak dostępu do dwóch pozycji literatury, uniemożliwiający pełną ocenę prac pod kątem kryteriów włączenia do przeglądu oraz włączanie prac opublikowane w formie pełnego tekstu (należy mieć jednak na uwadze, iż ocena wiarygodności publikacji niepełnotekstowej jest ograniczona).

Przegląd badań dla produktu leczniczego ACARIZAX® vs leczenie objawowe

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu ACARIZAX® oceniano w trzech, wysokiej jakości badaniach III fazy, do których włączano wysokie liczebnie populacje pacjentów. Na interpretację wyników tych badań mogą mieć potencjalny wpływ następujące ograniczenia:

- Badania zawierają właściwą populację z dużą liczbą pacjentów (w badaniach *MERIT* i *MITRA* przeprowadzonych w populacji europejskiej ogółem 600 pacjentów przyjmowało ACARIZAX® oraz 615 pacjentów przyjmowało placebo); jedynie w badaniu *POO1* przeprowadzonym w USA włączano pacjentów >12 roku życia, podczas gdy wskazanie produktu ACARIZAX® obejmuje dorosłych pacjentów,
- biorąc pod uwagę sposób oceny nasilenia objawów w okresie *run-in*, można przypuszczać, iż pacjenci włączeni do badań *MERIT* i *POO1* różnili się w zakresie wyjściowego nasilenia objawów AR,
- badanie *POO1* zostało przeprowadzone w populacji amerykańskiej na żądanie FDA, natomiast badania *MITRA* oraz *MERIT* zostały przeprowadzone w populacji europejskiej i stanowiły podstawę rejestracji leku ACARIZAX® przez EMA i wydanych decyzji refundacyjnych w Europie,
- brak szczegółowych danych pozwalających na jednoznaczną ocenę utajnienia reguły alokacji w badaniu *MERIT*,
- w badaniu *MERIT* oraz *MITRA*, nie zachowano analizy ITT w ocenie drugorzędowych/wyjaśniających punktów końcowych.

Wątpliwości może budzić zaobserwowana w badaniu *MERIT* poprawa wyników w łącznej ocenie nasilenia objawów i zużycia leków (TCRS) oraz jakości życia pacjentów w grupie placebo, jest to jednak zgodne z danymi literaturowymi dotyczącymi immunoterapii alergenowej. Po części, wystąpienie takiej zależności może być związane z swobodnym dostępem pacjentów do zindywidualizowanej, optymalnej farmakoterapii. Wyniki osiągnięte w grupie placebo stanowią maksymalną poprawę, która może zostać osiągnięta za pomocą leków przeciwalergicznym.

Porównanie pośrednie ACARIZAX® vs refundowane SCIT

Z uwagi na brak badań *head-to-head* porównujących ocenianą interwencję z refundowanymi SCIT, przeprowadzono próbę porównania pośredniego przez wspólny komparator – placebo. W wyniku systematycznego wyszukiwania, nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia dla jednego z aktywnych komparatorów (Novo-Helisen Depot®); nie odnaleziono również badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo refundowanych SCIT dla populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa (pierwsze wskazanie). Mając na uwadze fakt, iż produkt leczniczy ACARIZAX® wykazuje skuteczność kliniczną zarówno w populacji pacjentów z AR jak i AA i współtowarzyszącym AR, można wnioskować, iż wyniki kliniczne osiągnięte za pomocą immunoterapii alergenowej są zbliżone w obu populacjach. Zatem, z pewnymi ograniczeniami, można założyć iż wyniki porównania pośredniego dla populacji pacjentów z AA i współtowarzyszącym AR mają także odniesienie dla populacji dorosłych pacjentów, z umiarkowaną do ciężkiej postacią AR, utrzymującego się pomimo leczenia łagodzącego objawy.

Porównanie efektów leczenia ocenianej interwencji z refundowanym SCIT przeprowadzono na podstawie jednego, cechującego się dużo niższą jakością, w porównaniu do badań oceniających efekty leczenia produktem ACARIZAX®, randomizowanego badania z grupą kontrolną. Na wiarygodność badania po stronie komparatora mają przede wszystkim wpływ: (1) ograniczona wiarygodność wewnętrzna, wynikająca z braku zaślepienia, opisu metody randomizacji, utajnienia reguły alokacji, (2) niewielka liczebność próby (około 10 pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych), (3) nieprecyzyjny sposób prezentacji danych (brak miar rozrzutu), utrudniający agregację danych i ich wykorzystanie w ramach porównania bezpośredniego i pośredniego, (4) brak możliwości przeprowadzenia obliczeń własnych, (5) niska jakość raportowania danych dotyczących profilu bezpieczeństwa, co uniemożliwia ocenę bezpieczeństwa SCIT. Wątpliwości budzi także zastosowanie jako kropli podjęzykowych jako grupy kontrolnej dla immunoterapii podskórnej; ma to jednakże związek z celem badania, które zostało przeprowadzone w celu porównania efektywności klinicznej SLIT ze SCIT i placebo.

Brak adekwatnych danych w badaniu po stronie refundowanego SCIT, uniemożliwił analizę statystyczną wyników. Ze względu na niski stopień zaraportowania danych odnoszących się do bezpieczeństwa w badaniu dla komparatora, wyczerpująca analiza porównawcza bezpieczeństwa nie była możliwa.

W ramieniu ocenianej interwencji zidentyfikowano trzy wysokiej wiarygodności, podwójnie zaślepienie randomizowane badania kliniczne zaprojektowane zgodnie ze standardami EBM i wytycznymi organizacji międzynarodowych odnoszącymi się do badań klinicznych oceniających preparaty stosowane w immunoterapii alergenowej. Do każdego z ramion terapeutycznych włączono kilkuset pacjentów (w tym do badania P001, oceniającego skuteczność produktu ACARIZAX® w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, do ramienia ACARIZAX® włączono ok. 750 pacjentów). Punkty końcowe zostały dobrane zgodnie z wytycznymi AIT, a do oceny efektów leczenia używano zwalidowanych skal (np. RQLQ[S]). Dane zostały zaraportowane w sposób wyczerpujący, przeprowadzono również złożoną ocenę bezpieczeństwa stosowania SLIT.

Po stronie komparatora, zidentyfikowano jedno badanie kliniczne z randomizacją, do którego włączono sumarycznie 30 pacjentów. Nie zastosowano podwójnego zaślepienia, mającego szczególne znaczenie w ocenie subiektywnych punktów końcowych. Sposób raportowania i stopień szczegółowości wyników nie pozwalał na przeprowadzenie jakichkolwiek analiz statystycznych, także w ramach porównania bezpośredniego. W badaniu dla komparatora nie przeprowadzono wnikliwej oceny bezpieczeństwa SCIT. Istniejące rozbieżności można częściowo tłumaczyć różnicą w czasie przeprowadzenia włączonych prób klinicznych. Badania dla produktu ACARIZAX® opublikowane zostały w 2016 roku, podczas gdy badanie dla komparatora zostało upublicznione w 1999 roku.

Na ograniczoną możliwość przeprowadzania porównań pośrednich SCIT vs SLIT wskazują dane literaturowe. W 2013 opublikowano przegląd systematyczny *Calderon et al.* (uwzględniony w niniejszej analizie), w którym wykazano istotną heterogeniczność badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii alergenowej, w tym SCIT, wynikającą m.in. metodologii badań, włączania niewielkich liczebnie populacji w badaniach dla SCIT, odmiennych kryteriów włączenia/wykluczenia (w tym definiowanie kryteriów wyjściowego nasilenia objawów choroby), charakterystyki pacjentów, oceny punktów końcowych i jakości raportowania wyników ich oceny. Należy mieć jednak na uwadze, że w przeglądzie systematycznym *Calderon 2013*, większość włączonych badań po stronie SLIT, zarówno w przypadku AA, jak i w AR dotyczyło postaci SLIT-kropli. W przeglądzie nie uwzględniono badań dla nowo zarejestrowanego produktu w postaci SLIT-tabletek ACARIZAX®.

Przeprowadzenie porównania SLIT vs SCIT, w którym obserwowany efekt wynika m.in. ze zróżnicowania charakterystyki pacjentów, nie doprowadziło by do oszacowania prawdziwych różnic [58]. Mając to na uwadze, nawet w przypadku gdy przeprowadzenie syntezy ilościowej dla porównania ACARIZAX® vs aktywny komparator byłoby możliwe, wyniki takiego porównania byłby obciążone dużą niepewnością i należałoby je interpretować z ostrożnością.

10. Dyskusja

Dla wielu pacjentów cierpiących z powodu HDM AR leczenie z zastosowaniem farmakoterapii, uwzględniającej doustne leki antyhistaminowe oraz sterydy donosowe jest wystarczające. Jednakże badania sugerują, że u nieznacznej części pacjentów objawy nie są odpowiednio kontrolowane przy zastosowaniu farmakoterapii a unikanie alergenów nie jest możliwe do tego stopnia aby uwolnić pacjentów od objawów. Dla tej grupy pacjentów immunoterapia alergenowa (AIT) stanowi opcję leczenia, która jest komplementarna do farmakoterapii i ma odrębny mechanizm działania [71].

HDM jest najczęstszym alergenem związanym z astmą a więcej niż 40% dorosłych osób chorujących na astmę ma postać atopową potwierdzoną na podstawie pozytywnego wyniku testu skórniego na alergeny HDM. Opcje leczenia obejmują wziewne glikokortykosteroidy oraz długo działające β 2-mimetyki, jednak aż do 30% pacjentów pozostaje niewłaściwie kontrolowanych, z objawami, pomimo zastosowania obu opcji terapeutycznych. Niekontrolowana astma stanowi ryzyko wystąpienia przyszłych zaostrzeń oraz gorszych wyników klinicznych [72].

AIT moduluje podstawowe mechanizmy immunologiczne choroby alergicznej oraz jest uznawana za jedyną opcją leczenia z możliwością zapewniania długoterminowych korzyści po leczeniu i pozwala zmienić naturalny przebieg choroby alergicznej [72]. Większość AIT podawana jest w postaci podskórnej (SCIT), jednakże wzrasta zainteresowanie AIT podawaną drogą podjęzykową (SLIT), zwłaszcza w postaci tabletek SLIT.

Tabletki SLIT wydają się być opcją terapeutyczną, która najlepiej pasuje do preferencji pacjentów biorąc jednocześnie pod uwagę skuteczność i dowody dostępnych opcji terapeutycznych.

Immunoterapia alergenowa podawana podkórną w leczeniu alergicznych chorób oddechowych związanych z HDM niesie ze sobą kilka wyzwań. Istnieją ograniczone dowody naukowe dla HDM SCIT z powodu uwzględnienia w większości badań małej liczby pacjentów oraz ośrodków, zmiennych dawek głównych alergenów oraz badań niespójnych pod względem jakości [50]. Leczenie HDM SCIT niesie ze sobą ryzyko wywołania ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych [78] oraz ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznych, dlatego immunoterapia podskórna wymaga podawania przez wykwalifikowany personel medyczny [79]. Leczenie HDM SCIT jest ponadto uważane za niewygodne dla pacjenta [80] z powodu konieczności udania się do specjalistycznego ośrodka w celu otrzymania iniekcji [81, 82]. Według niemieckiego badania (Sondermann 2011) 69,5% pacjentów uważa SCIT za zbyt czasochłonne, natomiast 42,7% pacjentów stwierdziło, że SCIT jest trudne do wprowadzenia do codziennego życia [64, 83]. Analizując obecnie dostępne na rynku opcje leczenia AIT można stwierdzić, iż immunoterapia podjęzykowa (tabletki SLIT) wydają się być opcją terapeutyczną, która najlepiej pasuje do preferencji pacjentów biorąc jednocześnie pod uwagę skuteczność i dowody dostępnych opcji terapeutycznych [84].

Produkt firmy ALK, będący immunoterapią podjęzykową (tabletki SLIT) - ACARIZAX® jest pierwszym produktem leczniczym zarejestrowanym w doustnym leczeniu alergicznych chorób oddechowych związanych z HDM. ACARIZAX® jest również pierwszym lekiem, który uwzględnia zasady EBM, co jest bardzo unikalne w przypadku immunoterapii alergenowej HDM. Jego skuteczność i bezpieczeństwo zostało udokumentowane w wielu badaniach klinicznych. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wspiera rozległy program rozwoju produktu ACARIZAX®, do którego włączono kilkutyśieczną populację pacjentów, co sprawia iż produkt leczniczy ACARIZAX® posiada wiarygodne dowody kliniczne na poziomie dotąd niespotykanym w wśród innych produktów immunoterapii alergenowej stosowanych u pacjentów z nadwrażliwością na roztocza kurzu domowego.

Produkt leczniczy ACARIZAX® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów (wiek 18-65 lat) z:

- alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, wywołanym roztoczymi kurzu domowego, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy,
- astmą oskrzelową, wywołaną alergią na kurz domowy, niekontrolowaną za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez

roztocza kurzu domowego (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta),

u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny IgE).

Nie odnaleziono badań typu *head-to-head* porównujących ocenianą interwencją (ACARIZAX[®]) z produktami SCIT.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego ACARIZAX[®] z wybranymi produktami immunoterapii podskórnej. Zdecydowano, zatem o próbie przeprowadzenia porównania pośredniego. W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono trzy randomizowane badania III fazy o wysokiej wiarygodności, spełniające kryteria włączenia do analizy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu ACARIZAX[®] (2 badania w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, 1 badanie w populacji pacjentów z astmą alergiczną). W badaniach pacjenci otrzymywali standaryzowaną tabletkę alergenu lub placebo przez okres ok. 1 roku. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego ACARIZAX[®] został dobrze udokumentowany. Zidentyfikowano jedno badanie RCT, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Phostal[®] (SCIT) oraz placebo (SLIT- w postaci kropli podjęzykowych). W przeciwieństwie do badań dla produktu leczniczego ACARIZAX[®], w badaniach dla leku Phostal[®], nie zidentyfikowano całościowych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa. W związku z powyższym nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego. Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3], oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1]. Zgodnie z wytycznymi HTA analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów

Meta-analiza badań RCT, typu double-blind, kontrolowanych placebo wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść ACARIZAX[®] w zakresie zużycia leków antyalergicznymi w skali TCRS u pacjentów z umiarkowanym/ciężkim nieżytem nosa wywołanym alergenami roztoczy kurzu domowego.

Meta-analiza badań RCT, typu double-blind, kontrolowanych placebo wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść ACARIZAX[®] w zakresie zużycia leków antyalergicznymi w skali TCRS u pacjentów z umiarkowanym/ciężkim nieżytem nosa wywołanym alergenami roztoczy kurzu domowego (WMD=-0,96 [95%CI: -1,28; -0,64] oraz w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów (WMD=-0,63 [95%CI:-0,85; -0,41]). W badaniu MERIT, różnica ta była istotna również klinicznie (TCRS \geq 1). Potwierdzają to wnioski z dwóch wcześniejszych badań fazy II. Pierwszym badaniem było badanie II fazy, w którym odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść 6 SQ-HDM w zakresie zużycia leków antyalergicznymi w skali TCRS na podstawie analizy *post-hoc* w podgrupie pacjentów z umiarkowanym/łagodnym HDM AR [85]. Natomiast w drugim badaniu wykazano, iż znamienne statystyczna redukcja wystąpiła na korzyść grupy ACARIZAX[®] w zakresie skali TCRS, związana z wysokością dawki, u pacjentów z AR indukowanym HDM przy zastosowaniu eksperymentalnej komory po 8 tygodniach leczenia [86].

Powszechnie uznaje się, że stosowanie farmakoterapii ma wpływ na wyniki objawów. W związku z tym w badaniach dla produktu ACARIZAX[®] zostosowano łączną skalę objawów i zużycia leków (TCR), zgodnie z aktualnymi wytycznymi [87, 88], co pozwala wnioskować o dodatkowych korzyściach przy stosowaniu produktu ACARIZAX[®].

Do badania MERIT włączono wyłącznie dorosłych pacjentów (18-65 lat), podczas gdy do badania P001 zakwalifikowano pacjentów \geq 12 lat, co może stanowić potencjalne źródło zakłóceń w zakresie uzyskanych wyników. Autorzy badania P001 nie przedstawili informacji dotyczących odsetka pacjentów \geq 12 lat, którzy uczestniczyli w niniejszym badaniu. Niemniej jednak, średnia wieku wśród pacjentów uczestniczących w obu analizowanych badaniach klinicznych (MERIT i P001) jest zbliżona.

Dodatkową korzyścią związaną ze stosowania produktu ACARIZAX[®] jest poprawy jakości życia ocenianej wg kwestionariusza RQLQ[S] (WMD=-0,24 (95%CI:-0,35; -0,12 na korzyść grupy leczonej produktem ACARIZAX[®]).

Badanie MITRA było pierwszym kontrolowanym badaniem klinicznym, które wykazało, że u pacjentów dorosłych z astmą alergiczną wywołaną przez roztocza kurzu domowego, niewłaściwie kontrolowaną pomimo przyjmowania glikokortykosteroidów, stosowanie produktu leczniczego ACARIZAX[®], pozwala na osiągnięcie poprawy w zakresie kontroli astmy w postaci czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy.

W badaniu MITRA, kontrolę astmy oceniano w oparciu o ryzyko wystąpienia zaostrzeń astmy w okresie sześciu miesięcy, podczas których dokonywano stopniowego ograniczenia zużycia ICS. Analiza statystyczna wykazała, że leczenie produktem ACARIZAX[®] jest terapią o lepszej skuteczności w porównaniu do placebo. Istotną statystycznie i klinicznie (HR≤0,7) różnicę na korzyść ocenianej interwencji otrzymano dla czasu do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy (HR=0,69 (95%CI: 0,52;0,99)). Ponadto w grupie pacjentów leczonych ACARIZAX[®], ryzyko wystąpienia umiarkowanego zaostrzenia z pogorszeniem objawów lub nocnymi wybudzeniami, umiarkowanego zaostrzenia ze zwiększonym zastosowaniem SABA oraz umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc było istotnie statystycznie i klinicznie niższe w porównaniu do pacjentów w grupie placebo.

Badania w populacji pacjentów z AR oraz AA wykazały efekty znamienne statystycznie niezależnie od statusu sensytyzacji [89].

Produkt leczniczy ACARIZAX[®] charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Niewątpliwą zaletą SLIT jest wygoda związana z leczeniem prowadzonym w domu, przy rozpoczęciu stosowania w specjalistycznym gabinecie.

Produkt leczniczy ACARIZAX[®] był dobrze tolerowany w obu analizowanych populacjach. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym były łagodne, alergiczne reakcje lokalne. Najwięcej z nich pojawiało się w czasie kilku pierwszych dni. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które były związane z zastosowaniem produktu leczniczego ACARIZAX[®] należy zaliczyć: świąd jamy ustnej, świąd ucha, podrażnienie gardła oraz obrzęk jamy ustnej.

Badania, w których oceniany jest produkt leczniczy ACARIZAX[®] mają krótszy czas trwania w porównaniu z badaniami, w których ocenia się standardową immunoterapię (3 lata). Jednakże, na podstawie podobieństwa efektów immunologicznych leczenia osiąganego preparatem ACARIZAX[®] oraz tabletkami SQ SLIT zawierającymi alergeny pyłków traw w pierwszym roku leczenia, można wnioskować o skuteczności leczenia długoterminowego ocenianą interwencją [55].

Dotychczas nie zostały przeprowadzone badania *head-to-head* porównujące SLIT vs SCIT i jest mało prawdopodobne, że takie badania zostaną przeprowadzone w ciągu najbliższych kilku lat.

Dotychczas nie zostały przeprowadzone badania *head-to-head* porównujące produkt leczniczy ACARIZAX[®] z produktami HDM SCIT, jak również nie zostały przeprowadzone badania *head-to-head* porównujące różne produkty HDM SLIT. Dostępne są jedynie pojedyncze badania RCT porównujące HDM SLIT vs SCIT [73]. Badania dotyczące porównania produktów SCIT z produktami SLIT mogą być rzadkie z powodu aspektów metodologicznych podwójnego zaślepienia oraz wysokich wskaźników utraty pacjentów z badania. Bezpośrednie porównania immunoterapii podskórnej z podjęzykową, wymagające bardziej złożonego podejścia metodologicznego (zastosowanie *double-dummy*), włączania bardzo dużej liczby pacjentów (obserwuje się wysoki odsetek utraty pacjentów), co z kolei powoduje zwiększenie nakładu finansowego, sprawia, iż badania takie nie są przeprowadzane i prawdopodobnie nie będą przeprowadzane w przyszłości [53].

Na ograniczoną możliwość przeprowadzania porównań pośrednich SCIT vs SLIT wskazują dane literaturowe. W 2013 opublikowano przegląd systematyczny Calderon *et al.* (uwzględniony w niniejszej analizie), w którym wykazano istotną heterogeniczność badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii

alergenowej, w tym SCIT, wynikającą m.in. metodologii badań, włączania niewielkich liczebnie populacji w badaniach dla SCIT, odmiennych kryteriów włączenia/wykluczenia (w tym definiowanie kryteriów wyjściowego nasilenia objawów choroby), charakterystyki pacjentów, oceny punktów końcowych i jakości raportowania wyników ich oceny. Należy mieć jednak na uwadze, że w przeglądzie systematycznym *Calderon 2013*, większość włączonych badań po stronie SLIT, zarówno w przypadku AA, jak i w AR dotyczyło postaci SLIT-kropli. W przeglądzie nie uwzględniono badań dla nowo zarejestrowanego produktu w postaci SLIT-tabletek ACARIZAX®.

Przeprowadzenie porównania SLIT vs SCIT, w którym obserwowany efekt wynika m.in. ze zróżnicowania charakterystyki pacjentów, nie doprowadziło by do oszacowania prawdziwych różnic [50]. Mając to na uwadze, nawet w przypadku gdy przeprowadzenie syntezy ilościowej dla porównania ACARIZAX® vs aktywny komparator byłoby możliwe, wyniki takiego porównania byłby obarczone dużą niepewnością i należałoby je interpretować z ostrożnością.

W wyniku systematycznego wyszukiwania, nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia dla jednego z aktywnych komparatorów (Novo-Helisen Depot®). Z powodu braku badań, porównanie pośrednie ACARIZAX® vs Novo-Helisen Depot® nie jest możliwe do przeprowadzenia. Z tego powodu zostało przeprowadzone, w sposób opisowy, porównanie pośrednie ACARIZAX® vs Phostal®.

Należy podkreślić, że badania dla produktu leczniczego ACARIZAX® są zaprojektowane zgodnie ze standardami EBM, co jest bardzo unikalne w przypadku immunoterapii alergenowej HDM.

W wyniku systematycznego wyszukiwania, nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia dla jednego z aktywnych komparatorów (Novo-Helisen Depot®). Z powodu braku badań, porównanie pośrednie ACARIZAX® vs Novo-Helisen Depot® nie jest możliwe do przeprowadzenia. Z tego powodu zostało przeprowadzone, w sposób opisowy, porównanie pośrednie ACARIZAX® vs Phostal®. Obecnie w analizowanym wskazaniu, w Polsce finansowane są dwa preparaty (leczenie podstawowe i podtrzymujące) – Phostal® oraz Novo-Helisen Depot®. Oba produktu lecznicze, stosowane w immunoterapii podskórnej (SCIT), zawierają wyciągi alergenów roztoczy kurzu domowego. Pomimo iż, Phostal® nie stanowi obecnie aktualnej praktyki klinicznej w przedmiotowym wskazaniu, został uwzględniony w analizie efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji, ze względu na fakt, iż w ramach systematycznego wyszukiwania publikacji nie odnaleziono wiarygodnych badań klinicznych analizujących efektywność kliniczną Novo-Helisen Depot®. Niniejsze podejście jest uzasadnione faktem, iż oba produkty lecznicze tzn. Novo-Helisen Depot® i Phostal® posiadają zbliżone wskazanie, oba są zalecane do stosowania w oparciu o wytyczne postępowania klinicznego, jak również są finansowane ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu.

Po stronie komparatora (Phostal®) zidentyfikowano jedno badanie kliniczne z randomizacją, do którego włączono 36 pacjentów z astmą alergiczną oraz współistniejącym nieżytem nosa. Ze względu na rozbieżności w punktach końcowych oraz z powodu nieodpowiedniej prezentacji wyników w badaniu dla leku Phostal® (np. brak porównań pomiędzy grupami), przeprowadzenie porównania ilościowego ACARIZAX® vs Phostal® nie było możliwe. Na podstawie przeprowadzonego przeglądu opisowego, z pewnymi ograniczeniami, można wnioskować o porównywalnej skuteczności ocenianego SLIT oraz SCIT w leczeniu pacjentów z astmą alergiczną oraz alergicznym nieżytem nosa, wywołanymi przez roztocza kurzu domowego. Mając na uwadze fakt, iż produkt leczniczy ACARIZAX® wykazuje skuteczność kliniczną zarówno w populacji pacjentów z AR jak i AA i współtowarzyszącym AR, można wnioskować, iż wyniki kliniczne osiągnięte za pomocą immunoterapii alergenowej są zbliżone w obu populacjach. Zatem, z pewnymi ograniczeniami, można założyć, iż wyniki porównania pośredniego dla populacji pacjentów z AA i współtowarzyszącym AR będą miały także odniesienie dla populacji pacjentów z AR. Wnioski te są zgodne z danymi literaturowymi oraz opiniami ekspertów klinicznych, którzy wskazują na porównywalną skuteczność preparatów SLIT względem SCIT.

Należy mieć na uwadze, iż dostępne badania RCT dla produktu leczniczego ACARIZAX® to poprawnie zaprojektowane, wysokiej wiarygodności próby kliniczne, przeprowadzone zgodnie z najnowszymi wytycznymi i standardami *evidence-based medicine*. Badanie kliniczne dla komparatora cechuje dużo gorsza jakość, zostało

przeprowadzone na małej próbie pacjentów, opublikowane przed 2000 rokiem, w czasie gdy zalecenia dotyczące prowadzenia badań oceniających efekty immunoterapii nie były publikowane. Profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji został gruntownie oceniony w badaniach klinicznych. Wyniki analizy danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku ACARIZAX[®] potwierdzają, iż jest on produktem leczniczym charakteryzującym się korzystnym profilem bezpieczeństwa.

Zgodnie z danymi literaturowymi, wyższy wskaźnik reakcji systemowych obserwowany jest w przypadku stosowania SCIT w porównaniu do stosowania SLIT.

Profil bezpieczeństwa dla leku ACARIZAX[®] został kompleksowo oceniony, podczas gdy zdarzenia niepożądane związane z leczeniem SCITs zostały zaraportowane jedynie w sposób opisowy. Podobnie jak w przypadku oceny skuteczności, porównanie ilościowe bezpieczeństwa ACARIZAX[®] vs SCIT nie było możliwe ze względu na niewystarczającą ilość danych w badaniu SCIT. Lek ACARIZAX[®] posiada udowodniony, korzystny profil bezpieczeństwa, z występującymi łagodnymi miejscowymi odczynami alergicznymi w pierwszych dniach leczenia. Nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ocenianą interwencją. Według danych literaturowych, dramatycznie większa częstość występowania reakcji systemowych obserwowana jest w przypadku stosowania SCIT w porównaniu do SLIT (ok. 0,2% reakcji systemowych/iniekcje) [74]. Głównym, choć bardzo rzadko występującym, ryzykiem stosowania AIT jest wstrząs anafilaktyczny, który może zakończyć się zgonem. W latach 1990-2001 przez członków ACAAI (*The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*) zostały przeprowadzone badania dotyczące śmiertelnych reakcji związanych ze stosowaniem podskórnej immunoterapii [75]. Częstość występowania śmiertelnych reakcji oszacowano na 1 na 2,5 milionów iniekcji, z średnią zgonów 3,4/rok. Dlatego też immunoterapia podskórna powinna być podawana w gabinetach lekarskich z zachowaniem odpowiednich procedur celem zminimalizowania ryzyka wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego. W 2013 roku opublikowany został przegląd systematyczny, w którym przeprowadzono ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa SLIT w populacji pacjentów z AR oraz AA [52]. Do przeglądu włączono 63 badania obejmujące 5131 uczestników. Nie odnotowano żadnego epizodu wstrząsu anafilaktycznego, zagrażających życiu reakcji oraz zgonów wśród pacjentów z poszczególnych badań. SLIT cechuje bardziej korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu do SCIT, co zostało potwierdzone w badaniu „real life” prowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej we Francji, Niemczech oraz Hiszpanii, którego wyniki zostały opublikowane w 2016 r. [76]. Do badania włączono 4316 pacjentów (co korespondowało z 4363 trwającymi kursami AIT). Odnotowano wystąpienie 109 reakcji systemowych, u 90 pacjentów (2,1%) odnotowano wystąpienie co najmniej 1 reakcji systemowej. Najwięcej reakcji wyśąpiło u pacjentów otrzymujących SCIT (89%, n=97).

Produkt leczniczy ACARIZAX[®] powinien być traktowany jako unikalny, innowacyjny produkt stojący indywidualnie w schemacie terapeutycznym w alergicznym nieżycie nosa/astmy alergicznej wywołanych przez HDM.

Na podstawie dostępnych dowodów naukowych produkt leczniczy ACARIZAX[®] powinien być traktowany jako unikalny, innowacyjny produkt stojący indywidualnie w schemacie terapeutycznym w alergicznym nieżycie nosa/astmy alergicznej wywołanych przez HDM. Ponadto, produkt leczniczy ACARIZAX[®] dostarcza nowego poziomu dowodów w terapii alergii wywołanych przez HDM, które nie były wcześniej obserwowane przy produktach SCIT oraz SLIT. Produkt leczniczy ACARIZAX[®] jest wspierany przez największy program rozwoju, w którym uczestniczy > 2500 pacjentów z Europy (> 6000 pacjentów z całego świata) [77].

10.1. Wyszukiwanie i selekcja

Strategia wyszukiwania, zaprojektowana w celu identyfikacji badań pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne obejmowała obszary znaczeniowe z zakresu analizowanej populacji oraz interwencji. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju interwencji alternatywnej, punktów końcowych i języka publikacji z uwagi na możliwość obniżenia czułości strategii

wyszukiwania. Zastosowano ograniczenia odnośnie rodzaju badań (RCT). Przeprowadzone wyszukiwanie nie zostało jednakże zawężone za pomocą automatycznego filtra; wykorzystano wysokiej czułości szereg zapytań obejmujących słowa kluczowe połączone operatorem OR. Mając na uwadze dane literaturowe, odnośnie niskiej dostępności badań porównujących bezpośrednio produkty SLIT oraz SCIT [53], strategia wyszukiwania została zaprojektowana w sposób umożliwiający jednocześnie identyfikację badań do porównania bezpośredniego jak i pośredniego.

W celu identyfikacji dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego szczegółowej analizie poddano także piśmiennictwo załączone w opracowaniach wtórnych i innych doniesieniach naukowych. Wyszukiwanie przeprowadzone w rejestrach badań klinicznych, umożliwiło identyfikację badań nieopublikowanych oraz wyników badań zakończonych, dla których zamieszczono wyniki w rejestrze.

W ten sposób zaprojektowane i przeprowadzone wyszukiwanie systematyczne badań wtórnych i pierwotnych charakteryzowało się bardzo wysoką czułością i umożliwiło identyfikację wszystkich badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

W celu uzyskania informacji odnośnie profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji, przeprowadzono również wyszukiwanie stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), *European Medicines Agency (EMA)*, *Food and Drug Administration (FDA)*, *WHO Uppsala Monitoring Centre (WHO UMC)*.

10.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2,3], oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1]. Zgodnie z wytycznymi HTA analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, przy jej braku – z nier refundowaną technologią opcjonalną a jeśli nie można jej wskazać – z naturalnym przebiegiem choroby [2], [3].

Oceniana interwencja, Arcarizax® jest wyciągiem alergenowym roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides farinae* i *Dermatophagoides pteronyssinus* wskazanym w podjęzykowej immunoterapii alergenowej u osób dorosłych z alergicznym nieżytem nosa oraz astmą alergiczną ze współtowarzyszącym nieżytem nosa [36].

Mając na uwadze wnioskowane wskazania, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu alergicznego nieżytu i astmy alergicznej oraz obecną praktykę kliniczną, adekwatny komparator dla ocenianej interwencji stanowią inne refundowane preparaty stosowane w immunoterapii alergenowej, zawierające wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego oraz leczenie objawowe.

Obecnie w analizowanym wskazaniu, w Polsce finansowane są dwa preparaty (leczenie podstawowe i podtrzymujące) – Phostal® oraz Novo-Helisen Depot®. Oba produktu lecznicze, stosowane w immunoterapii podskórnej (SCIT), zawierają wyciągi alergenów roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides farinae* i *Dermatophagoides pteronyssinus* (pojedynczo lub jako mieszanka alergenów obu gatunków).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1], komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna praktyka kliniczna). Na podstawie danych dotyczących dostępności szczepionki Phostal[®], której wytwarzanie zostało aktualnie wstrzymane decyzją Francuskiej Agencji Rejestracyjnej, można przypuszczać, iż obecnie (aczkolwiek na rynku mogą pozostawać jeszcze pewne ilości produktu) i w najbliższej przyszłości, immunoterapia alergenowa za pomocą produktu Phostal[®] nie stanowi/nie będzie stanowić aktualnej praktyki klinicznej, z uwagi na ograniczoną dostępność preparatu. Uwzględniając ww. informacje, zdecydowano o priorytyzacji aktywnych komparatorów dla ocenianej interwencji. Komparator główny stanowi produkt Novo-Helisen[®] Depot, natomiast dodatkowy (w sytuacji braku wiarygodnych badań klinicznych dla Novo-Helisen[®] Depot) – Phostal[®].

Pomimo iż, Phostal[®] nie stanowi obecnie aktualnej praktyki klinicznej w przedmiotowym wskazaniu, został uwzględniony w analizie efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji, ze względu na fakt, iż w ramach systematycznego wyszukiwania publikacji nie odnaleziono wiarygodnych badań klinicznych analizujących efektywność kliniczną Novo-Helisen Depot[®]. Niniejsze podejście jest uzasadnione faktem, iż oba produkty lecznicze tzn. Novo-Helisen Depot[®] i Phostal[®] posiadają zbliżone wskazanie, oba są zalecane do stosowania w oparciu o wytyczne postępowania klinicznego, jak również są finansowane ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu.

Mając na uwadze specyfikę problemu zdrowotnego, praktykę kliniczną i standardy postępowania terapeutycznego, wskazania do stosowania leku jego charakterystykę oraz stan finansowania ze środków publicznych w Polsce i dostępność na rynku, jako właściwy komparator do analiz farmakoekonomicznych dla ocenianej interwencji ACARIZAX[®] uznano inne refundowane produkty lecznicze stosowane w immunoterapii alergenowej zawierające wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego – Novo-Helisen Depot[®] (komparator główny), leczenie objawowe (komparator dodatkowy) oraz Phostal[®] (komparator dodatkowy-pomimo iż nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu).

10.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z rozważaną w ramach niniejszej analizy populacją docelową w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które dotyczyły dorosłych (1) z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby oraz (2) pacjentów z astmą alergiczną, wywołaną alergią na kurz domowy, niekontrolowaną za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego.

Populacja chorych uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych jest zbieżna z populacją docelową. Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do badań RCT były jasno sprecyzowane. Do badań włączano pacjentów z AR, utrzymującym się mimo leczenia objawowego (*MERIT*, *P001*) lub AA z współtowarzyszącym AR (*MITRA*, *Mungan 1999*), wywołanymi nadwrażliwością na roztocza kurzu domowego, udokumentowaną za pomocą testów skórnych oraz poziomu swoistych IgE.

Badania kliniczne dla produktu ACARIZAX[®] cechowała wysoka liczebność próby; do badania *P001* włączono ponad 1400 pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. Z badań *MERIT* oraz *P001* nie wykluczano pacjentów z chorobami współtowarzyszącymi o podłożu alergicznym (np. astma, ale również pacjenci z alergią poliwalentną), którzy mogą stanowić populację często spotykaną warunkach rutynowej praktyki klinicznej. Do badania *MITRA*

włączono populację pacjentów ściśle wyselekcjonowaną względem wyjściowego zużycia ICS i kontroli astmy, co może ograniczać wiarygodność zewnętrzną.

Należy podkreślić, iż do badania MERIT włączono wyłącznie dorosłych pacjentów (18-65 lat), podczas gdy do badania P001 zakwalifikowano pacjentów ≥ 12 lat, co może stanowić potencjalne źródło zakłóceń w zakresie uzyskanych wyników. Autorzy badania P001 nie przedstawili informacji dotyczących odsetka pacjentów ≥ 12 lat, którzy uczestniczyli w niniejszym badaniu. Niemniej jednak, średnia wieku wśród pacjentów uczestniczących w obu analizowanych badaniach klinicznych (MERIT i P001) jest zbliżona.

W analizowanych pierwotnych badaniach klinicznych podawano ACARIZAX[®] w dawce zgodnej z zarejestrowaną. Czas trwania leczenia wynosił około 12 miesięcy. Stopień dyscypliny terapeutycznej w badaniach dla leku ACARIZAX[®] był wysoki i sięgał 96% (badanie P001), co wynika z łatwości w stosowaniu produktu leczniczego. W związku z tym, reprezentatywność interwencji można uznać za wysoką.

Skuteczność leczenia produktem ACARIZAX[®] oceniano w oparciu o klinicznie istotne punkty końcowe, zdefiniowane na podstawie aktualnych wytycznych dotyczących badań klinicznych immunoterapii alergenowej [66, 67, 68, 69]. W badaniu MITRA, do którego włączano pacjentów z astmą alergiczną, pierwszorzędkowy punkt końcowy stanowił czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy, których leczenie jest istotnym czynnikiem wpływającym na koszty terapii pacjentów z astmą [70].

Międzynarodowe wytyczne dotyczące immunoterapii alergenowej zalecają 3-letni okres leczenia w celu uzyskania efektu modyfikacji choroby [56, 57]. Badania włączone do analizy oceniały skuteczność leczenia w perspektywie 12 miesięcy, co może mieć wpływ na wnioskowanie dotyczące długotrwałych efektów leczenia AIT. Jednakże, na podstawie podobieństwa efektów immunologicznych leczenia osiąganym preparatem ACARIZAX[®] oraz GRAZAX[®] (alergeny pyłków traw) w pierwszym roku leczenia, można wnioskować o skuteczności leczenia długoterminowego ocenianą interwencją podobną do preparatu GRAZAX[®], którego skuteczność kliniczną udowodniono w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu 3 fazy z okresem obserwacji trwającym 5 lat [55].

Skuteczność kliniczną AIT może być oceniana w warunkach sztucznej komory alergenowej. Włączone do analizy badania kliniczne przeprowadzono w warunkach naturalnej ekspozycji na alergeny roztoczy kurzu domowego, co dodatkowo zwiększa wiarygodność zewnętrzną przeprowadzonej analizy.

Podsumowując powyższe, wydaje się, iż populacja pacjentów włączona do badania, zastosowany w badaniu schemat leczenia oraz wybór ocenianych efektów zdrowotnych pozwalają uznać, że uzyskane wyniki mają bardzo duże odniesienie do populacji docelowej i rutynowej praktyki klinicznej.

10.4. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najwyższej wiarygodności dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu ACARIZAX® vs refundowane SCIT w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa oraz astmą alergiczną z współtowarzyszącym AR, wywołanych roztocza kurzu domowego. W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head-to-head* porównujących ocenianą interwencję z wybranymi w drodze analizy problemu decyzyjnego aktywnymi komparatorami. Zdecydowano, zatem o próbie porównania pośredniego przez wspólną referencję – tj. przez placebo.

Należy podkreślić, iż porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. A zatem, wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wg AOTMiT wszystkie badania uwzględnione w analizie głównej należą do kategorii IIA, co oznacza, że stanowią poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją i reprezentują najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych.

Badania kliniczne dla ramienia ocenianej interwencji charakteryzowały się wysoką wiarygodnością. Omawiane wielośrodkowe próby kliniczne III fazy zostały przeprowadzone zgodnie z najnowszymi standardami dla badań klinicznych w immunoterapii alergenowej, ustalonymi przez międzynarodowe organizacje. W każdym z badań zamieszczono informację dotyczącą metody randomizacji, umożliwiającą ocenę jej poprawności. Zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją. Ww. metodę generowania kodu randomizacji należy uznać za właściwą, gdyż jest metodą zapewniającą całkowitą losowość każdego przydziału i takie same szanse kolejnych pacjentów na dostanie się do jednej z badanych grup. W badaniach *POO1* oraz *MITRA*, dokonano utajnienia reguły alokacji.

W badaniach *MERIT*, *POO1* oraz *MITRA* zastosowano podwójne zaślepienie, co ma szczególne znaczenie w ocenie subiektywnych punktów końcowych (nasilenie objawów choroby, jakość życia). Pacjenci otrzymywali placebo w postaci podjęzykowej, identycznej pod względem wyglądu, smaku i zapachu w stosunku do interwencji aktywnej. Metodyka podwójnie ślepej próby umożliwia uniknięcie efektu placebo oraz ogranicza ryzyko stosowania odmiennych ko-interwencji w obu badanych grupach. W badaniach *MITRA* oraz *MERIT* zaślepienie obejmowało badaczy oceniających wyniki, co pozwala przeciwdziałać błędowi systematycznemu związanemu z oceną punktów końcowych w obu grupach (błąd detekcji).

W badaniach włączonych dla porównania ACARIZAX® vs placebo, szczegółowo opisano przyczyny utraty pacjentów z badania. Odsetki pacjentów, których utracono w grupie ocenianej interwencji i grupie kontrolnej były zbliżone.

Analizowanie wyników w grupach innych niż utworzone wyjściowo przez randomizację oraz brak oceny skutków interwencji u znacznej części pacjentów, którzy rozpoczęli badanie zwiększa ryzyko błędu systematycznego. Analiza wyników nie spełniająca kryteriów ITT może prowadzić do zachwiania równowagi znanych i nieznanymi czynników rokowniczych ustalonych w procesie poprawnie przeprowadzonej randomizacji. W badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo produktu ACARIZAX® (*MERIT*, *MITRA*) zachowano analizę ITT w ocenie pierwszorzędowych punktów końcowych. Brakujące dane zastępowano metodą Rubina (wielokrotna imputacja). Analiza ITT nie została zachowana dla oceny większości pozostałych punktów końcowych (FAS). Odsetki pacjentów nie uwzględnionych w analizie, względem pacjentów poddanych randomizacji nie przekraczały jednak 30% ogółu populacji, a różnice między ramionami terapeutycznymi nie były większe niż 30%, zatem zgodnie z wytycznymi EUnetHTA, można wnioskować, iż wyniki te nie były obarczone błędem systematycznym.

Podsumowując, siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych w oparciu o analizowane w przeglądzie badania dla ramienia ocenianej interwencji jest wysoka.

Włączone po stronie komparatora badanie RCT charakteryzuje się niską wiarygodnością wewnętrzną. W badaniu *Mungan 1999* nie opisano metody randomizacji oraz nie przedstawiono informacji dotyczących utajnienia kodu alokacji, co uniemożliwia ocenę poprawności randomizacji. Badanie zostało opisane jako pojedynczo zaślepienie; nie podano jednak informacji zaślepionych stron badania. Biorąc pod uwagę porównanie uwzględnione w niniejszej analizie (SCIT vs placebo w postaci kropli podjęzykowych), można założyć, iż dla analizowanego porównania badanie miało charakter próby typu *open label*. Brak zaślepienia może istotnie wpływać na ryzyko błędu systematycznego związanego z przeprowadzeniem badania oraz oceną osiągniętych przez pacjentów efektów zdrowotnych. Wszyscy pacjenci ukończyli leczenie, w związku z czym założono analizę wyników w populacji ITT. Badanie *Mungan 1999* cechuje się niższą niż w przypadku badań dla produktu ACARIZAX® jakością. Głównym źródłem ograniczeń jest niewielka liczebność grupy oraz niewystarczający poziom raportowania wyników. Wątpliwości budzi także brak adekwatnej grupy kontrolnej dla immunoterapii podskórnej.

Analiza badań włączonych do porównania pośredniego wskazuje na istnienie pewnej heterogeniczności pomiędzy badaniami dla ramienia ocenianej interwencji a badaniami dla komparatora względem wiarygodności i jakości badań.

10.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Zgodnie z wytycznymi HTA [1] należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności cechuje przeglądy systematyczne (z meta-analizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem populacji, komparatora i punktów końcowych, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przegląd należy uznać za systematyczny, jeśli spełnia 4 spośród 5 poniższych kryteriów (*Cook 1997*) [6]:

- sprecyzowane pytanie kliniczne,
- pełna strategia wyszukiwania,
- predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych,
- *critical appraisal* tj. krytyczna analiza włączonych badań,
- prawidłowa jakościowa i/lub ilościowa synteza wyników włączonych do opracowania badań klinicznych.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano bazy MEDLINE przez PubMed, EMBASE, *Cochrane Library* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*) i CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*).

Włączeniu do analizy podlegały aktualne przeglądy systematyczne opublikowane w postaci pełnych tekstów. Mając na uwadze datę rejestracji produktu ACARIZAX® (rok 2015 w Europie) oraz publikacji badań III fazy (2016 rok), a w związku z tym niskie prawdopodobieństwo zidentyfikowania przeglądów systematycznych oceniających analizowaną interwencję, uwzględniono szersze podejście w porównaniu dla komparatora głównego (immunoterapii podskórnej) tj. rozszerzono kryteria włączenia do prac oceniających immunoterapię podjęzykową w porównaniu z podskórną w leczeniu alergicznego nieżytu nosa/astmy alergicznej.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje spełniające wyżej wskazane kryteria:

- *Calderon 2013* [50],
- *Chelladurai 2013* [51],
- *Lin 2013* [52].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe omówienie uwzględnionych przeglądów systematycznych.

Tabela 64. Zestawienie zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.

Przeгляд	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Colderon 2013 [50]	<p>Cel: Ocena dostępnych na rynku preparatów immunoterapii podjęzykowej i podskórnym stosowanych u pacjentów z AA/AR.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny bez metaanalizy.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 1965-2013.</p> <p>Przeszukiwane bazy: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library.</p> <p>Zidentyfikowane badania włączone do przeglądu: Mungam 1999.</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: niska jakość (4 punkty)</p>	<p>Populacja: pacjenci z AR/AA wywołanymi roztoczymi kurzu domowego.</p> <p>Interwencja: preparaty SCIT i SLIT zawierające alergeny roztoczy kurzu domowego aktualnie dostępne na rynku.</p> <p>Komparator: placebo.</p> <p>Punkty końcowe: skuteczność kliniczna (np. nasilenie objawów, FEV1).</p> <p>Typ badania: RCT, podwójnie zaslepienie, porównujące wybrane interwencje z placebo.</p> <p>Status publikacji: badania opublikowane w języku angielskim.</p> <p>Kryteria wykluczenia: (1) badania oceniające jedynie bezpieczeństwo, (2) nie zawierające danych klinicznych, (3) formuły niedostępne na rynku lub nigdy nie wprowadzone na rynek, preparaty nieocyszczane, (4) jednoczesne podawanie wielu alergenów (np. roztoczy kurzu domowego i pyłków traw) lub stosowanie innego aktywnego leczenia, (5) prace opublikowane w językach innych niż angielski.</p>	<p>Wyniki: Przegląd Calderon 2013 obejmował zestawienie badań porównujących SLIT i SCIT z placebo. W zestawieniu uwzględniono 44 badania (SCIT AA: 19 RCTs, SLIT AA: 14 RCTs, SCIT AR: 7 RCTs, SLIT AR: 15 RCTs). W przypadku badań SLIT: większość dotyczyła postaci SLIT-kropli. Nie uwzględniono badań dla nowo zarejestrowanego produktu w postaci SLIT-tabletek ACARIZAX®.</p> <p>Stwierdzono istotną heterogeniczność badań: metaanaliza danych prawdopodobnie nie doprowadziłaby do oszacowania prawdziwego efektu interwencji. Statystycznie istotne zmniejszenie nasilenia objawów choroby w grupie aktywnej względem placebo obserwowano zarówno w badaniach dla immunoterapii podjęzykowej jak i podskórnej.</p> <p>Potencjalne źródła heterogeniczności oraz obszary dalszego rozwoju badań oceniających AIT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metodologia badań – wielośrodkowe, wysokiej wiarygodności badania, przeprowadzone na dużych liczebnie populacjach są nieliczne, • definiowanie początkowego nasilenia objawów choroby, • schemat leczenia – dawka alergenu, czas trwania leczenia, • ocena punktów końcowych – stosowanie w badaniach klinicznych jednolitych, zwalidowanych narzędzi do oceny skuteczności (np. nasilenia objawów AR/AA), • ocena poziomu ekspozycji na alergen, • jakość raportowania wyników – szczególnie niska jakość raportowania dotyczy badań przeprowadzanych na niewielkich liczebnie populacjach.
			<p>Wnioski: Zarówno SLIT jak i SCIT wykazują skuteczność w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów HDM AR/AA względem placebo. Autorzy podkreślają konieczność przeprowadzenia wysokiej jakości, poprawnych metodologicznie badań oceniających skuteczność immunoterapii alergenowej w długim okresie obserwacji z użyciem zwalidowanych skal.</p>

Przebieg	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Chellodurai 2013 [51]	<p>Cel: Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa SLIT vs SCIT na podstawie badań head to head w populacji pacjentów z ARC z/bez AA.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny bez metaanalizy.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 2012 roku.</p> <p>Przeszukiwane bazy: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, LILACS.</p> <p>Zidentyfikowane badania włączone do przeglądu: Mungam 1999.</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: umiarkowana jakość (7 punktów)</p>	<p>Populacja: pacjenci z ARC z/bez AA z udokumentowaną nadwrażliwością na alergeny wziewne.</p> <p>Interwencja: preparaty SCIT i SLIT stosowane samodzielnie lub z leczeniem objawowym/unikanem alergenu.</p> <p>Komparator: SLIT, SCIT.</p> <p>Punkty końcowe: nasilenie objawów, zużycie leków, testy prowokacyjne, jakość życia, stosowanie się do zaleceń dyscypliny terapeutycznej, wygoda stosowania, efekty długoterminowe, efekty niepożądane leczenia.</p> <p>Typ badania: RCT, bezpośrednio porównujące SLIT i SCIT.</p> <p>Status publikacji: badania opublikowane w języku angielskim.</p> <p>Kryteria wykluczenia: (1) brak wskazanej dawki alergenu, (2) immunoterapia drogą doustną, stosowana bez przedłużonego kontaktu z błoną śluzową.</p>	<p>Wyniki: Przegląd Chellodurai 2013 obejmował zestawienie badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo SLIT i SCIT. W zestawieniu uwzględniono 8 badań, w tym 6 badań w których oceniano ekstrakty alergenowe roztoczy kurzu domowego. Do dwóch badań włączano pacjentów wyłącznie z alergicznym nieżytem nosa. Zdecydowana większość badań została przeprowadzona na niewielkich liczebnie populacjach pacjentów (kilkunastu pacjentów w grupie) i charakteryzowała się umiarkowanym ryzykiem błędów systematycznego. Skuteczność kliniczną we włączonych badaniach oceniano za pomocą odmiennych, niezwalidowanych skal. W ocenie nasilenia objawów astmy, w 3 badaniach w grupie SCIT odnotowano wyższą skuteczność immunoterapii podskórnej w ograniczeniu nasilenia objawów, podczas gdy 1 badanie wskazywało na wyższą skuteczność immunoterapii podjęzykowej w zakresie ww. punktu końcowego. Spośród badań oceniających nasilenie objawów nieżytu nosa, 4 wskazywały na skuteczność SCIT, w jednym badaniu skuteczność obu interwencji była porównywalna. Zużycie leków oceniano w 4 badaniach; w dwóch badaniach zaobserwowano wyższą skuteczność SLIT. Bezpieczeństwo oceniano we wszystkich 6 badaniach włączonych do analizy, aczkolwiek rozbieżności w jakości raportowania ulemożliwiają ocenę ilościową. Nie raportowano zgonów; wystąpił jeden przypadek reakcji anafilaktycznej w zastosowaniu SLIT.</p> <p>Wnioski: Przeprowadzony przegląd charakteryzował się wieloma ograniczeniami, wynikającymi m.in. z niskiej wiarygodności włączonych badań, wysokiej heterogeniczności badań w ocenie punktów końcowych, wybranym schemacie leczenia, dawce alergenu, braku możliwości przeprowadzenia statystycznej agregacji wyników, błędów publikacji. Autorzy wskazują na potrzebę przeprowadzenia wysokiej jakości badań, umościwiających wiarygodną ocenę skuteczności SLIT vs SCIT.</p>
Lin 2013 [52]	<p>Cel: Ocena porównawcza skuteczności oraz bezpieczeństwa SLIT/SCIT w populacji pacjentów z ARC z/bez AA.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny bez metaanalizy.</p>	<p>Populacja: pacjenci z ARC z/bez AA z nadwrażliwością na alergeny wziewne.</p> <p>Interwencja: preparaty SCIT i SLIT stosowane samodzielnie lub z leczeniem objawowym.</p> <p>Komparator: SLIT, SCIT, placebo, farmakoterapia, unikanie alergenu, leczenie objawowe.</p>	<p>Wyniki: Przegląd Lin 2013 obejmował zestawienie badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo SLIT i SCIT. Do analizy włączono 74 badania oceniające SCIT, 60 badań oceniających SLIT, 8 badań bezpośrednio porównujących SLIT vs SCIT. Dowody wysokiej wiarygodności wskazują na skuteczność SLIT w zmniejszeniu nasilenia objawów astmy, umiarkowane – alergiczne nieżyty nosa, zapalenia spojówek, zużycia leków oraz poprawie jakości życia. Immunoterapia podskórna charakteryzuje się podobną skutecznością. Reakcje</p>

Przebieg	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 2012 roku.</p> <p>Przeszukiwane bazy: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, LILACS, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, ClinicalTrials.gov, strona internetowa FDA.</p> <p>Zidentyfikowane badania włączone do przeglądu: <i>Mungan 1999.</i></p> <p>Ocena w skali AMSTAR: wysoka jakość (10 punktów)</p>	<p>Punkty końcowe: nasilenie objawów, życie leków, łączna ocena nasilenia objawów i żużycia leków, jakość życia, bezpieczeństwo, testy prowokacyjne, ocena funkcji płuc, stosowanie się do zaleceń dyscypliny terapeutycznej, wygoda stosowania, efekty długoterminowe.</p> <p>Typ badania: RCT.</p> <p>Status publikacji: badania opublikowane w języku angielskim.</p> <p>Kryteria wykluczenia: (1) brak sprecyzowanej dawki alergenu, (2) obecnie niedostępne na rynku SLIT, (3) immunoterapia drogą doustną, stosowana bez przedłużonego kontaktu z błoną śluzową.</p>	<p>miejscowe podczas stosowania SLIT i SCIT występują ze zbliżoną częstością; nie odnotowano przypadków reakcji anafilaktycznych w przypadku SLIT, występowały pojedyncze przypadki anafilaksji u pacjentów stosujących SCIT.</p> <p>Wnioski. Dowody umiarkowanej/wysokiej jakości wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii alergicznej, zarówno w postaci podskórnej, jak i podjęzykowej w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i/lub astmą. Dowody wyższej jakości wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo AIT u dorosłych, w porównaniu do populacji pediatrycznej. Obie drogi podania alergenów cechują się porównywalną skutecznością, brak dowodów klinicznych potwierdzających wyższą skuteczność jednej drogi podania nad drugą.</p>	

Wyniki przedstawionych przeglądów systematycznych są zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej. W badaniach RCT dla immunoterapii alergenowej, napotyka się wiele problematycznych kwestii, uniemożliwiających dokonanie wiarygodnych porównań bezpośrednich (podwójne zaślepienie) i pośrednich. Rozbieżności w jakości raportowania często uniemożliwiają ocenę ilościową [51]. Stwierdza się istotną heterogeniczność badań, wynikającą z różnorodnej metodologii, oceny punktu końcowych oraz niskiego poziomu raportowania wyników, zwłaszcza w przypadku badań przeprowadzanych na niewielkich liczebnie populacjach. Zarówno w badaniach dla immunoterapii podjęzykowej jak i podskórnej obserwuje się istotne zmniejszenie nasilenia objawów choroby w grupie aktywnej względem placebo [50]. Dowody kliniczne wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii alergenowej, zarówno w postaci podskórnej, jak i podjęzykowej w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i/lub astmą. Brak jest dowodów klinicznych potwierdzających wyższość jednej drogi podania nad drugą [52]. Należy mieć jednak na uwadze, że w przeglądzie systematycznym *Calderon 2013*, większość włączonych badań po stronie SLIT, zarówno w przypadku AA, jak i w AR dotyczyło postaci SLIT-kropli. W przeglądzie nie uwzględniono badań dla nowo zarejestrowanego produktu w postaci SLIT-tabletek ACARIZAX®.

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 65. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (badania wtórne).

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH DESCRIPTOR Rhinitis, Allergic EXPLODE ALL TREES	118
2.	((allergic rhinitis)) OR ((allergic asthma)) OR ((respiratory allergy))	182
3.	((respiratory allergy)) OR ((house dust allergy)) OR (dust allergy) OR (mite allergy) OR (dust hypersensitivity) OR (mite hypersensitivity)	12
4.	MeSH DESCRIPTOR Asthma EXPLODE ALL TREES	670
5.	MeSH DESCRIPTOR Hypersensitivity EXPLODE ALL TREES	1049
6.	(allergy) OR (atopy) OR (hypersensitivity)	676
7.	(asthma) OR ((bronchial asthma)) OR (asthmas)	1203
8.	#4 OR #7	1203
9.	#5 OR #6	1403
10.	#8 AND #9	738
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #10	860
12.	MeSH DESCRIPTOR Desensitization, Immunologic EXPLODE ALL TREES	64
13.	(desensiti*) OR (hypersensiti*)	387
14.	MeSH DESCRIPTOR Sublingual Immunotherapy EXPLODE ALL TREES	7
15.	((sublingual immunotherapy)) OR ((subcutaneous immunotherapy))	50
16.	(slit) OR (scit)	27
17.	((allergen immunotherapy))	16
18.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	425
19.	MeSH DESCRIPTOR Dermatophagoides farinae EXPLODE ALL TREES	0
20.	#11 AND #18	111

Data wyszukiwania: 06.10.2016r.

Tabela 66. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne i wtórne).

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search "Rhinitis, Allergic"[Mesh]	18897
2.	Search ("allergic rhinitis" OR "rhinitis, allergic" OR "allergic rhinopathy" OR "eosinophilic rhinitis" OR "eosinophile rhinitis" OR "eosinophilous rhinitis" OR "rhinitis allergica" OR "rhinitis eosinophila" OR "rhinoconjunctivitis" OR "allergic rhinitides")	25293
3.	Search ("house dust allergy" OR "dust allergy" OR "mite allergy" OR "dust hypersensitivity" OR "mite hypersensitivity")	687
4.	Search ("respiratory allergy" OR "allergy, respiratory")	1498
5.	Search ("allergic asthma" OR "atopic asthma")	6935
6.	Search ("allergy asthma" OR "asthma, allergic" OR "allergic, asthma" OR "asthma, atopic" OR "asthma, allergy")	32478
7.	Search (((((((("allergy asthma" OR "asthma, allergic" OR "allergic, asthma" OR "asthma, atopic" OR "asthma, allergy"))) OR (("allergic asthma" OR "atopic asthma"))) OR (("respiratory allergy" OR "allergy, respiratory"))) OR (("house dust allergy" OR "dust allergy" OR "mite allergy" OR "dust hypersensitivity" OR "mite hypersensitivity"))) OR (("allergic rhinitis" OR "rhinitis, allergic" OR "allergic rhinopathy" OR "eosinophilic rhinitis" OR "eosinophile rhinitis" OR "eosinophilous rhinitis" OR "rhinitis allergica" OR "rhinitis eosinophila" OR "rhinoconjunctivitis" OR "allergic rhinitides"))) OR "Rhinitis, Allergic"[Mesh]	48912
8.	Search "Asthma"[Mesh]	113530
9.	Search ("asthma" OR "bronchial asthma" OR "asthma, bronchiale" OR "bronchial, asthma" OR "asthma pulmonale" OR "asthmas")	160090
10.	Search "Hypersensitivity"[Mesh]	305320
11.	Search (hypersensitivity OR allergy OR atopy OR atopic OR allergic)	448787
12.	Search ("Asthma"[Mesh]) OR (("asthma" OR "bronchial asthma" OR "asthma, bronchiale" OR "bronchial, asthma" OR "asthma pulmonale" OR "asthmas"))	160335
13.	Search ("Hypersensitivity"[Mesh]) OR ((hypersensitivity OR allergy OR atopy OR atopic OR allergic))	448787
14.	Search (((("Hypersensitivity"[Mesh]) OR ((hypersensitivity OR allergy OR atopy OR atopic OR allergic)))) AND (("Asthma"[Mesh]) OR (("asthma" OR "bronchial asthma" OR "asthma, bronchiale" OR "bronchial, asthma" OR "asthma pulmonale" OR "asthmas"))))	138204

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
15.	Search (((("Hypersensitivity"[Mesh]) OR ((hypersensitivity OR allergy OR atopy OR atopic OR allergic)))) AND (("Asthma"[Mesh]) OR (("asthma" OR "bronchial asthma" OR "asthma, bronchiale" OR "bronchial, asthma" OR "asthma pulmonale" OR "asthmas")))) OR (((((((("allergy asthma" OR "asthma, allergic" OR "allergic, asthma" OR "asthma, atopic" OR "asthma, allergy")) OR ((("allergic asthma" OR "atopic asthma")) OR ((("respiratory allergy" OR "allergy, respiratory")) OR ((("house dust allergy" OR "dust allergy" OR "mite allergy" OR "dust hypersensitivity" OR "mite hypersensitivity")) OR ((("allergic rhinitis" OR "rhinitis, allergic" OR "allergic rhinopathy" OR "eosinophilic rhinitis" OR "eosinophile rhinitis" OR "eosinophilous rhinitis" OR "rhinitis allergica" OR "rhinitis eosinophila" OR "rhinoconjunctivitis" OR "allergic rhinitides")) OR "Rhinitis, Allergic"[Mesh]))	153029
16.	Search (("Immunotherapy"[Mesh] OR "Desensitization, Immunologic"[Mesh]) OR "Allergens"[Mesh]) OR "Sublingual Immunotherapy"[Mesh]	265878
17.	Search ("immunotherapy" OR desensiti* OR hyposensiti* OR "immune therapy" OR "immunological therapy" OR extract OR allergen OR "allergen immunotherapy" OR "sublingual immunotherapy" OR "subcutaneous immunotherapy" OR SLIT OR SCIT)	326469
18.	Search (((("immunotherapy" OR desensiti* OR hyposensiti* OR "immune therapy" OR "immunological therapy" OR extract OR allergen OR "allergen immunotherapy" OR "sublingual immunotherapy" OR "subcutaneous immunotherapy" OR SLIT OR SCIT)) OR (((("Immunotherapy"[Mesh] OR "Desensitization, Immunologic"[Mesh]) OR "Allergens"[Mesh]) OR "Sublingual Immunotherapy"[Mesh]))	504971
19.	Search ("Pyroglyphidae"[Mesh] OR "Dermatophagoides pteronyssinus"[Mesh] OR "Dermatophagoides farinae"[Mesh] OR "Antigens, Dermatophagoides"[Mesh]) OR "Novo-Helisen Depot" [Supplementary Concept]	4075
20.	Search (pteronyssinus OR farinae OR "domestic dust" OR "house dust" OR "european house dust mite" OR "american house dust mite" OR "dermatophagoides pteronyssina" OR mite)	23939
21.	Search (ACARIZAX OR phostal OR novohelisen OR "novo helisen" OR depot OR sqhdm OR "sq-hdm" OR "novohelisen depot" OR allergopharma OR stallergenes OR "alum adsorbed" OR "alum absorbed" OR "phosphate adsorbed" OR "phosphate absorbed")	10663
22.	Search (Search ((("Pyroglyphidae" OR "Dermatophagoides pteronyssinus" OR Dermatophagoides OR "Dermatophagoides farinae" OR "Antigens, Dermatophagoides" OR "Novo-Helisen Depot"))	46
23.	Search (((((((("Pyroglyphidae"[Mesh] OR "Dermatophagoides pteronyssinus"[Mesh] OR "Dermatophagoides farinae"[Mesh] OR "Antigens, Dermatophagoides"[Mesh]) OR "Novo-Helisen Depot"	34640

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	<p>[Supplementary Concept]) OR ((pteronysinus OR farinae OR "domestic dust" OR "house dust" OR "european house dust mite" OR "american house dust mite" OR "dermatophagoides pteronyssina" OR mite)) OR ((ACARIZAX OR phostal OR novohelisen OR "novo helisen" OR depot OR sqhdm OR "sq-hdm" OR "novohelisen depot" OR allergopharma OR stallergenes OR "alum adsorbed" OR "alum absorbed" OR "phosphate adsorbed" OR "phosphate absorbed")) OR ((Search (("Pyroglyphidae" OR "Dermatophagoides pteronyssinus" OR Dermatophagoides OR "Dermatophagoides farinae" OR "Antigens, Dermatophagoides" OR "Novo-Helisen Depot")))</p>	
24.	<p>Search (((((((("Hypersensitivity"[Mesh]) OR ((hypersensitivity OR allergy OR atopy OR atopical OR allergic)))) AND (("Asthma"[Mesh]) OR (("asthma" OR "bronchial asthma" OR "asthma, bronchiale" OR "bronchial, asthma" OR "asthma pulmonale" OR "asthmas"))))) OR (((((((("allergy asthma" OR "asthma, allergic" OR "allergic, asthma" OR "asthma, atopical" OR "asthma, allergy")) OR ((("allergic asthma" OR "atopic asthma")) OR ((("respiratory allergy" OR "allergy, respiratory")) OR ((("house dust allergy" OR "dust allergy" OR "mite allergy" OR "dust hypersensitivity" OR "mite hypersensitivity")) OR ((("allergic rhinitis" OR "rhinitis, allergic" OR "allergic rhinopathy" OR "eosinophilic rhinitis" OR "eosinophile rhinitis" OR "eosinophilous rhinitis" OR "rhinitis allergica" OR "rhinitis eosinophila" OR "rhinoconjunctivitis" OR "allergic rhinitides")) OR "Rhinitis, Allergic"[Mesh]))) AND (((("immunotherapy" OR desensitl* OR hyposensitl* OR "Immune therapy" OR "immunological therapy" OR extract OR allergen OR "allergen immunotherapy" OR "sublingual immunotherapy" OR "subcutaneous immunotherapy" OR SLIT OR SCIT))) OR (((("Immunotherapy"[Mesh]) OR "Desensitization, Immunologic"[Mesh]) OR "Allergens"[Mesh]) OR "Sublingual Immunotherapy"[Mesh]))) AND (((((((("Pyroglyphidae"[Mesh]) OR "Dermatophagoides pteronyssinus"[Mesh]) OR "Dermatophagoides farinae"[Mesh]) OR "Antigens, Dermatophagoides"[Mesh]) OR "Novo-Helisen Depot" [Supplementary Concept]) OR ((pteronysinus OR farinae OR "domestic dust" OR "house dust" OR "european house dust mite" OR "american house dust mite" OR "dermatophagoides pteronyssina" OR mite)) OR ((ACARIZAX OR phostal OR novohelisen OR "novo helisen" OR depot OR sqhdm OR "sq-hdm" OR "novohelisen depot" OR allergopharma OR stallergenes OR "alum adsorbed" OR "alum absorbed" OR "phosphate adsorbed" OR "phosphate absorbed")) OR ((Search (("Pyroglyphidae" OR "Dermatophagoides pteronyssinus" OR Dermatophagoides OR "Dermatophagoides farinae" OR "Antigens, Dermatophagoides" OR "Novo-Helisen Depot"))))</p>	6146
25.	<p>Search ("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]</p>	4257883
26.	<p>Search (((((((("Hypersensitivity"[Mesh]) OR ((hypersensitivity OR allergy OR atopy OR atopical OR allergic)))) AND (("Asthma"[Mesh]) OR (("asthma" OR "bronchial asthma" OR "asthma, bronchiale" OR "bronchial, asthma" OR "asthma pulmonale" OR "asthmas"))))) OR (((((((("allergy asthma" OR "asthma, allergic" OR "allergic, asthma" OR</p>	5668

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	<p>"asthma, atopic" OR "asthma, allergy")) OR (("allergic asthma" OR "atopic asthma")) OR (("respiratory allergy" OR "allergy, respiratory")) OR (("house dust allergy" OR "dust allergy" OR "mite allergy" OR "dust hypersensitivity" OR "mite hypersensitivity")) OR (("allergic rhinitis" OR "rhinitis, allergic" OR "allergic rhinopathy" OR "eosinophilic rhinitis" OR "eosinophile rhinitis" OR "eosinophilous rhinitis" OR "rhinitis allergica" OR "rhinitis eosinophila" OR "rhinoconjunctivitis" OR "allergic rhinitides")) OR "Rhinitis, Allergic"[Mesh])) AND (((("immunotherapy" OR desensiti* OR hyposensiti* OR "immune therapy" OR "immunological therapy" OR extract OR allergen OR "allergen immunotherapy" OR "sublingual immunotherapy" OR "subcutaneous immunotherapy" OR SLIT OR SCIT)) OR (("Immunotherapy"[Mesh] OR "Desensitization, Immunologic"[Mesh] OR "Allergens"[Mesh] OR "Sublingual Immunotherapy"[Mesh])) AND (((("Pyroglyphidae"[Mesh] OR "Dermatophagoides pteronyssinus"[Mesh] OR "Dermatophagoides farinae"[Mesh] OR "Antigens, Dermatophagoides"[Mesh] OR "Novo-Helisen Depot" [Supplementary Concept])) OR ((pteronyssinus OR farinae OR "domestic dust" OR "house dust" OR "european house dust mite" OR "american house dust mite" OR "dermatophagoides pteronyssina" OR mite))) OR ((ACARIZAX OR phostal OR novohelisen OR "novo helisen" OR depot OR sqhdm OR "sq-hdm" OR "novohelisen depot" OR allergopharma OR stallergenes OR "alum adsorbed" OR "alum absorbed" OR "phosphate adsorbed" OR "phosphate absorbed")) OR ((Search ("Pyroglyphidae" OR "Dermatophagoides pteronyssinus" OR Dermatophagoides OR "Dermatophagoides farinae" OR "Antigens, Dermatophagoides" OR "Novo-Helisen Depot")))) NOT ("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh])</p>	
27.	Search random*	1067701
28.	Search (("double blind") OR "single blind") OR "randomized controlled trial"	495060
29.	Search (("Random Allocation"[Mesh]) OR "Single-Blind Method"[Mesh]) OR "Double-Blind Method"[Mesh]	235126
30.	Search randomized controlled trial[Publication Type]	420289
31.	Search (((random*) OR (((("double blind") OR "single blind") OR "randomized controlled trial")) OR (((("Random Allocation"[Mesh]) OR "Single-Blind Method"[Mesh]) OR "Double-Blind Method"[Mesh])) OR randomized controlled trial[Publication Type])	1104441
32.	Search ((((((random*) OR (((("double blind") OR "single blind") OR "randomized controlled trial")) OR (((("Random Allocation"[Mesh]) OR "Single-Blind Method"[Mesh]) OR "Double-Blind Method"[Mesh])) OR randomized controlled trial[Publication Type])) AND (((((((("Hypersensitivity"[Mesh]) OR ((hypersensitivity OR allergy OR atopy OR atopic OR allergic)))) AND (("Asthma"[Mesh]) OR (("asthma" OR "bronchial asthma" OR "asthma, bronchiale" OR "bronchial,	860

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	<p>asthma" OR "asthma pulmonale" OR "asthmas")))) OR (((((((("allergy asthma" OR "asthma, allergic" OR "allergic, asthma" OR "asthma, atopic" OR "asthma, allergy")) OR (("allergic asthma" OR "atopic asthma")) OR (("respiratory allergy" OR "allergy, respiratory")) OR (("house dust allergy" OR "dust allergy" OR "mite allergy" OR "dust hypersensitivity" OR "mite hypersensitivity")) OR (("allergic rhinitis" OR "rhinitis, allergic" OR "allergic rhinopathy" OR "eosinophilic rhinitis" OR "eosinophile rhinitis" OR "eosinophilous rhinitis" OR "rhinitis allergica" OR "rhinitis eosinophila" OR "rhinoconjunctivitis" OR "allergic rhinitides")) OR "Rhinitis, Allergic"[Mesh])))) AND (((("immunotherapy" OR desensiti* OR hyposensiti* OR "immune therapy" OR "immunological therapy" OR extract OR allergen OR "allergen immunotherapy" OR "sublingual immunotherapy" OR "subcutaneous immunotherapy" OR SLIT OR SCIT)) OR (((("Immunotherapy"[Mesh] OR "Desensitization, Immunologic"[Mesh]) OR "Allergens"[Mesh]) OR "Sublingual Immunotherapy"[Mesh])))) AND (((((((("Pyroglyphidae"[Mesh] OR "Dermatophagoides pteronyssinus"[Mesh] OR "Dermatophagoides farinae"[Mesh] OR "Antigens, Dermatophagoides"[Mesh]) OR "Novo-Helisen Depot" [Supplementary Concept])) OR ((pteronyssinus OR farinae OR "domestic dust" OR "house dust" OR "european house dust mite" OR "american house dust mite" OR "dermatophagoides pteronyssina" OR mite))) OR ((ACARIZAX OR phostal OR novohelisen OR "novo helisen" OR depot OR sqhdm OR "sq-hdm" OR "novohelisen depot" OR allergopharma OR stallergenes OR "alum adsorbed" OR "alum absorbed" OR "phosphate adsorbed" OR "phosphate absorbed")))) OR ((Search ((("Pyroglyphidae" OR "Dermatophagoides pteronyssinus" OR Dermatophagoides OR "Dermatophagoides farinae" OR "Antigens, Dermatophagoides" OR "Novo-Helisen Depot")))) NOT (("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]))</p>	
33.	<p>Search (((((((("Hypersensitivity"[Mesh]) OR ((hypersensitivity OR allergy OR atopy OR atopic OR allergic)))) AND (("Asthma"[Mesh]) OR (("asthma" OR "bronchial asthma" OR "asthma, bronchiale" OR "bronchial, asthma" OR "asthma pulmonale" OR "asthmas")))) OR (((((((("allergy asthma" OR "asthma, allergic" OR "allergic, asthma" OR "asthma, atopic" OR "asthma, allergy")) OR (("allergic asthma" OR "atopic asthma")) OR (("respiratory allergy" OR "allergy, respiratory")) OR (("house dust allergy" OR "dust allergy" OR "mite allergy" OR "dust hypersensitivity" OR "mite hypersensitivity")) OR (("allergic rhinitis" OR "rhinitis, allergic" OR "allergic rhinopathy" OR "eosinophilic rhinitis" OR "eosinophile rhinitis" OR "eosinophilous rhinitis" OR "rhinitis allergica" OR "rhinitis eosinophila" OR "rhinoconjunctivitis" OR "allergic rhinitides")) OR "Rhinitis, Allergic"[Mesh])))) AND (((("immunotherapy" OR desensiti* OR hyposensiti* OR "immune therapy" OR "immunological therapy" OR extract OR allergen OR "allergen immunotherapy" OR "sublingual immunotherapy" OR "subcutaneous immunotherapy" OR SLIT OR SCIT)) OR (((("Immunotherapy"[Mesh] OR "Desensitization, Immunologic"[Mesh]) OR "Allergens"[Mesh]) OR "Sublingual Immunotherapy"[Mesh])))) AND (((((((("Pyroglyphidae"[Mesh] OR "Dermatophagoides</p>	86

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	<p>pteronyssinus"[Mesh] OR "Dermatophagoides farinae"[Mesh] OR "Antigens, Dermatophagoides"[Mesh]) OR "Novo-Helisen Depot" [Supplementary Concept])) OR ((pteronyssinus OR farinae OR "domestic dust" OR "house dust" OR "european house dust mite" OR "american house dust mite" OR "dermatophagoides pteronyssina" OR mite))) OR ((ACARIZAX OR phostal OR novohelisen OR "novo helisen" OR depot OR sqhdm OR "sq-hdm" OR "novohelisen depot" OR allergopharma OR stallergenes OR "alum adsorbed" OR "alum absorbed" OR "phosphate adsorbed" OR "phosphate absorbed")) OR ((Search ((("Pyroglyphidae" OR "Dermatophagoides pteronyssinus" OR Dermatophagoides OR "Dermatophagoides farinae" OR "Antigens, Dermatophagoides" OR "Novo-Helisen Depot"))))) NOT (("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]) Filters: Systematic Reviews</p>	

Data wyszukiwania: 06.10.2016r.

Tabela 67. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* (badania pierwotne i wtórne).

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees	2627
	"allergic rhinitis" or "rhinitis, allergic" or "allergic rhinopathy" or "eosinophilic rhinitis" or "eosinophile rhinitis" or "eosinophilous rhinitis" or "rhinitis allergica" or "rhinitis eosinophila" or "rhinoconjunctivitis" or "allergic rhinitides"	6430
	"house dust allergy" or "dust allergy" or "mite allergy" or "dust hypersensitivity" or "mite hypersensitivity"	194
	"respiratory allergy" or "allergy, respiratory"	141
	"allergic asthma" or "atopic asthma"	1363
	"allergy asthma" or "asthma, allergic" or "allergic, asthma" or "asthma, atopic" or "asthma, allergy"	3914
	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	9581
	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	9880
	"asthma" or "bronchial asthma" or "asthma, bronchiale" or "bronchial, asthma" or "asthma pulmonale" or "asthmas"	26372
	#8 or #9	26377
	MeSH descriptor: [Hypersensitivity] explode all trees	16630
	hypersensitivity or allergy or atopy or atopic or allergic	27942
	#11 or #12	35066

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	#13 and #10	15808
	#14 or #7	20052
	MeSH descriptor: [Immunotherapy] explode all trees	7633
	MeSH descriptor: [Desensitization, Immunologic] explode all trees	841
	desensiti*	2786
	hyposensiti*	252
	MeSH descriptor: [Allergens] explode all trees	1650
	MeSH descriptor: [Sublingual Immunotherapy] explode all trees	33
	MeSH descriptor: [Antigens, Dermatophagoides] explode all trees	250
	immunotherapy or "immune therapy" or "immunological therapy" or extract or allergen or "allergen immunotherapy" or "sublingual immunotherapy" or "subcutaneous immunotherapy" or SLIT or SCIT	20834
	#16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23	2846
	MeSH descriptor: [Pyroglyphidae] explode all trees	200
	MeSH descriptor: [Dermatophagoides farinae] explode all trees	30
	MeSH descriptor: [Dermatophagoides pteronyssinus] explode all trees	56
	MeSH descriptor: [Antigens, Dermatophagoides] explode all trees	250
	pteronysinus or farinae or "domestic dust" or "house dust" or "european house dust mite" or "american house dust mite" or "dermatophagoides pteronyssina" or mite	1656
	Pyroglyphidae or "Dermatophagoides pteronyssinus" or Dermatophagoides or "Dermatophagoides farinae" or "Antigens, Dermatophagoides"	750
	ACARIZAX or phostal or novohelisen or "novo helisen" or depot or sqhdm or "sq-hdm" or "novohelisen depot" or allergopharma or stallergenes or "alum adsorbed" or "alum absorbed" or "phosphate adsorbed" or "phosphate absorbed" or "novohelisen"	1769
	#25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #31	3373
	#32 and #24 and #15	1159

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	MeSH descriptor: [Random Allocation] explode all trees	20556
	MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trial] explode all trees	158
	MeSH descriptor: [Single-Blind Method] explode all trees	15304
	MeSH descriptor: [Double-Blind Method] explode all trees	116855
	random*	664371
	"double blind" or "single blind" or "randomized controlled trial"	563966
	"randomized controlled trial":pt (Word variations have been searched)	404342
	#34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40	696538
	#33 and #41	939
	#42 in Trials	787
	#33 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	158

Data wyszukiwania: 06.10.2016r.

Tabela 68. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (badania pierwotne i wtórne).

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'allergic rhinitis'/exp OR 'allergic rhinitis'	42380
2.	"rhinitis, allergic" OR "allergic rhinopathy" OR "eosinophilic rhinitis" OR "eosinophile rhinitis" OR "eosinophilous rhinitis" OR "rhinitis allergica" OR "rhinitis eosinophila" OR "rhinoconjunctivitis" OR "allergic rhinitides"	5326
3.	"house dust allergy"/exp OR "house dust allergy" OR "dust allergy" OR "mite allergy" OR "dust hypersensitivity" OR "mite hypersensitivity"	2678
4.	'respiratory allergy' OR 'allergy, respiratory'	2608
5.	"allergic asthma"/exp OR "allergic asthma"	27888
6.	"atopic asthma"/exp OR "atopic asthma"	26013
7.	"allergy asthma" OR "asthma, allergic" OR "allergic, asthma" OR "asthma, atopic" OR "asthma, allergy"	48722

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	88336
9.	'asthma'/exp OR 'asthma'	263170
10.	"bronchial asthma" OR "asthma, bronchiale" OR "bronchial, asthma" OR "asthma pulmonale" OR "asthmas"	25137
11.	'allergy'/exp OR 'allergy'	300935
12.	'atopy'/exp OR 'atopy'	24227
13.	atopic OR allergic	226100
14.	#11 OR #12 OR #13	419240
15.	#9 OR #10	263183
16.	#14 AND #15	120499
17.	#8 OR #16	143558
18.	'immunotherapy'/exp OR 'immunotherapy'	181315
19.	'desensitization'/exp OR 'desensitization'	33400
20.	'immune therapy' OR 'immunological therapy' OR 'desensiti*' OR 'hyposensiti*'	43543
21.	'extract'/exp OR 'extract'	337279
22.	'allergen'/exp OR 'allergen'	72482
23.	'allergen immunotherapy'	2044
24.	'sublingual immunotherapy'/exp OR 'sublingual immunotherapy'	2416
25.	'subcutaneous immunotherapy'/exp OR 'subcutaneous immunotherapy'	1578
26.	scit OR slit	24926
27.	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	628237
28.	'dermatophagoides'/exp OR 'dermatophagoides'	10407
29.	'dermatophagoides pteronyssinus'/exp OR 'dermatophagoides pteronyssinus'	5452
30.	'dermatophagoides farinae'/exp OR 'dermatophagoides farinae'	2579

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
31.	'house dust allergen'/exp OR 'house dust allergen'	5092
32.	"pteronysinus" OR "farinae" OR "domestic dust" OR "house dust" OR "european house dust mite" OR "american house dust mite" OR "dermatophagoides pteronyssina" OR "mite"	29260
33.	'stallergen'/exp OR 'stallergen'	65
34.	ACARIZAX OR phostal OR "novohelisen" OR "novo helisen" OR depot OR sqhdm OR "sq-hdm" OR "novohelisen depot" OR allergopharma OR stallergenes OR "alum adsorbed" OR "alum absorbed" OR "phosphate adsorbed" OR "phosphate absorbed"	16424
35.	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	45644
36.	#17 AND #27 AND #35	10897
37.	'animal'/exp OR 'animal'	22588139
38.	'human'/exp OR 'human'	18261790
39.	#37 NOT #38	4723761
40.	#36 NOT #39	9427
41.	random*	1284540
42.	'randomization'/exp OR 'randomization'	88921
43.	'randomized controlled trial'/de	415559
44.	'single blind' OR 'double blind'	233005
45.	'single blind procedure'/exp OR 'single blind procedure'	23410
46.	'double blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'	131795
47.	'randomized controlled trial'	528411
48.	#41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	1340257
49.	#40 AND #48	1380
50.	#40 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	153

Data wyszukiwania: 06.10.2016r.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelawej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

Tabela 69. Strategia wyszukiwania w bazie *ClinicalTrials.gov* (badania zakończone i nieopublikowane).

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(allergic rhinitis OR asthma) AND immunotherapy (completed & has results)	26

Data wyszukiwania: 17.10.2016

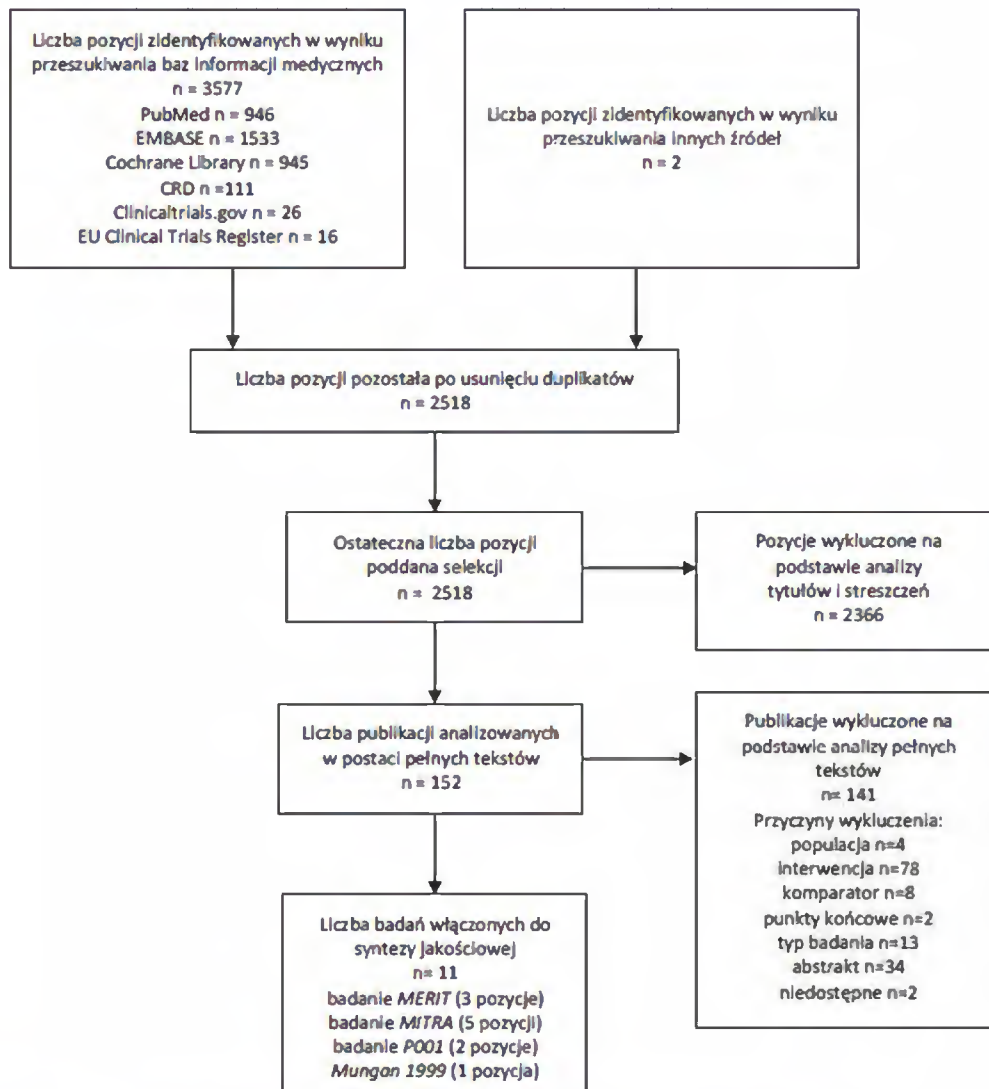
Tabela 70. Strategia wyszukiwania w bazie European Clinical Trials Database (badania zakończone i nieopublikowane).

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(allergic rhinitis OR asthma) AND immunotherapy (completed & trials with results)	16

Data wyszukiwania: 17.10.2016

11.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 5. Diagram selekcji badań zgodnie z wytycznymi PRISMA [14].



11.3. Charakterystyka badań włączonych do analizy

11.4. Badanie MERIT i P001

Tabela 71. Charakterystyka badań MERIT (MT-06) [22, 23, 24] i P001 [25, 26].

Parametr	MERIT (MT-06)	P001
Podtyp wg AOTMiT	IIA	IIA
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe: 100 ośrodków w 12 krajach europejskich.	Badanie wieloośrodkowe: 182 ośrodki w USA i Kanadzie.
Metodyka typ badania	RCT III fazy, trójramienne, w schemacie grup równoległych.	RCT III fazy, dwuramienne, w schemacie grup równoległych.

Parametr	MERIT (MT-06)	P001
randomizacja	blokowa ze stratyfikacją, wielkość bloku: 6	randomizacja centralna, ze stratyfikacją względem współwystępowania astmy i grupy wiekowej (<18 i ≤18 lat)
zaślepienie	podwójne (pacjenci, personel, badacze, oceniający wyniki); leczenie aktywne oraz placebo zbliżone do siebie pod względem wyglądu, zapachu i smaku	podwójne, leczenie aktywne oraz placebo zbliżone do siebie względem wyglądu, zapachu i smaku; zaślepienie pacjentów, badaczy, sponsora i personelu
hipoteza badawcza	superiority	nie sprecyzowano*
Oceniene punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> TCRS (ang. <i>Total Combined Rhinitis Score</i>), łączna ocena objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużycia leków antyalergicznych <p>Drugorzędowe (kluczowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> jakość życia zależna od zdrowia oceniana zgodnie z kwestionariuszem <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities (RQLQ[S])</i> nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (<i>AR symptom score</i>), zużycie leków przeciwalergicznych (<i>AR medication score</i>) nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i spojówek i zużycie leków (<i>combined rhinoconjunctivitis score</i>) <p>Inne drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i spojówek (<i>rhinoconjunctivitis symptom score</i>), zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa i spojówek (<i>rhinoconjunctivitis medication score</i>), nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym zapaleniu spojówek (<i>combined conjunctivitis score</i>), nasilenie objawów w alergicznym zapaleniu spojówek (<i>conjunctivitis symptom score</i>), 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> TCRS (ang. <i>Total Combined Rhinitis Score</i>), łączna ocena objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużycia leków antyalergicznych <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (<i>DSS ,daily symptom score</i>), zużycie leków przeciwalergicznych dla alergicznego nieżytu nosa (<i>DMS, daily medication score</i>) TCS (ang. <i>Total Combined Score</i>), łączna ocena objawów <i>rhinoconjunctivitis</i> oraz zużycia leków antyalergicznych dla <i>rhinoconjunctivitis</i> nasilenie objawów <i>rhinoconjunctivitis</i> oceniane w skali VAS, <p>Inne:</p> <ul style="list-style-type: none"> nasilenie objawów astmy (<i>DSS dla astmy</i>) jakość życia zależna od zdrowia oceniana zgodnie z kwestionariuszem <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities for subjects ≥ 12 years of age (RQLQ[S]12+)</i> parametry immunologiczne, bezpieczeństwo. <p>Skuteczność kliniczną w zakresie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych oceniano podczas ostatnich 8 tygodni leczenia.</p>

Parametr	MERIT (MT-06)	P001
	<ul style="list-style-type: none"> • zużycie leków przeciwalergiczných w alergicznym zapaleniu spojówek (conjunctivitis medication score) • dni wolne od objawów alergicznych, • ogólna ocena efektów leczenia przez pacjentów w porównaniu rokiem poprzedzających włączenie do badania • ocena nasilenia objawów astmy • parametry immunologiczne, • bezpieczeństwo. <p>Skuteczność kliniczną w zakresie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych oceniano podczas ostatnich 8 tygodni leczenia.</p>	
Okres obserwacji	48 tygodni	52 tygodnie
Utrata z badania	<p>W grupie ACARIZAX® leczenie przerwało sumarycznie 34 pacjentów (10,7%), natomiast w ramieniu placebo – 42 pacjentów (12,4%). Przyczyny przerwania leczenia przez pacjentów były następujące (ACARIZAX® vs PLC):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane: 13 pts vs 7 pts • brak skuteczności leczenia: 0 pts vs 2 pts • utrata z okresu obserwacji: 1 pt vs 5 pts • nie stosowanie się do zaleceń (non-compliant): 4 pts vs 6 pts • ciąża: 1 pt vs 4 pts • wycofanie zgody na udział w badaniu: 9 pts vs 12 pts • inne przyczyny 6 pts vs 6 pts. 	<p>W grupie ACARIZAX® leczenie przerwało sumarycznie 179 pacjentów (24,2%), natomiast w ramieniu placebo – 128 pacjentów (17,3%). Przyczyny przerwania leczenia przez pacjentów były następujące (ACARIZAX® vs PLC):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane: 73 pts vs 18 pts, • wycofanie się z badania przez samego pacjenta: 56 pts vs 64 pts, • utrata z okresu obserwacji: 42 pts vs 29 pts, • naruszenie protokołu badania: 3 pts vs 4 pts, • wycofanie pacjenta przez badacza: 2 pts vs 3 pts, • ciąża: 1 pts vs 4 pts, • progresja choroby: 1 pt vs 0 pt, • brak skuteczności leczenia: 1 pt vs 0 pts, • nie stosowanie się do zaleceń (non-compliant): 0 pts vs 5 pts, • trudności techniczne: 0 pts vs 1 pt, <p>Ponadto, jeden pacjent z grupy ACARIZAX® został wycofany z badania z powodu zbyt krótkiego okresu leczenia (mediana 271 dni).</p>
Analiza ITT	Pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano w populacji:	Skuteczność analizowano w populacji FAS obejmującej pacjentów którzy przyjęli co

Parametr	MERIT (MT-06)	P001
	<ul style="list-style-type: none"> FAS-MI (ang. <i>full analysis set with multiple imputations</i>), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (zachowana analiza ITT); brakujące dane zastępowano metodą Rubina w sposób konserwatywny (zakładano brak efektu leczenia w grupie aktywnej) FAS (ang. <i>full analysis set</i>), obejmującej pacjentów z kompletnymi danymi, PP (ang. <i>per protocol</i>), obejmującej pacjentów dla których nie odnotowano naruszenia protokołu badania przed odśledzeniem badania. <p>Dla drugorzędowych punktów końcowych analizę przeprowadzono w populacji FAS.</p>	<p>najmniej 1 dawkę leku (z wykluczeniem 1 pacjenta który został wycofany przed rozpoczęciem 8-tygodniowego okresu oceny skuteczności).</p> <p>Bezpieczeństwo analizowano w populacji AsAT (<i>All Subject as Treated</i>), obejmującej pacjentów którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku zgodnie z obecnym leczeniem (z uwzględnieniem <i>cross-over</i> u 5 pacjentów).</p>
Źródła finansowania	ALK-Abelló A/S	Merck & Co Inc
Identyfikator badania	NCT01454544, EudraCT 2011-002277-38	NCT01700192
Publikacje do badania	<p><i>Demoly 2016 [22]</i></p> <p>protokół badania NCT01454544 [23]</p> <p>protokół badania EudraCT 2011-002277-38 [24]</p>	<p><i>Noite 2016 [25]</i></p> <p>protokół badania NCT01700192 [26]</p>
Komentarz	<p>Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami <i>International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Good Clinical Practice</i>.</p> <p>W celu uniknięcia nakładania się objawów związanych z nadwrażliwością na pyłki roślin i roztocza kurzu domowego, skuteczność kliniczną oceniano poza okresem pylenia (od października do marca).</p>	<p>Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami <i>International Good Clinical Practice Guidelines</i>.</p> <p>W celu uniknięcia nakładania się objawów związanych z nadwrażliwością na pyłki roślin i roztocza kurzu domowego, skuteczność kliniczną oceniano poza okresem pylenia (od września do kwietnia).</p>

* Z uwagi na dobór grupy kontrolnej (placebo), analizowane badania zostały prawdopodobnie zaprojektowane zgodnie z hipotezą *superiority*.

Tabela 72. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania MERIT [22, 23, 24] i P001 [25, 26].

Badanie	MERIT	P001
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-85 lat historia umiarkowanego do ciężkiego, całorocznego alergicznego nieżytu nosa (z 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat historia AR z/bez współtowarzyszącym zapaleniem spojówek trwającego ≥ 1 rok,

Badanie	MERIT	P001
	<p>lub bez współtowarzyszącej astmy/zapaleniem spojówek), wywołanego roztocza kurzu domowego przynajmniej przez okres 1 roku przed włączeniem do badania, z objawami utrzymującymi się pomimo stosowania leczenia objawowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowany/ciężki HDM-AR definiowany jako uzyskanie wyniku ≥ 6 punktów/dziennie w skali objawowej lub ≥ 5/dziennie z występowaniem jednego z ciężkich objawów AR przez ≥ 8 dni w 15-dniowym okresie <i>run-in</i> • stosowanie leczenia objawowego HDM-AR przez ≥ 8 dni w 15-dniowym okresie <i>run-in</i> • obecność przynajmniej jednej z domen jakości życia zdefiniowanej przez ARIA w 15-dniowym okresie <i>run in</i>: zaburzenia snu, upośledzenie codziennej aktywności/wypoczynku, upośledzenie zdolności do nauki/pracy • codzienne zużycie steroidów wziewnych (ICS, ang. inhaled corticosteroids) na poziomie ≤ 400 μg budesonidu lub jego ekwiwalentu w przypadku pacjentów ze zdiagnozowaną astmą (GINA stopień 1/2) • dodatni wynik testów skórnych w kierunku roztoczy <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub/i <i>Dermatophagoides farinae</i> (średnica bąbla ≥ 3 mm) • dodatni wynik testu dla swoistych IgE przeciwko <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub/i <i>Dermatophagoides farinae</i> (klasa ≥ 2, tj. ≥ 70 kU/L) • brak historii klinicznie istotnego sezonowego alergicznego nieżytu nosa i spojówek i/lub astmy wywołanych alergenem na który pacjent podlega ciągłej ekspozycji, występującej w 8-tygodniowym okresie oceny skuteczności • prawidłowa funkcja płuc ($\text{FEV}_1 < 70\%$ wartości należącej po zastosowaniu właściwego leczenia farmakologicznego) • brak historii niekontrolowanej astmy w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania 	<p>który wymagał leczenia przez ostatni rok przed włączeniem do badania</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie wykluczano pacjentów z prawidłowo kontrolowaną astmą ($\text{FEV}_1 \geq 80\%$ wartości należącej), stosujących ICS • dodatni wynik testów skórnych w kierunku roztoczy <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub <i>Dermatophagoides farinae</i> (średnica bąbla ≥ 5 mm) • dodatni wynik testu dla swoistych IgE przeciwko <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub/i <i>Dermatophagoides farinae</i> ($\text{IgE} \geq 7$ kU_A/L) • uzyskanie wyniku ≥ 6 punktów/dziennie w skali objawowej (DSS dla AR) lub ≥ 5/dziennie z występowaniem przynajmniej jednego z ciężkich objawów AR przez co najmniej 5 kolejnych dni w okresie 7 dni poprzedzających randomizację (wymagany okres <i>wash-out</i> przed okresem <i>run-in</i> w którym ustalano nasilenie objawów AR)
Kryteria wykluczenia	ND	<ul style="list-style-type: none"> • niestabilna lub ciężka astma oskrzelowa • pacjenci z nadwrażliwością na inne alergeny catoroczne, z ekspozycją na ww.

Badanie	MERIT	P001
		<p>alergeny w okresie run-in oraz oceny skuteczności leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> okresowy AR z/bez zapalenia spojówek z narażeniem na alergen w okresie mogącym zachodzić na okres run-in/oceny skuteczności leczenia inne schorzenia jamy nosowej mogące potencjalnie wpływać na ocenę skuteczności/bezpieczeństwa pacjenci z astmą otrzymujący wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania pacjenci z astmą u których występowało pogorszenie wymagające natychmiastowej pomocy, hospitalizacji lub leczenia doustnymi glikokortykosteroidami w okresie 3 miesięcy poprzedzającym włączenie do badania i okres run-in historia anafilaksji z objawami krążeniowo-oddechowymi o nieznanym przyczynie, przy udczulaniu za pomocą AIT (alergeny wziewne)

Tabela 73. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanych badań MERIT [22, 23, 24] i P001 [25, 26].

Cecha populacji	MERIT		P001	
	ACARIZAX®	PLC	ACARIZAX®	PLC
Liczebność, N	318	338	741	741
Wiek, średnia w latach (SD) [zakres]	32.1 (10,6) [18-63]	32.2 (10,9) [18-66]	35 (14) [12-77]	35 (14) [12-85]
Płeć żeńska, n (%)	163 (51)	166 (49)	445 (60)	430 (58)
Rasa biała, n (%)	314 (99)	331 (98)	567 (77)	564 (76)
Współwystępowanie astmy, n (%)	152 (48)	152 (45)	228 (31)	232 (31)
Stosowanie ICS, n (%)*	ND	ND	66 (29)	62 (27)
FEV ₁ % wartości należytnej*, średnia (SD)	ND	ND	98,3 (16,7)	97,2 (11,1)
Czas trwania AR (z/bez AC) w latach, średnia (SD)	9,8 (8,1)	10,0 (8,7)	18 (13)	19 (13)
Nadwrażliwość na 1 alergen, n (%)	109 (34)	106 (31)	184 (25)	171 (23)

Cecha populacji	MERIT		P001	
	ACARIZAX®	PLC	ACARIZAX®	PLC
Nadwrażliwość na wiele alergenów, n (%)	209 (66)	232 (69)	555 (75)	567 (77)
Pałacze papierosów, n (%)	31 (10)	36 (11)	ND	ND
Średnica bąbla w testach skórnych dla <i>D.farinae</i> w milimetrach, średnia (SD)	ND	ND	10,9 (4,4)	11,1 (4,4)
Średnica bąbla w testach skórnych dla <i>D.pteronissinus</i> w milimetrach, średnia (SD)	ND	ND	11,1 (4,5)	11,3 (4,3)
Poziom IgE specyficznych dla <i>D.farinae</i> w kU/L, średnia (SD)	ND	ND	14,1 (20,7)	16,0 (21,5)
Poziom IgE specyficznych dla <i>D.pteronissinus</i> w kU/L, średnia (SD)	ND	ND	13,7 (20,8)	14,5 (20,4)

* Pacjenci z astmą.

Tabela 74. Charakterystyka interwencji zastosowanych w badaniu MERIT [22, 23, 24] i P001 [25, 26].

Badanie	Interwencja	Skład	Dawkowanie i droga podania	Okres leczenia	Kointerwencje
MERIT	ACARIZAX®	standaryzowany wyciąg alergenowy dwóch gatunków roztocza kurzu domowego <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i> w stosunku 1:1, zawartość alergenów głównych Der p 1, Der f 1, Der p 2, Der f 2 w stosunku 1:1:1:1	1 tabletkę/dziennie, podjęzykowo. Pacjenci przyjmowali pierwszą dawkę leku pod nadzorem lekarza i byli obserwowani przez ≥30 min.	48 tygodni	Farmakoterapia AR i/lub zapalenia spojówek w postaci: <ul style="list-style-type: none"> objawy ze strony nosa: doustne leki antyhistaminowe (desolatadyna, tabletki 5 mg) lub kortykosteroidy donosowe w postaci sprayu (budezonid, 64µg/dawka) objawy ze strony oczu: antyhistaminowe krople do oczu (azelastyna 0,05% lub lodoksamid 0.1), za wyjątkiem Serbii gdzie stosowano doustne leki antyhistaminowe.
	PLC	placebo w postaci tabletki o takim samym wyglądzie, zapachu i smaku jak interwencja aktywna			Maksymalna dzienna dawka:

Badanie	Interwencja	Skład	Dawkowanie i droga podania	Okres leczenia	Kointerwencje
					<ul style="list-style-type: none"> doustne leki antyhistaminowe: 1 tabletka, kortykosteroidy donosowe: 2 rozpylenia do każdego otworu nosowego krople antyhistaminowe: 2 krople do każdego oka
P001	ACARIZAX®	standaryzowany wyciąg alergenowy dwóch gatunków roztoczy kurzu domowego <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i> w stosunku 1:1, zawartość alergenów głównych Der p 1, Der f 1, Der p 2, Der f 2 w stosunku 1:1:1:1	1 tabletka/dziennie, podjęzykowo. Pacjenci przyjmowali pierwszą dawkę leku pod nadzorem lekarza i byli obserwowani przez ≥30 min; kolejne dawki były przyjmowane w domu pacjenta.	52 tygodnie	Dozwolona farmakoterapia przed 8 tygodniowym okresem oceny skuteczności leczenia w przypadku występowania nasilonych objawów ze strony oczu lub wynikiem ≥4 punktów w skali nasilenia objawów. Pacjenci zostali także poinstruowani w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej (zastosowanie epinefryny).
	PLC	placebo w postaci tabletki o takim samym wyglądzie, zapachu i smaku jak interwencja aktywna			

Tabela 75. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach MERIT [22, 23, 24] i P001 [25, 26].

Badanie	Definicja/sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Populacja
	Zużycie leków antyalergicznych i nasilenie objawów AR		

Badanie	Definicja/sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Populacja
MERIT (MT-06)	<p>TCRS (ang. total combined rhinitis score)</p> <p>Skala łącząca średnie dzienne nasilenie objawów AR (4 objawy ze strony nosa wraz ze stopniem nasilenia (0-3)) oraz zużycie leków przeciwalergicznym w celu leczenia AR (doustne leki antyhistaminowe/steroidy donosowe). TCRS może przyjmować wartości od 0-24. Szczegółowy opis skali przedstawiono w załączniku. Nie zidentyfikowano publikacji, w których dokonano walidacji skali.</p> <p>Jako istotny klinicznie wynik zdefiniowano różnicę punktową ≥ 1 w porównaniu z placebo.</p> <p>TCRS stanowił średnie dzienne nasilenie objawów i zużycie leków podczas 8-tygodniowego okresu oceny skuteczności leczenia.</p>	<p>średnia oraz mediana, różnica względna (wartość procentowa) i bezwzględna z 95% CI vs PLC, <i>p-value</i></p> <p>wykres obrazujący średnie wyniki TCRS w danym tygodniu leczenia</p>	FAS-MI, FAS, PP
	<p>TCRS (ang. total combined rhinitis score)</p> <p>Skala łącząca średnie dzienne nasilenie objawów AR (4 objawy ze strony nosa wraz ze stopniem nasilenia (0-3)) oraz zużycie leków przeciwalergicznym w celu leczenia AR (loratadyna/mometazon). TCRS może przyjmować wartości od 0-24. Szczegółowy opis skali przedstawiono w załączniku. Nie zidentyfikowano publikacji, w których dokonano walidacji skali.</p> <p>Oceniano podczas 8 tygodniowego okresu oceny skuteczności leczenia.</p>	<p>mediana, pierwszy i trzeci kwartył, wartość procentowa poprawy względem placebo, <i>p-value</i></p>	FAS
Nasilenie objawów AR			
MERIT (MT-06)	<p>DSS (ang. daily symptom score)</p> <p>Domena związana z nasileniem objawów będąca składową skali TCRS. Średnie dzienne nasilenie 4 objawów ze strony nosa. DSS może przyjmować wartości od 0-12. Szczegółowy opis skali przedstawiono w załączniku. Nie zidentyfikowano publikacji, w których dokonano walidacji skali.</p> <p>DSS stanowił średnie dzienne nasilenie objawów podczas 8-tygodniowego okresu oceny skuteczności leczenia.</p>	<p>średnia, bezwzględna różnica średnich, 95% CI, <i>p-value</i></p>	FAS, FAS-MI
	<p>DSS (ang. daily symptom score)</p> <p>Domena związana z nasileniem objawów będąca składową skali TCRS. Średnie dzienne nasilenie 4 objawów ze strony nosa. DSS może przyjmować wartości od 0-12. Szczegółowy opis skali przedstawiono w załączniku. Nie zidentyfikowano publikacji, w których dokonano walidacji skali.</p>	<p>mediana, pierwszy i trzeci kwartył, wartość procentowa poprawy względem placebo, <i>p-value</i></p>	FAS
Zużycie leków w AR			

Badanie	Definicja/sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Populacja
MERIT (MT-06)	DMS (ang. daily medication score)	średnia, bezwzględna różnica średnich, 95% CI, <i>p-value</i> wykres obrazujący średnie wyniki ARMS dla każdego z objawów z osobna	FAS, FAS-MI
	<p>Domena związana ze zużyciem leków przeciwalergicznych będąca składową skali TCRS. Może przyjmować wartości 0-12. Szczegółowy opis skali przedstawiono w załączniku. Nie zidentyfikowano publikacji, w których dokonano walidacji skali.</p> <p>DMS stanowił średnie dzienne zużycie leków podczas 8-tygodniowego okresu oceny skuteczności leczenia.</p>		
P001	DMS (ang. daily medication score)	średnia, 95% CI, wartość procentowa poprawy względem placebo	FAS
Zużycie leków i nasilenie objawów AR i alergicznego zapalenia spojówek			
MERIT (MT-06)	Combined rhinoconjunctivitis score	średnia, bezwzględna różnica średnich, 95% CI, <i>p-value</i>	FAS
	Brak danych. Oceniano podczas 8-tygodniowego okresu oceny skuteczności leczenia. Skala analogiczna do TCS. Nie zidentyfikowano publikacji, w których dokonano walidacji skali.		
P001	TCS (ang. total combined score)	mediana, pierwszy i trzeci kwartył, wartość procentowa poprawy względem placebo, <i>p-value</i>	FAS
Nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek			
MERIT (MT-06)	CSS (ang. conjunctivitis symptom score)	średnia, bezwzględna różnica średnich, 95% CI, <i>p-value</i>	FAS
	<p>Średnie dzienne nasilenie dwóch objawów ze strony oczu (łzawienie, świąd oczu). Może przyjmować wartości od 0-8. Szczegółowy opis skali przedstawiono w załączniku. Nie zidentyfikowano publikacji, w których dokonano walidacji skali.</p> <p>Oceniano podczas 8-tygodniowego okresu oceny skuteczności leczenia.</p>		
P001	CDSS (ang. conjunctivitis daily symptom score)	wartość procentowa poprawy względem placebo, 95% CI, <i>p-value</i>	brak danych
Zużycie leków w alergicznym zapaleniu spojówek			

Badanie	Definicja/sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Populacja
CMS (ang. conjunctivitis medication score)			
MERIT (MT-06)	Średnie dzienne zużycie leków przeciwalergicznych (loratadyna, azelastyna) w leczeniu zapalenia spojówek. Może przyjmować wartości 0-8. Szczegółowy opis skali przedstawiono w załączniku. Nie zidentyfikowano publikacji, w których dokonano walidacji skali. Oceniano podczas 8-tygodniowego okresu oceny skuteczności leczenia.	średnia, bezwzględna różnica średnich, 95% CI, <i>p-value</i>	FAS
Zużycie leków i nasilenie objawów zapalenia spojówek			
TCCS (ang. total combined conjunctivitis score)			
MERIT (MT-06)	Skala łącząca nasilenie objawów zapalenia spojówek (CSS) oraz zużycie leków (CMS). Może przyjmować wartości 0-14. Szczegółowy opis skali przedstawiono w załączniku. Nie zidentyfikowano publikacji, w których dokonano walidacji skali. TCCS stanowił średnie dzienne nasilenie objawów i zużycie leków podczas 8-tygodniowego okresu oceny skuteczności leczenia.	średnia, bezwzględna różnica średnich, 95% CI, <i>p-value</i>	FAS
Nasilenie alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek (rhinoconjunctivitis)			
MERIT (MT-06)	Brak danych. Oceniano podczas 8-tygodniowego okresu oceny skuteczności leczenia. Nie zidentyfikowano publikacji, w których dokonano walidacji skali.	średnia, bezwzględna różnica średnich, 95% CI, <i>p-value</i>	FAS
Zużycie leków w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek (rhinoconjunctivitis)			
MERIT (MT-06)	Brak danych. Oceniano podczas 8-tygodniowego okresu oceny skuteczności leczenia. Nie zidentyfikowano publikacji, w których dokonano walidacji skali.	średnia, bezwzględna różnica średnich, 95% CI, <i>p-value</i>	FAS
Jakość życia			

Badanie	Definicja/sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Populacja
MERIT (MT-06)	<p>Kwestionariusz RQLQ [S] (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities)</p> <p>Kwestionariusz ma formę zwalidowanej ankiety [35] analitycznej (syntetycznej) ukierunkowanej na pacjentów z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, dzięki czemu umożliwia wychwycenie nawet niewielkich zmian w jakości życia spowodowanych upośledzoną drożnością nosa. RQLQ ocenia wpływ objawów i leczenia na dobrostan fizyczny, społeczny i emocjonalny pacjenta, w oparciu o siedem domen ograniczeń aktywności, funkcji emocjonalnych, obrzęk oczu, brak objawów kataru siennego, objawów ze strony nosa, problemów praktycznych i zaburzeń snu (7 domen, ogółem 28 pytań w skali 7-punktowej 0-6). Wynik obliczany jako średnia z 28 pytań. W kwestionariuszu dokonano standaryzacji domeny odnoszącej się do codziennej aktywności.</p> <p>Jakość życia oceniano podczas 8-tygodniowego okresu oceny skuteczności leczenia.</p>	<p>średnia, bezwzględna różnica średnich, 95% CI, <i>p-value</i></p> <p>wykres obrazujący średnie wyniki RQLQ w danym tygodniu leczenia oraz wykres przedstawiający średnie wyniki dla każdej z domen kwestionariusza oddzielnie</p>	FAS
P001	<p>Kwestionariusz RQLQ [S] 12+ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities)</p> <p>Zwalidowany kwestionariusz RQLQ w którym dokonano standaryzacji domeny odnoszącej się do codziennej aktywności.</p> <p>Jakość życia oceniano podczas 8-tygodniowego okresu oceny skuteczności leczenia.</p>	<p>średnia, obliczana metodą najmniejszych kwadratów, <i>p-value</i></p>	FAS
Dni wolne od objawów			
MERIT (MT-06)	<p>Dni wolne od objawów podczas 8-tygodniowego okresu oceny skuteczności (liczba pacjento-dni). Dzień wolny od objawów definiowano jako dzień, w którym pacjent nie zastosował leków antyhistaminowych oraz nie występowały objawy AR i zapalenia spojówek (dozwolone stosowanie steroidów donosowych).</p>	<p>prawdopodobieństwo (95% CI), OR (95%CI), <i>p-value</i></p>	FAS
Ogólna ocena efektów leczenia			
MERIT (MT-06)	<p>Proporcja pacjentów z poprawą. Poprawę definiowano jako odpowiedź "lepiej" lub "dużo lepiej" na pytanie dotyczące ogólnej oceny leczenia (porównanie nasilenia objawów AR w okresie stosowania immunoterapii do poprzedniego roku, przed włączeniem do badania).</p>	<p>prawdopodobieństwo (95% CI), OR (95%CI), <i>p-value</i></p>	FAS
Stopień dyscypliny terapeutycznej			
P001	Brak danych.	wartość procentowa dla populacji ogólnej badania	brak danych
Nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek			

Badanie	Definicja/sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Populacja
P001	Skala VAS (<i>Visual Analog Scale</i>). Ocena nasilenia objawów w 8-tygodniowym okresie oceny skuteczności za pomocą wizualnej skali analogowej (wartości 0-100).	wartość procentowa poprawy względem placebo, 95% CI	brak danych
	Nasilenie objawów astmy		
P001	DSS (ang. <i>daily symptom score</i>). Średnie dzienne nasilenie w skali 0-3 trzech objawów astmy (kaszel, świszczący oddech, ucisk w klatce piersiowej/duszność). Maksymalny wynik 9 punktów. Oceniano podczas 8-tygodniowego okresu oceny skuteczności leczenia.	średnia, obliczana metodą najmniejszych kwadratów, wartość procentowa poprawy względem placebo, <i>p-value</i>	FAS

11.4.1. Heterogeniczność metodologiczna (porównanie bezpośrednie)

Zidentyfikowane badania charakteryzują się wysoką spójnością metodologiczną (włączając analogiczny schemat przeprowadzenia badania) i wiarygodnością. Ponadto, ww. badania zostały zaprojektowane i przeprowadzone zgodnie ze standardami dobrej praktyki klinicznej.

Badania *MERIT* oraz *P001* są wieloośrodkowymi badaniami III fazy, w których dokładnie opisano procedurę randomizacji (randomizacja ze stratyfikacją). Hipoteza badawcza została sprecyzowana w badaniu *MERIT*, aczkolwiek mając na uwadze grupę kontrolną w badaniu *P001*, można wnioskować, iż oba badania zostały zaprojektowane w metodyce *superiority* (względem placebo). W analizowanych badaniach w sposób wyczerpujący opisano metodę oraz założenia związane z doбором liczności próby i statystycznym opracowaniem danych. Wymagana liczebność próby została w obu badaniach osiągnięta.

We włączonych do analizy badaniach zastosowano podwójne maskowanie próby, zapewniające jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, pozwalając na minimalizację błędu systematycznego oraz kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji, co jest szczególnie ważne w przypadku subiektywnych punktów końcowych. Na podstawie informacji przedstawionych przez autorów można wnioskować, iż odróżnienie aktywnej interwencji od placebo było niemożliwe (identyczny smak, zapach i wygląd tabletek).

W badaniach *MERIT* oraz *P001* jasno sprecyzowano pierwszorzędowy punkt końcowy, stanowiący łączną ocenę nasilenia objawów AR oraz zużycia leków przeciwalergicznych w skali TCRS, podlegający ocenie w ostatnich ośmiu tygodniach zaplanowanego, rocznego okresu leczenia.

W obu badaniach, w celu uniknięcia nachodzenia na siebie objawów związanych z nadwrażliwością na pyłki roślin i roztocza kurzu domowego, skuteczność kliniczną oceniano poza okresem pylenia (od października do marca w Europie, od września do kwietnia w Ameryce Północnej).

W ocenie skuteczności klinicznej, w badaniu *P001* podstawowy zbiór danych stanowiła populacja FAS (pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku oraz dane dotyczące oceny skuteczności były dostępne); w badaniu *MERIT* również analizowano populację FAS (pacjenci z kompletnymi danymi).

W badaniu *MERIT*, dla pierwszorzędowego punktu końcowego oraz skali nasilenia objawów i zużycia leków ocenianych oddzielnie, uwzględniono populację FAS-MI oraz FAS. Populacja FAS-MI obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji; brakujące dane zastępowano metodą Rubina w sposób konserwatywny

(zakładano brak efektu leczenia w grupie aktywnej). Populacja FAS, dla której analizowano pozostałe punkty końcowe, obejmowała pacjentów którzy ukończyli badanie (posiadali kompletne dane; analiza ITT nie zachowana).

Analizę bezpieczeństwa w badaniu *MERIT* przeprowadzono z zachowaniem ITT; natomiast w badaniu *P001* w populacji AsAT, obejmującej pacjentów którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku zgodnie z obecnym leczeniem (z uwzględnieniem *cross-over* u 5 pacjentów).

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań.

11.4.2. Heterogeniczność kliniczna (porównanie bezpośrednie)

Kryteria włączenia do badań *MERIT* oraz *P001* zostały jasno sprecyzowane; populacje pacjentów były zbieżne w zakresie charakterystyki klinicznej i demograficznej.

Do badań włączano pacjentów z AR z udokumentowaną nadwrażliwością na alergeny roztoczy kurzu domowego (testy skórne i swoiste IgE). Stopień nasilenia AR oceniano w okresie *run-in* biorąc pod uwagę wyniki w skali objawowej; w obu badaniach punkty odciążenia definiujące nasilenie choroby i włączenie pacjentów do badania były takie same. Należy mieć jednak na uwadze, iż pacjenci włączeni do badania *P001* wyjściowo charakteryzowali się prawdopodobnie mniejszym nasileniem objawów – w badaniu *P001*, w przeciwieństwie do *MERIT*, okres *run-in*, wymagał odstawienia leków łagodzących objawy.

Kryterium wykluczenia nie stanowiła astma oskrzelowa, jednakże pacjenci musieli charakteryzować się prawidłową kontrolą astmy (FEV1>70-80% wartości należnej). Do badań włączano także pacjentów ze współtowarzyszącym zapaleniem spojówek.

Populację włączoną do badań stanowili pacjenci, u których nie występowała nadwrażliwość na inne alergeny, na które ekspozycja mogłaby mieć miejsce w okresie *run-in* oraz oceny skuteczności leczenia.

Do badania *MERIT* włączano jedynie dorosłych pacjentów (18-65 lat), podczas gdy do badania *P001* – w wieku co najmniej 12 lat, co może stanowić potencjalne źródło heterogeniczności klinicznej. Autorzy badania *P001* nie przedstawili informacji na temat odsetka pacjentów poniżej 18 roku życia. W związku z tym, różnice w początkowej populacji włączanej do niniejszego badania mogą wpływać na wyniki. Jednakże, analizując dane demograficzne pacjentów, średni wiek pacjentów w obu badaniach był zbliżony. Analizowane populacje były również zgodne względem rozkładu płci.

Nieznaczone różnice w charakterystyce pacjentów można zaobserwować odnośnie pochodzenia pacjentów włączonych do badań – w badaniu europejskim, rasa biała stanowiła 99% populacji, natomiast w badaniu przeprowadzonym w USA i Kanadzie – 77% populacji.

W badaniu *MERIT*, astma współwystępowała u ok. 45% pacjentów; w badaniu *P001* odsetek ten był nieco niższy (ok.30%). Analizowane populacje różniły się w zakresie czasu trwania AR, który w badaniu *P001* był 9 lat dłuższy.

W obu włączonych badaniach, populacja obejmowała pacjentów z alergią monowalentną jak i poliwalentną, z przewagą pacjentów uczulonych na wiele alergenów. Odsetek pacjentów z nadwrażliwością na jeden alergen był zbliżony (32% w badaniu *MERIT*, 24% w badaniu *P001*).

Analizowane badania charakteryzowały się wysokim stopniem zgodności odnośnie stosowanych interwencji. Okres stosowania immunoterapii alergenowej wynosił w przybliżeniu 12 miesięcy. Pacjenci w grupie aktywnej stosowali ACARIZAX® standaryzowany wyciąg alergenowy dwóch gatunków roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae* w stosunku 1:1 w postaci tabletki podjęzykowej,

przyjmowanej raz dziennie (pierwsza dawka przyjmowana pod kontrolą lekarza). W grupie placebo, pacjenci otrzymywali identyczną pod względem smaku, zapachu i wyglądu tabletkę podjęzykową.

Oba badania zostały zaprojektowane w metodyce *add-on*. Stosowane kointerwencje obejmowały farmakoterapię alergicznego nieżytu nosa i/lub zapalenia spojówek, także w okresie oceny skuteczności leczenia. W badaniu *MERIT*, dozwolone było stosowanie desloratadyny, budezonidu w postaci sprayu donosowego lub azelastyny, natomiast w badaniu *P001* – loratadyny, mometazonu (spray) i olopatadyny.

Nie odnotowano istotnych rozbieżności w typach ocenianych punktów końcowych i ich definicjach.

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie kryteriów włączenia/wykluczenia, charakterystyki demograficznej pacjentów, interwencji oraz definicji punktów końcowych pomiędzy porównywanymi badaniami.

11.5. Badanie *MITRA*

Tabela 76. Charakterystyka badania *MITRA* (MT-04) [28, 29, 30, 31].

Parametr	<i>MITRA</i> (MT-04)	
Podtyp wg AOTMiT	IIA	
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe: 109 ośrodków w 13 krajach europejskich.	
Metodyka	typ badania	RCT III fazy, trójramienne, w schemacie grup równoległych.
	randomizacja	blokowa ze stratyfikacją, wielkość bloku: 6
	zaślepienie	podwójne (pacjenci, badacze, personel, oceniający wyniki); leczenie aktywne oraz placebo zbliżone do siebie pod względem wyglądu, zapachu i smaku
	hipoteza badawcza	<i>superiority</i>
Oceniane punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy. <p>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do pierwszego zaostrzenia astmy z nocnymi wybudzeniami lub pogorszeniem objawów astmy, • parametry immunologiczne (poziom anty-HDM IgE). <p>Inne drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy, • częstość występowania zaostrzeń astmy, • czas do pierwszego zaostrzenia astmy ze zwiększonym stosowaniem SABA, • dni wolne od objawów, • objawy astmy (<i>symptom score</i>), • kontrola astmy oceniana w skali ACQ (<i>Asthma Control Questionnaire</i>) • jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza AQLQ(S) (<i>Asthma Quality of Life Questionnaire with standardised activities</i>) • czas do pierwszego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc, • inne parametry immunologiczne, 	

Parametr	MITRA (MT-04)
	<ul style="list-style-type: none"> parametry farmakoeconomiczne: zużycie zasobów, częstość hospitalizacji, SF-30, WPAI:ASTHMA, bezpieczeństwo.
Okres obserwacji	1 faza - screening 5-7 tygodni, 2 faza – <i>add-on</i> z ICS/SABA 7-12 miesięcy, 3 faza - redukcja dawki ICS 6 miesięcy.
Utrata z badania	<p>W grupie ACARIZAX® leczenie przerwało sumarycznie 77 pacjentów (27%), natomiast w ramieniu placebo – 68 pacjentów (25%). Przyczyny przerwania leczenia przez pacjentów były następujące (ACARIZAX® vs PLC):</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane: 25 pts vs 8 pts brak skuteczności leczenia: 1 pt vs 2 pts utrata z okresu obserwacji: 3 pts vs 5 pts naruszenie protokołu badania: 7 pts vs 8 pts ciąża: 1 pts vs 6 pts wycofanie zgody na udział w badaniu: 15 pts vs 13 pts inne: 6 pts vs 2 pts wystąpienie pierwszego zaotrzenia astmy (dotyczy okresu oceny skuteczności): 19 pts vs 24 pts
Analiza ITT	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano w populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> FAS-MI (ang. <i>full analysis set with multiple imputations</i>), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji z zastępowaniem danych brakujących (zgodna z ITT), FAS (ang. <i>full analysis set</i>), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy uczestniczyli w okresie oceny skuteczności. <p>Pozostałe punkty końcowe analizowano w populacji FAS.</p>
Źródła finansowania	ALK-Abelló A/S
Identyfikator badania	NCT01433523, EudraCT 2010-018621-19
Publikacje do badania	<p><i>Virchow</i> 2016 [27]</p> <p>suplement do publikacji <i>Virchow</i> 2016 [31]</p> <p>protokół badania NCT01433523 [28]</p> <p>protokół badania EudraCT 2010-018621-19 [29]</p> <p>protokół badania opublikowany przez ALK [30]</p>
Komentarz	Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami <i>International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Good Clinical Practice</i> .

Tabela 77. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania MITRA (MT-04) [27, 30].

Badanie	MITRA (MT-04)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat

Badanie	MITRA (MT-04)
	<ul style="list-style-type: none"> • istotna klinicznie astma alergiczna wywołana HDM, trwająca co najmniej rok przed włączeniem do badania • współwystępowanie AR przez co najmniej rok przed włączeniem do badania • stosowanie leków przeciwastmatycznych w celu kontroli objawów przez przynajmniej 6 miesięcy w roku poprzedzających włączenie do badania, • niedekwatanie kontrolowana astma za pomocą ICS (dawka ICS w momencie randomizacji: 400-800 µg budesonidu), • udokumentowana odwracalna niedrożność dróg oddechowych (spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: (1) poprawa wyników FEV1 ≥ 12% i 200 ml po podaniu SABA, (2) poprawa PEF > 20% po podaniu SABA, (3) dobowa zmienność PEF > 20% po podaniu SABA, (4) następujące wyniki testów prowokacyjnych: spadek FEV1 > 15% po 6 minutach w próbie wysiłkowej, spadek FEV1 ≥ 10% w porównaniu do wartości wyjściowej po 6 minutach hiperwentylacji suchym powietrzem, spadek FEV1 ≥ 15% w porównaniu do wartości wyjściowej lub ≥ 10% wartości poprzedniej w próbie prowokacyjnej z mannitołem, spadek FEV1 ≥ 20% w porównaniu do wartości wyjściowej w próbie z metacholiną) • compliance względem elektronicznego dzienniczka między 2 a 3 wizytą (randomizacja) na poziomie ≥ 80% • kontrola objawów astmy na poziomie ≥ 1,0 wg ACQ w momencie pierwszej wizyty (screening) • kontrola objawów astmy na poziomie 1,0 ≤ ACQ ≤ 1,5 momencie randomizacji • FEV1 > 60% wartości należnej • dodatni wynik testów skórnych w kierunku roztoczy <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub <i>Dermatophagoides farinae</i> (średnica bąbla ≥ 3 mm) • dodatni wynik testu dla swoistych IgE przeciwko <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub <i>Dermatophagoides farinae</i> (klasa ≥ 2, tj. ≥ 70 kU/L)
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • AA/AR wywołany przez inny alergen całoroczny (niż HDM) na którego oddziaływanie pacjent jest stale ekspozycjonowany • okresowy AR/AA gdy alergen sezonowy wywołujący objawy jest obecny w okresie redukcji dawki ICS • AIT alergenami HDM przez okres dłuższy niż rok w ostatnich 5 latach • hospitalizacja trwająca dłużej niż 12 godzin z powodu zaostrzenia astmy w ciągu ostatnich 3 miesięcy poprzedzających wizytę włączającą do badania

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 78. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania MITRA (MT-04) [27].

Cecha populacji	MITRA (MT-04)	
	ACARIZAX®	PLC
Liczebność, N	282	277
Wiek, średnia w latach (SD) [zakres]	33,7 (11,6) [17,0-83,0]	33,0 (12,2) [18,0-83,0]
Płeć żeńska, n (%)	135 (48)	126 (45)
Rasa kaukaska, n (%)	277 (98)	273 (99)

Cecha populacji		MITRA (MT-04)	
		ACARIZAX®	PLC
Masa ciała w kilogramach, średnia (SD) [zakres]		75,9 (16,3) [45,0-125,0]	76,3 (16,7) [42,0-145,5]
Wzrost w centymetrach, średnia (SD) [zakres]		171,6 (9,4) [150,0-200,0]	172,8 (10,5) [151,0-200,0]
BMI w kg/m ² , średnia (SD) [zakres]		25,7 (4,7) [17,4-44,0]	25,5 (5,0) [16,4-54,0]
Występowanie nadwrażliwości, n (%)	tylko HDM	91 (32)	102 (37)
	HDM i jeden alergen	45 (16)	44 (16)
	HDM i 2 inne alergeny	48 (17)	41 (15)
	≥3 alergenów innych niż HDM	98 (35)	90 (32)
Pałacze papierosów, n (%)		30 (11)	27 (10)
Poranna PEF w L/min, średnia (SD) [zakres]		443 (125) [179-805]	456 (132) [171-827]
Dobowa zmienność PEF w %, średnia (SD) [zakres]		8,29 (5,19) [0,90-40,28]	8,50 (4,70) [2,04-32,80]
FEV1 w momencie randomizacji w L, średnia (SD) [zakres]		3,33 (0,82) [1,67-5,57]	3,52 (0,89) [1,62-6,35]
FEV1, % wartości należnej, średnia (SD) [zakres]		91,39 (12,91) [69,5-131,6]	94,34 (13,79) [68,0-134,4]
Wynik w skali ACQ w momencie randomizacji, mediana (zakres)		1,23 (0,17) [0,71-1,57]	1,22 (0,18) [0,86-2,00]
Wynik w skali AQLQ(S) w momencie randomizacji, średnia (SD) [zakres]		5,49 (0,78) [2,44-6,88]	5,54 (0,78) [2,19-6,97]
Zużycie ICS w momencie randomizacji (µg budesonidu/dzień), średnia (SD) [zakres]		602 (264) [200-1200]	580 (246) [400-1200]
Ogólne nasilenie dziennych objawów astmatycznych, średnia (SD) [zakres]		2,58 (1,92) [0,0-8,93]	2,63 (2,05) [0,0-12,0]
Nasilenie nocnych objawów astmatycznych, średnia (SD) [zakres]		0,57 (0,50) [0,0-2,14]	0,61 (0,56) [0,0-2,86]
Nocne wybudzenia wymagające zastosowania SABA, średnia (SD) [zakres]		0,11 (0,23) [0,0-1,0]	0,12 (0,26) [0,00-1,00]
Dobowe zużycie SABA (liczba pojedynczych 200 µg dawek), , średnia (SD) [zakres]		1,23 (1,47) [0,0-7,38]	1,30 (1,53) [0,00-11,14]
Poziom IgE specyficznych dla D. farinae w mg _A /L, średnia (SD) [zakres]		0,5 (0,9) [0,0-6,4]	0,4 (0,5) [0,0-3,7]

Cecha populacji	MITRA (MT-04)	
	ACARIZAX®	PLC
Poziom IgE specyficznych dla <i>D. pteronyssinus</i> w mg _A /L, średnia (SD) [zakres]	0,4 (0,6) [0,0-6,4]	0,5 (0,5) [0,0-3,4]

Tabela 79. Charakterystyka interwencji w badaniu MITRA (MT-04) [27].

Badanie	Interwencja	Skład	Dawkowanie i droga podania	Okres leczenia	Kointerwencje
MITRA (MT-04)	ACARIZAX®	standaryzowany wyciąg alergenowy dwóch gatunków roztoczy kurzu domowego <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i> w stosunku 1:1, zawartość alergenów głównych Der p 1, Der f 1, Der p 2, Der f 2 w stosunku 1:1:1:1	1 tabletkę/dziennie, podjęzykowo. Pacjenci przyjmowali pierwszą dawkę leku pod nadzorem lekarza i byli obserwowani przez ≥30 min.	13-18 miesięcy	<p>Schemat badania obejmował trzy okresy, w tym dwa w których stosowano immunoterapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 faza, trwająca 5-7 tygodni - screening, 2 faza trwająca 7-12 miesięcy: ICS/SABA jako leczenie podstawowe w obu grupach (ACARIZAX® i PLC stanowiły element leczenia add-on), trzecia faza, trwająca 6 miesięcy: stopniowa redukcja dawki ICS/SABA aż do całkowitego wycofania ICS/SABA.
	PLC	placebo w postaci tabletki o takim samym wyglądzie, zapachu i smaku jak interwencja aktywna			

Tabela 80. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu MITRA (MT-04) [27, 30].

Punkt końcowy	Definicja/sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Populacja
Czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy	Czas od początku 3 fazy badania (redukcja dawki ICS) do wystąpienia pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy	liczba i odsetek pacjentów ze zdarzeniem, HR z 95% CI, <i>p-value</i>	FAS-MI, FAS

Punkt końcowy	Definicja/sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Populacja																				
	<p>zgodnie z kryteriami ATS/ERS (spełnione jedno lub więcej kryteriów).</p> <p>Umiarkowane zaostrzenie: (1) nocne wybudzenia/e wymagające zastosowania SABA przez przynajmniej 2 noce z rzędu lub zwiększenie nasilenia objawów o przynajmniej 0,75 punktów w skali dziennego nasilenia objawów względem wartości wyjściowej przez conajmniej 2 kolejne dni, (2) wzrost zużycia SABA względem wartości wyjściowych przez przynajmniej dwa kolejne dni (minimum 4 dodatkowe dawki/dziennie), (3) spadek PEF o conajmniej 20% względem wartości wyjściowych przez conajmniej dwa kolejne poranki/wieczory lub spadek FEV1 o conajmniej 20% względem wartości wyjściowych, (4) zaostrzenie wymagające leczenia w trybie doraźnym lub nieplanowana wizyta w ośrodku badawczym, bez zastosowania kortykosteroidów systemowych.</p> <p>Ciężkie zaostrzenie: (1) zaostrzenie wymagające stosowania kortykosteroidów systemowych przez conajmniej 3 dni, (2) zaostrzenie wymagające leczenia w trybie doraźnym z zastosowaniem kortykosteroidów systemowych lub hospitalizacji przez >12 godzin.</p> <p>PEF mierzono dwa razy dziennie (rano i wieczorem).</p>																						
<p>Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami</p>	<p>Czas od początku 3 fazy badania (redukcja dawki ICS) do wystąpienia pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem objawów astmy i nocnymi wybudzeniami.</p>	<p>liczba i odsetek pacjentów ze zdarzeniem, HR z 95% CI, <i>p-value</i></p>	<p>FAS</p>																				
<p>Poprawa wyników ACQ</p>	<p>Pacjenci u których nastąpiła istotna klinicznie poprawa wyników w skali ACQ (MID >5 punktów) bez zwiększania dawki ICS lub brak istotnej klinicznie poprawy pomimo zmniejszonego zużycia ICS pod koniec badania.</p> <table border="1" data-bbox="496 1688 1015 1964"> <thead> <tr> <th data-bbox="496 1688 679 1787">ACQ względem wartości wyjściowych</th> <th colspan="3" data-bbox="679 1688 1015 1787">Zużycie ICS względem wartości wyjściowych</th> </tr> <tr> <th data-bbox="496 1787 679 1845"></th> <th data-bbox="679 1787 767 1845"><0</th> <th data-bbox="767 1787 839 1845">0</th> <th data-bbox="839 1787 1015 1845">>0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="496 1845 679 1904">poprawa (MID ≤ 0,5)</td> <td data-bbox="679 1845 767 1904">+</td> <td data-bbox="767 1845 839 1904">+</td> <td data-bbox="839 1845 1015 1904">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="496 1904 679 1964">brak poprawy (> 0,5 > MID < 0,5)</td> <td data-bbox="679 1904 767 1964">+</td> <td data-bbox="767 1904 839 1964">-</td> <td data-bbox="839 1904 1015 1964">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="496 1964 679 2022">pogorszenie (MID ≥ 0,5)</td> <td data-bbox="679 1964 767 2022">-</td> <td data-bbox="767 1964 839 2022">-</td> <td data-bbox="839 1964 1015 2022">-</td> </tr> </tbody> </table>	ACQ względem wartości wyjściowych	Zużycie ICS względem wartości wyjściowych				<0	0	>0	poprawa (MID ≤ 0,5)	+	+	-	brak poprawy (> 0,5 > MID < 0,5)	+	-	-	pogorszenie (MID ≥ 0,5)	-	-	-	<p>liczba i odsetek pacjentów ze zdarzeniem, OR z 95% CI, <i>p-value</i></p>	<p>FAS</p>
ACQ względem wartości wyjściowych	Zużycie ICS względem wartości wyjściowych																						
	<0	0	>0																				
poprawa (MID ≤ 0,5)	+	+	-																				
brak poprawy (> 0,5 > MID < 0,5)	+	-	-																				
pogorszenie (MID ≥ 0,5)	-	-	-																				

Punkt końcowy	Definicja/sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Populacja																			
Poprawa AQLQ(S)	<p>Pacjenci u których nastąpiła istotna klinicznie poprawa wyników w skali AQLQ(S) (MID >5 punktów) bez zwiększania dawki ICS lub brak istotnej klinicznie poprawy pomimo zmniejszonego zużycia ICS pod koniec badania.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">AQLQ względem wartości wyjściowych</th> <th colspan="3">Zużycie ICS względem wartości wyjściowych</th> </tr> <tr> <th><0</th> <th>0</th> <th>>0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>poprawa (MID ≤ 0,5)</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>brak poprawy (> 0,5 > MID < 0,5)</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>pogorszenie (MID ≥ 0,5)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	AQLQ względem wartości wyjściowych	Zużycie ICS względem wartości wyjściowych			<0	0	>0	poprawa (MID ≤ 0,5)	+	+	-	brak poprawy (> 0,5 > MID < 0,5)	+	-	-	pogorszenie (MID ≥ 0,5)	-	-	-	liczba i odsetek pacjentów ze zdarzeniem, OR z 95% CI, <i>p-value</i>	FAS
AQLQ względem wartości wyjściowych	Zużycie ICS względem wartości wyjściowych																					
	<0	0	>0																			
poprawa (MID ≤ 0,5)	+	+	-																			
brak poprawy (> 0,5 > MID < 0,5)	+	-	-																			
pogorszenie (MID ≥ 0,5)	-	-	-																			
Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zastosowaniem SABA	Czas od początku 3 fazy badania (redukcja dawki ICS) do wystąpienia pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zużyciem SABA.	liczba i odsetek pacjentów ze zdarzeniem, HR z 95% CI, <i>p-value</i>	FAS																			
Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc	Czas od początku 3 fazy badania (redukcja dawki ICS) do wystąpienia pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc.	liczba i odsetek pacjentów ze zdarzeniem, HR z 95% CI, <i>p-value</i>	FAS																			
Czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy	Czas od początku 3 fazy badania (redukcja dawki ICS) do wystąpienia pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy.	liczba i odsetek pacjentów ze zdarzeniem, HR z 95% CI, <i>p-value</i>	FAS																			

11.6. Badanie Mungan 1999

Tabela 81. Charakterystyka badania Mungan 1999 [32].

Parametr	Mungan 1999
Podtyp wg AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	jeden ośrodek zlokalizowany w Turcji
typ badania	RCT, trójramienne, w schemacie grup równoległych.
randomizacja	tak
zaślepienie	pojedyncze (względem SLIT), nie zachowane dla porównania SCIT vs PLC w postaci kropli podjęzykowych, brak szczegółowych danych

Parametr	Mungan 1999
hipoteza badawcza	brak danych
Oceniane punkty końcowe	Nie sprecyzowano pierwszorzędowego punktu końcowego. Oceniano: <ul style="list-style-type: none"> • nasilenie objawów astmy (<i>asthma score</i>) • nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (<i>rhinitis score</i>), • zużycie leków przeciwastmatycznych/przeciwalergicznych (<i>medication score</i>), • test prowokacji z metacholiną, • bezpieczeństwo, • parametry laboratoryjne.
Okres obserwacji	12 miesięcy
Utrata z badania	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.
Analiza ITT	zachowana
Źródła finansowania	brak danych
Identyfikator badania	brak danych
Publikacje do badania	Mungan 1999 [32]

Tabela 82. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania Mungan 1999 [32].

Badanie	Mungan 1999
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na alergeny roztoczy kurzu domowego z objawami nieżytu nosa i astmy przez co najmniej 3 kolejne lata przed włączeniem do badania • utrzymywanie się objawów pomimo stosowania farmakoterapii i unikania ekspozycji na alergen • FEV1 >70% wartości należnej • dodatni wynik testów skórnych w kierunku roztoczy <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub <i>Dermatophagoides farinae</i> • dodatni wynik testu dla swoistych IgE przeciwko <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub <i>Dermatophagoides farinae</i> • brak nadwrażliwości na inne alergeny wziewne w testach skórnych • brak wcześniejszego leczenia immunoterapią alergenową
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • choroby układu immunologicznego • choroby układowe • nowotwory złośliwe

Tabela 83. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania *Mungan 1999* [32].

Cecha populacji		Mungan 1999	
		Phostal®	PLC
Liczebność, N		10	11
Wiek, średnia w latach (SD), [zakres]		28,70 (6,57), [18-39]	33,27 (8,45), [18-46]
Płeć żeńska, n (%)		6 (60*)	10 (90,1*)
Czas trwania choroby, średnia w latach (SD)		6,20 (2,97)	7,27 (3,07)
Stosowane leczenie, n (%)	wziewne kortykosteroidy	10 (100*)	10 (90,1*)
	leki antyhistaminowe	10 (100*)	11 (100*)
	beta-2 mimetyki	10 (100*)	11 (100*)
Poziom IgE, średnia geometryczna w kU/L		311,89	288,40

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 84. Charakterystyka interwencji w badaniu *Mungan 1999* [32].

Badanie	Interwencja	Skład	Dawkowanie i droga podania	Okres leczenia	Kointerwencje
<i>Mungan 1999</i>	Phostal®	preparat Stallergenes, fosforan wapnia jako adjuwant; wyciąg alergenowy <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i>	podanie podskórne, początkowa dawka 0,1 IR/ml, następnie cotygodniowy wzrost dawki do 1 IR/ml, 10 IR/ml, do momentu osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki (0,15-0,75 ml), kontynuowanie przez 3-6 miesięcy w odstępach dwutygodniowych, następnie do końca leczenia w odstępach czterotygodniowych	12 miesięcy	Większość pacjentów włączonych do badania stosowała ICS (co 3 miesiące oceniano stan pacjenta i możliwość redukcji dawki). Dozwolone stosowanie leków przeciwalergicznym (leki antyhistaminowe) oraz przeciwastmatycznym (salbutamol) na żądanie.
	PLC	placebo w postaci kropli podjęzykowych	podanie podjęzykowe, każdego dnia przed śniadaniem z zatrzymaniem przez przynajmniej 3 minuty w jamie ustnej		

Tabela 85. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu Mungan 1999 [32].

Punkt końcowy	Definicja/sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Populacja	
Nasilenie objawów astmy	Codziennie notowane w dzienniczku objawy wraz z nasileniem, zgodnie ze skalą opublikowaną przez Tari 1990.	średnia w początkowym okresie leczenia, średnia z pierwszych 6 miesięcy leczenia, średnia z kolejnych 6 miesięcy leczenia, p-value, dane przedstawiono także na wykresie	ITT	
Nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa	Codziennie notowane w dzienniczku objawy wraz z nasileniem, zgodnie ze skalą opublikowaną przez Tari 1990.	średnia w początkowym okresie leczenia, średnia z pierwszych 6 miesięcy leczenia, średnia z kolejnych 6 miesięcy leczenia, p-value, dane przedstawiono także na wykresie	ITT	
Zużycie leków	Zużycie leków w 12 stopniowej skali.		średnia w początkowym okresie leczenia, średnia z pierwszych 6 miesięcy leczenia, średnia z kolejnych 6 miesięcy leczenia, p-value, dane przedstawiono także na wykresie	
		Lek		Punktacja
		brak leczenia		0
		kortykosteroidy		
		400 µg/dzień		1
		400-800 µg/dzień		2
		800-1500 µg/dzień		3
		>1500 µg/dzień		4
		beta-2 agoniści		
		<2 razy/tydzień		1
		≥2 razy/tydzień lub więcej		2
		codziennie		3
		długodziałający beta-2 agoniści		4
		leki antyhistaminowe		
	<2 razy/tydzień	1		
	≥2 razy/tydzień lub więcej	2		
	codziennie	3		
	steroidy donosowe	4		

11.7. Heterogeniczność kliniczna i metodologiczna (porównanie pośrednie)

Badanie MITRA, przeprowadzone w 109 ośrodkach w Europie, zaprojektowane w metodyce *superiority* charakteryzowało się wysoką wiarygodnością. W badaniu utajniono regułę alokacji, a pacjentów do grup przydzielono z zastosowaniem randomizacji blokowej ze stratyfikacją. W badaniu dokonano zaślepienia pacjentów, badaczy, personelu oraz osób oceniających wyniki, co pozwala na ograniczenie ryzyka błędu systematycznego. Placebo miało formę podjęzykowej tabletki, zbliżonej do interwencji aktywnej pod względem wyglądu, zapachu i smaku. Schemat badania obejmował 3 etapy – pierwszy, *screeningu* (5-7 tygodni), drugi – *add-on* z ICS (7-12 miesięcy) oraz trzeci – immunoterapii podczas okresu redukcji dawki ICS (6 miesięcy), w którym oceniano skuteczność leczenia. Większość predefiniowanych punktów końcowych analizowano w metodyce *time-to-event*. Pierwszorzędowy punkt końcowy, czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy analizowano w populacji FAS-MI (ang. *full analysis set with multiple imputations*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (zgodna z ITT), oraz FAS (ang. *full analysis set ang. full analysis set with multiple imputations*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy uczestniczyli w okresie

oceny skuteczności. Pozostałe punkty końcowe analizowano w populacji FAS. Do grupy ACARIZAX® i placebo włączono sumarycznie ponad 550 pacjentów.

Badanie *Mungan 1999* charakteryzowało się niską wiarygodnością, ze względu na brak opisu metody randomizacji i utajnienia reguły alokacji. Nie sprecyzowano hipotezy badawczej oraz pierwszorzędných punktów końcowych. Badanie zostało opisane jako pojedynczo zaślepione, ale na podstawie opisu placebo można wnioskować, iż w przypadku porównania SCIT vs placebo nie zastosowano maskowania (placebo w postaci kropli podjęzykowych). Leczenie trwało 12 miesięcy; wyniki skuteczności raportowano oddzielnie dla pierwszych 6 miesięcy i ostatnich 6 miesięcy leczenia. Wyniki analizowano w oparciu o populację ITT. Do badania włączono niewielką liczebnie populację pacjentów (ok. 10 pacjentów w ramieniu terapeutycznym).

Kryteria włączenia do badania *MITRA* oraz *Mungan 1999* zostały jasno sprecyzowane; populacje pacjentów nie różniły się istotnie w zakresie charakterystyki klinicznej i demograficznej.

Do badania *MITRA* włączano dorosłych pacjentów, z istotną klinicznie astmą alergiczną (FEV1>60% wartości należnej) wywołaną roztoczymi kurzu domowego, trwającą co najmniej rok przed włączeniem do badania z współwystępującym AR. Jedno z kryteriów włączenia stanowiły także stosowanie leków przeciwastmatycznych w celu kontroli objawów przez przynajmniej 6 miesięcy w roku poprzedzających włączenie do badania oraz nieadekwatnie kontrolowana astma za pomocą ICS. Większość uczestników badania przejawiała cechy nadwrażliwości na więcej niż 1 alergen.

Do badania *Mungan 1999* włączano dorosłych pacjentów z astmą alergiczną wywołaną roztoczymi kurzu domowego i współtowarzyszącym alergicznym nieżytem nosa, z objawami nieadekwatnie kontrolowanymi pomocą leczenia farmakologicznego i prewencji wtórnej. Pacjenci charakteryzowali się FEV1>70% wartości należnej. Do badania włączano pacjentów, którzy nie wykazywali cech nadwrażliwości na inne alergeny wziewne. Prawie wszyscy pacjenci stosowali przed włączeniem do badania steroidy wziewne, leki antyhistaminowe i beta-2 mimetyki.

Porównanie zbieżnych cech charakterystyki kliniczno-demograficznej zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 86. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania *Mungan 1999* [32].

Cecha populacji	MITRA		Mungan 1999		
	ACARIZAX®	PLC	Phostal®	PLC	
Liczebność, N	282	277	10	11	
Wiek, średnia w latach (SD), [zakres]	33,7 (11,6) [17,0-83,0]	33,0 (12,2) [18,0-83,0]	28,70 (6,57), [18-39]	33,27 (8,45), [18-46]	
Płeć żeńska, n (%)	135 (48)	126 (45)	6 (60*)	10 (90,1*)	
Stosowane leczenie, n (%)	wziewne kortykosteroidy	602 (264) [200-1200]**	580 (246) [400-1200]**	10 (100*)	10 (90,1*)
	leki antyhistaminowe	ND	ND	10 (100*)	11 (100*)
	beta-2 mimetyki	1,23 (1,47) [0,0-7,38]***	1,30 (1,53) [0,00-11,14]***	10 (100*)	11 (100*)

Cecha populacji	MITRA		Mungan 1999		
	ACARIZAX®	PLC	Phostal®	PLC	
Poziom IgE specyficznych dla <i>D. farinae</i> w mg _A /L, średnia (SD) [zakres]	0,5 (0,9) [0,0-6,4]	0,4 (0,5) [0,0-3,7]	311,89 [^]	288,40 [^]	
Poziom IgE specyficznych dla <i>D. pteronyssinus</i> w mg _A /L, średnia (SD) [zakres]	0,4 (0,6) [0,0-6,4]	0,5 (0,5) [0,0-3,4]	311,89	288,40	
Występowanie nadwrażliwości, n (%)	tylko HDM	91 (32)	102 (37)	10 (100)	11 (100)
	HDM i jeden alergen	45 (16)	44 (16)	0	0
	HDM i 2 inne alergeny	48 (17)	41 (15)	0	0
	≥3 alergenów innych niż HDM	98 (35)	90 (32)	0	0

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

** Zużycie ICS w momencie randomizacji (µg budesonidu/dzień), średnia (SD) [zakres].

*** Dobowe zużycie SABA (liczba pojedynczych 200 µg dawek), średnia (SD) [zakres].

[^] Poziom IgE dla *D. pteronyssinus* i *D. farinae*, średnia geometryczna w kU/L.

W próbie klinicznej MITRA, przez okres 7-12 miesięcy pacjenci stosowali immunoterapię jako leczenie *add-on* do ICS (oraz SABA jako leczenie doraźne), a następnie, przez 6 miesięcy, dokonując stopniowej redukcji zastosowania ICS, oceniano skuteczność leczenia produktem ACARIZAX®. W badaniu Mungan 1999, prawie wszyscy pacjenci wyjściowo stosowali ICS. Jako leczenie ratunkowe dozwolone było stosowanie salbutamolu (albuterolu) oraz leków przeciwhistaminowych. Co 3 miesiące, badacze oceniali możliwość redukcji dawki ICS, a skuteczność leczenia oceniano po pierwszych sześciu miesiącach leczenia oraz w sześciu ostatnich miesiącach leczenia.

Wybór punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności immunoterapii alergenowej był nieco odmienny. Próba kliniczna dla produktu ACARIZAX® opublikowana w 2016 roku, skupiała się na analizie punktów końcowych typu *time-to-event*, natomiast w badaniu dla refundowanego SCIT, przeprowadzonego w latach 90-tych ubiegłego wieku, oceniano nasilenie objawów astmy. W badaniu dla komparatora stopień zaraportowania danych odnoszących się do bezpieczeństwa SCIT był niewielki, co uniemożliwiło pełną ocenę porównawczą bezpieczeństwa.

11.8. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR

Tabela 87. Skala AMSTAR służąca do oceny jakości przeglądów systematycznych [15, 16].

Pytanie	Ocena
1. Czy cel przeglądu systematycznego oraz kryteria włączenia i wykluczenia badań zostały zdefiniowane „a priori”?	Tak/Nie/Niejasne/Nie dotyczy
2. Czy selekcja badań do przeglądu i ekstrakcja danych zostały przeprowadzone przez co najmniej dwóch niezależnych analityków z ustaleniem jednej wersji konsensusowej?	Tak/Nie/Niejasne/Nie dotyczy

Pytanie	Ocena
3. Czy przeprowadzono wyczerpujące przeszukanie literatury, wykorzystując co najmniej dwie elektroniczne bazy danych, z podaniem zakresu lat wyszukiwania oraz słów Tak/Nie/Niejasne/Nie dotyczy kluczowych?	
4. Czy badania były wyszukiwane niezależnie od statusu publikacji – tj. czy włączono tzw. szarą literaturę (raporty nieopublikowane, abstrakty konferencyjne, dysertacje naukowe lub dane pochodzące z rejestrów badań klinicznych)?	
5. Czy przedstawiono listę badań włączonych oraz wykluczonych z przeglądu systematycznego wraz z referencjami?	Tak/Nie/Niejasne/Nie dotyczy
6. Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu (<i>critical appraisal</i>)?	Tak/Nie/Niejasne/Nie dotyczy
7. Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego i przedstawiono jej wyniki? ?	Tak/Nie/Niejasne/Nie dotyczy
8. Czy podczas interpretacji wyników przeglądu systematycznego uwzględniono wiarygodność włączonych badań?	Tak/Nie/Niejasne/Nie dotyczy
9. Czy przeprowadzono test statystyczny dla oceny homogeniczności badań przed wykonaniem agregacji danych? (lub czy uzasadniono brak przeprowadzenia agregacji danych z powodu heterogeniczności badań?)	Tak/Nie/Niejasne/Nie dotyczy
10. Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z wybiórczym publikowaniem wyników badań (ang. <i>publication bias</i>)? (przy czym ryzyko musi być ocenione testem statystycznym lub przedstawione w formie graficznej*)	Tak/Nie/Niejasne/Nie dotyczy
*Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że ryzyko błędu nie mogło zostać oszacowane z uwagi na małą liczbę włączonych badań (<10) należy przyznać punkt.	
11. Czy uwzględniono informację na temat potencjalnego konfliktu interesów autorów? (ewentualne źródła finansowania badań powinny zostać podane zarówno dla pojedynczych badań klinicznych jak i dla przeglądu systematycznego)	Tak/Nie/Niejasne/Nie dotyczy
Suma	

Tabela 88. Ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do analizy.

Pytanie	Calderon 2013	Chelladurai 2013	Lin 2013
1. Czy cel przeglądu systematycznego oraz kryteria włączenia i wykluczenia badań zostały zdefiniowane „a priori”?	Tak	Tak	Tak
2. Czy selekcja badań do przeglądu i ekstrakcja danych zostały przeprowadzone przez co najmniej dwóch niezależnych analityków z ustaleniem jednej wersji konsensusowej?	Niejasne	Tak	Tak
3. Czy przeprowadzono wyczerpujące przeszukanie literatury, wykorzystując co najmniej dwie elektroniczne bazy danych, z podaniem zakresu lat wyszukiwania oraz słów kluczowych?	Tak	Tak	Tak

4. Czy badania były wyszukiwane niezależnie od statusu publikacji – tj. czy włączono tzw. szarą literaturę (raporty nieopublikowane, abstrakty konferencyjne, dysertacje naukowe lub dane pochodzące z rejestrów badań klinicznych)?	Niejasne	Niejasne	Tak
5. Czy przedstawiono listę badań włączonych oraz wykluczonych z przeglądu systematycznego wraz z referencjami?	Tak	Nie	Tak
6. Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu (<i>critical appraisal</i>)?	Tak	Tak	Tak
7. Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego i przedstawiono jej wyniki? ?	Nie	Tak	Tak
8. Czy podczas interpretacji wyników przeglądu systematycznego uwzględniono wiarygodność włączonych badań?	No	Tak	Tak
9. Czy przeprowadzono test statystyczny dla oceny homogeniczności badań przed wykonaniem agregacji danych? (lub czy uzasadniono brak przeprowadzenia agregacji danych z powodu heterogeniczności badań?)	Niejasne	Tak	Tak
10. Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z wybiórczym publikowaniem wyników badań (ang. <i>publication bias</i>)? (przy czym ryzyko musi być ocenione testem statystycznym lub przedstawione w formie graficznej*)	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
*Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że ryzyko błędu nie mogło zostać oszacowane z uwagi na małą liczbę włączonych badań (<10) należy przyznać punkt.			
11. Czy uwzględniono informację na temat potencjalnego konfliktu interesów autorów? (ewentualne źródła finansowania badań powinny zostać podane zarówno dla pojedynczych badań klinicznych jak i dla przeglądu systematycznego)	Nie	Nie	Tak
Suma	4	7	10

11.9. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny wiarygodności badań RCT

Tabela 89. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny wiarygodności badań RCT [13].

Źródło błędu systematycznego	Ryzyko błędu	Uzasadnienie
błąd selekcji (<i>selection bias</i>)		
reguła alokacji (<i>random sequence generation</i>)	niskie/wysokie/niejasne	
utajnienie reguły alokacji (<i>allocation concealment</i>)	niskie/wysokie/niejasne	

błąd przeprowadzenia badania (<i>performance bias</i>)	
zaślepienie uczestników badania i personelu	niskie/wysokie/niejasne
błąd detekcji (<i>detection bias</i>)	
zaślepienie oceniających wyniki	niskie/wysokie/niejasne
błąd utraty (<i>attrition bias</i>)	
utrata pacjentów/brak danych	niskie/wysokie/niejasne
błąd raportowania (<i>reporting bias</i>)	
wybiórczość raportowania	niskie/wysokie/niejasne
inne	
inne czynniki	niskie/wysokie/niejasne

Tabela 90. Ocena wiarygodności badania MERIT (MT06).

Źródło błędu systematycznego	Ryzyko błędu	Uzasadnienie
błąd selekcji (<i>selection bias</i>)		
reguła alokacji (random sequence generation)	niskie	zastosowanie metody losowej (randomizacja blokowa ze stratyfikacją)
utajnienie reguły alokacji (allocation concealment)	niejasne	randomizacja przeprowadzona w oparciu o listę generowaną przez niezależnego statystyka; brak szczegółowych danych pozwalających ocenić przebieg alokacji
błąd przeprowadzenia badania (<i>performance bias</i>)		
zaślepienie uczestników badania i personelu	niskie	podwójne zaślepienie (pacjenci, badacze, personel, oceniający wyniki)
błąd detekcji (<i>detection bias</i>)		
zaślepienie oceniających wyniki	niskie	podwójne zaślepienie (pacjenci, badacze, personel, oceniający wyniki)
błąd utraty (<i>attrition bias</i>)		
utrata pacjentów/brak danych	niskie	szczegółowy opis odsetka utraconych pacjentów wraz z podaniem przyczyny w każdym z ramion; analiza pierwszorzędowego punktu końcowego zgodnie z ITT; imputacja danych opierająca się na konserwatywnym założeniu braku efektu leczenia metodą wielokrotnego przypisywania (<i>multiple imputations</i>)

błąd raportowania (<i>reporting bias</i>)		
wybiórczość raportowania	niskie	nie zidentyfikowano pełnego protokołu badania; wyniki dla wszystkich punktów końcowych wskazanych w publikacji oraz w rejestrze EU Clinical Trials Register dla badania EudraCT 2011-002277-38 zostały opublikowane
inne		
inne czynniki	niskie	brak
Ogólne ryzyko błędu systematycznego: NISKIE		

Tabela 91. Ocena wiarygodności badania P001.

Źródło błędu systematycznego	Ryzyko błędu	Uzasadnienie
błąd selekcji (<i>selection bias</i>)		
reguła alokacji (random sequence generation)	niskie	zastosowanie metody losowej (randomizacja ze stratyfikacją)
utajnienie reguły alokacji (allocation concealment)	niskie	randomizacja centralna z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych
błąd przeprowadzenia badania (<i>performance bias</i>)		
zaślepienie uczestników badania i personelu	niskie	podwójne zaślepienie (pacjenci, badacze, personel)
błąd detekcji (<i>detection bias</i>)		
zaślepienie oceniających wyniki	niejasne	podwójne zaślepienie (pacjenci, badacze, personel, oceniający wyniki); brak danych dotyczących zaślepienia oceniającego wyniki
błąd utraty (<i>attrition bias</i>)		
utrata pacjentów/brak danych	niskie	szczegółowy opis odsetka utraconych pacjentów wraz z podaniem przyczyny w każdym z ramion; analiza pierwszorzędowego punktu końcowego tożsama z ITT (z wyłączeniem jednego pacjenta)
błąd raportowania (<i>reporting bias</i>)		
wybiórczość raportowania	niskie	nie zidentyfikowano pełnego protokołu badania; wyniki dla wszystkich punktów końcowych wskazanych w publikacji oraz w rejestrze clinicaltrials.gov dla badania NCT01700192 zostały opublikowane
inne		

inne czynniki	niskie	brak
Ogólne ryzyko błędu systematycznego: NISKIE		

Tabela 92. Ocena wiarygodności badania MITRA (MT-04).

Źródło błędu systematycznego	Ryzyko błędu	Uzasadnienie
błąd selekcji (<i>selection bias</i>)		
reguła alokacji (random sequence generation)	niskie	zastosowanie metody losowej (randomizacja blokowa ze stratyfikacją)
utajnienie reguły alokacji (allocation concealment)	niskie	lista randomizacyjna przygotowana przez niezależnego statystyka; do czasu odśledzenia badania kod randomizacji stanowił informację poufną; papierowe kopie przechowywane w zaklejonych kopertach
błąd przeprowadzenia badania (<i>performance bias</i>)		
zaślepienie uczestników badania i personelu	niskie	podwójne zaślepienie (pacjenci, badacze, personel, oceniający wyniki)
błąd detekcji (<i>detection bias</i>)		
zaślepienie oceniających wyniki	niskie	podwójne zaślepienie (pacjenci, badacze, personel, oceniający wyniki)
błąd utraty (<i>attrition bias</i>)		
utrata pacjentów/brak danych	niskie	szczegółowy opis odsetka utraconych pacjentów wraz z podaniem przyczyny w każdym z ramion; analiza pierwszorzędowego punktu końcowego zgodna z ITT; brakujące dane zastępowane metodą wielokrotnego przypisywania (multiple imputations)
błąd raportowania (<i>reporting bias</i>)		
wybiórczość raportowania	niskie	zidentyfikowano pełny protokół badania opublikowany przez ALK, wyniki predefiniowanych punktów końcowych zostały opublikowane (z wyjątkiem niektórych punktów o charakterze eksploracyjnym)
inne		
inne czynniki	niskie	brak
Ogólne ryzyko błędu systematycznego: NISKIE		

Tabela 93. Ocena wiarygodności badania Mungan 1999.

Źródło błędu systematycznego	Ryzyko błędu	Uzasadnienie
błąd selekcji (selection bias)		
reguła alokacji (random sequence generation)	niejasne	brak opisu metody randomizacji
utajnienie reguły alokacji (allocation concealment)	niejasne	brak opisu <i>allocation concealment</i>
błąd przeprowadzenia badania (performance bias)		
zaślepienie uczestników badania i personelu	wysokie	badanie opisywane przez autorów jako pojedynczo zaślepienie; nie podano informacji na temat zaślepionych stron badania; placebo w postaci kropli podjęzykowych, interwencja w postaci wstrzyknięć podskórnych, w związku z czym można założyć, iż w analizowanym porównaniu SCIT vs PLC nie zastosowano zaślepienia
błąd detekcji (detection bias)		
zaślepienie oceniających wyniki	wysokie	badanie opisywane przez autorów jako pojedynczo zaślepienie; nie podano informacji na temat zaślepionych stron badania; placebo w postaci kropli podjęzykowych, interwencja w postaci wstrzyknięć podskórnych, w związku z czym można założyć, iż w analizowanym porównaniu SCIT vs PLC nie zastosowano zaślepienia
błąd utraty (attrition bias)		
utrata pacjentów/brak danych	niskie	wszyscy pacjenci ukończyli badanie
błąd raportowania (reporting bias)		
wybiórczość raportowania	niskie	nie zidentyfikowano pełnego protokołu badania oraz identyfikatorów badania, punkty końcowe wskazane w metodycie (publikacja) zostały zaraportowane w dalszej części publikacji
inne		
inne czynniki	niejasne	dobór grupy kontrolnej dla SCIT w postaci kropli podjęzykowych
Ogólne ryzyko błędu systematycznego: WYSOKIE		

11.10. Kwestionariusz ACQ

Tabela 94. Kwestionariusz kontroli astmy ACQ (badanie MITRA) [34].

Pytanie	Odpowiedź
---------	-----------

Jak często budził/a się Pan/i w nocy z powodu astmy w ciągu ostatniego tygodnia?	(0) nigdy, (1) bardzo rzadko, (2) rzadko, (3) kilka razy, (4) wiele razy, (5) większość nocy, (6) noce nieprzespane z powodu astmy
Jak bardzo uciążliwe były objawy astmy, gdy rano budził/a się Pan/i w ciągu ostatniego tygodnia?	(0) bez objawów, (1) bardzo łagodne objawy, (2) łagodne objawy, (3) umiarkowane objawy, (4) dość ciężkie objawy, (5) ciężkie objawy, (6) bardzo ciężkie objawy
Jak bardzo była ograniczona Pana/i aktywność z powodu astmy w ciągu ostatniego tygodnia?	(0) nieograniczona (1) nieznacznie ograniczona, (2) trochę ograniczona, (3) umiarkowanie ograniczona, (4) znacznie ograniczona, (5) bardzo ograniczona, (6) całkowicie ograniczona
Ogólnie, jak bardzo odczuwał/a Pan/i duszność z powodu astmy podczas ostatniego tygodnia?	(0) wcale, (1) bardzo nieznacznie, (2) nieznacznie, (3) umiarkowanie, (4) dość znacznie, (5) znacznie, (6) bardzo znacznie
Ogólnie, jak często miał/a Pan/i świszczący oddech podczas ostatniego tygodnia?	(0) nigdy, (1) bardzo rzadko, (2) rzadko, (3) czasem, (4) często, (5) większość czasu, (6) stale
Ile dawek/ inhalacji leku doraźnego użył/a Pan/i zazwyczaj każdego dnia w ciągu ostatniego tygodnia?	(0) wcale, (1) 1-2 dawki, (2) 3-4 dawki, (3) 5-8 dawek, (4) 9-12 dawek, (5) 13-16 dawek, (6) >16 dawek
FEV1 przed lekiem bronchodylatacyjnym :	(0) >95% należnej, (1) 95-90%, (2) 89-80%,
FEV1 należnej:	(3) 79-70%, (4) 69-60%, (5) 59-50%, (6) <
FEV1% należnej:	50% wartości należnej

11.11. Kwestionariusz RQLQ[S]

Tabela 95. Kwestionariusz jakości życia RQLQ(S) [35].

Domena	Odpowiedź
Codzienna aktywność	(0) niekłopotliwe, (1) nieznacznie kłopotliwe, (2) trochę kłopotliwe, (3) średnio kłopotliwe, (4) dość kłopotliwe, (5) bardzo kłopotliwe, (6) niezmiernie kłopotliwe
Sen	(0) niekłopotliwe, (1) nieznacznie kłopotliwe, (2) trochę kłopotliwe, (3) średnio kłopotliwe, (4) dość kłopotliwe, (5) bardzo kłopotliwe, (6) niezmiernie kłopotliwe
Inne objawy	(0) niekłopotliwe, (1) nieznacznie kłopotliwe, (2) trochę kłopotliwe, (3) średnio kłopotliwe, (4) dość kłopotliwe, (5) bardzo kłopotliwe, (6) niezmiernie kłopotliwe
Problemy praktyczne	(0) niekłopotliwe, (1) nieznacznie kłopotliwe, (2) trochę kłopotliwe, (3) średnio kłopotliwe, (4) dość kłopotliwe, (5) bardzo kłopotliwe, (6) niezmiernie kłopotliwe

Objawy ze strony nosa	(0) niekłopotliwe, (1) nieznacznie kłopotliwe, (2) trochę kłopotliwe, (3) średnio kłopotliwe, (4) dość kłopotliwe, (5) bardzo kłopotliwe, (6) niezmiernie kłopotliwe
Objawy ze strony oczu	(0) niekłopotliwe, (1) nieznacznie kłopotliwe, (2) trochę kłopotliwe, (3) średnio kłopotliwe, (4) dość kłopotliwe, (5) bardzo kłopotliwe, (6) niezmiernie kłopotliwe
Emocje	(0) niekłopotliwe, (1) nieznacznie kłopotliwe, (2) trochę kłopotliwe, (3) średnio kłopotliwe, (4) dość kłopotliwe, (5) bardzo kłopotliwe, (6) niezmiernie kłopotliwe

11.12. Skale oceny objawów/zużycia leków

Tabela 96. Skale TCRS, TCS, TCCS [22, 25].

Objawy/Zużycie leków	Punktacja	Maksymalny wynik
Objawy alergicznego nieżytu nosa (AR DSS)		
katar	0 pkt=brak objawów	3
zatkany nos	1 pkt=łagodne objawy	3
kichanie	2 pkt=umiarkowane objawy	3
świąd nosa	3 pkt=ciężkie objawy	3
Maksimum		12
Objawy zapalenia spojówek (C DSS)		
świąd oczu	0 pkt=brak objawów	3
	1 pkt=łagodne objawy	
	2 pkt=umiarkowane objawy	
łzawienie	3 pkt=ciężkie objawy	3
Maksimum		6
Zużycie leków dla alergicznego nieżytu nosa (AR DMS)		
loratadyna w tabletkach, 10 mg/5 mg*	1 tabletka/dziennie	4
mometazon, spray donosowy, 50 µg/dawka lub budesonid*, spray donosowy, 64 µg/dawka	2 dawki do każdego z nozdrzy/dziennie	2
Maksimum		12
Zużycie leków dla zapalenia spojówek (C DMS)		
Loratadyna w tabletkach, 10 mg/5 mg*	1 tabletka/dziennie	2

Objawy/Zużycie leków	Punktacja	Maksymalny wynik
Olopatadyna, krople do oczu, 1 kropla do każdego z 0,1%/azelastyna, krople do oczu 0,05% oczu, dwa razy dziennie	1,5	6
Maksimum		8
TCRS (AR DSS+ AR DMS)		0-24
TCS (AR DSS+AR DMS + C DSS+ C DMS)		0-38
TCCS (C DSS+ C DMS)		0-14

* Badanie Demoly 2016.

11.13. Charakterystyka badania Ullrich 2007

Tabela 97. Charakterystyka badania Ullrich 2007 [49].

Parametr	Ullrich 2007	
Podtyp wg AOTMiT	IV C	
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe, Niemcy	
Metodyka	Typ badania	prospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe, przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej
	Randomizacja	nie dotyczy
	Zaślepienie	nie dotyczy
	Hipoteza badawcza	nie dotyczy
Interwencja	Novo-Helisen Depot® (Allergopharma), 584 terapie, w tym 260 za pomocą wyciągów roztoczy kurzu domowego	
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Ocena stanu zdrowia w skali VAS, nasilenie objawów astmy i zużycie leków przeciwastmatycznych, stopień dyscypliny terapeutycznej, bezpieczeństwo. 	
Kryteria włączenia	Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa, z lub bez współtowarzyszącej astmy alergicznej/alergicznego zapalenia spojówek, leczeni preparatem Novo-Helisen Depot®.	
Kryteria wykluczenia	brak danych	
Liczba pacjentów, N	523	

Parametr	Ullrich 2007		
Wiek w latach, mediana (zakres)	24 (5-71)		
Płeć męska, n (%)	211 (40)		
Alergiczny nieżyt nosa, n (%)	470* (90)		
Astma alergiczna, n (%)	178* (34)		
Alergiczne zapalenie spojówek, n (%)	319* (61)		
Alergia monowalentna, n (%)	329* (63)		
Charakterystyka pacjentów	Leki antyhistaminowe	403* (77)	
	Wcześniejsza terapia, n (%)	Glikokortykosteroidy	167* (32)
		Beta-2 mimetyki	84* (16)
		Stabilizatory komórek tucznych	146* (28)
	Testy skórne	468 (89)	
	Testy prowokacyjne	121 (21)	
	Swoiste IgE	296 (56)	
	Diagnoza na podstawie, n (%)	Testy skórne i prowokacyjne	94 (18)
		Testy skórne i swoiste IgE	227 (43)
		Testy skórne, testy prowokacyjne, swoiste IgE	66 (13)
Czas leczenia	12-24 miesięcy		
Utrata pacjentów z badania	Do badania włączono 523 pacjentów. Sumarycznie 35 pacjentów (6%) przerwało leczenie: z powodu zdarzeń niepożądanych (2 pts), braku skuteczności leczenia (1 pt), nie pojawienie się na wizycie (21 pts), brak danych (11 pts).		
Identyfikator badania	Brak danych		
Źródła finansowania	Brak danych		
Publikacje	Ullrich 2007 [49]		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

11.14. Charakterystyka badania Corzo 2014

Tabela 98. Charakterystyka badania Corzo 2014 [45] (dorośli).

Parametr		Corzo 2014						
Podtyp wg AOTMiT		II A						
Liczba ośrodków		wieloośrodkowe, Dania						
Metodyka	Typ badania	RCT, I fazy, z eskalacją dawki						
	Randomizacja	tak						
	Zasłepienie	podwójne						
	Hipoteza badawcza	brak danych						
Interwencja		immunoterapia podjęzykowa (HDM-SLIT, ALK Abello) w dawce 1 DU, 2 DU, 4 DU, 8 DU, 16 DU, 32 DU vs placebo, stosowane raz dziennie przez 28 dni						
Oceniane punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> • AEs, • FEV1, • PEF, • ocena stanu zdrowia i jamy ustnej, • parametry laboratoryjne. 						
Kryteria włączenia		<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci, łagodna/umiarkowana astma wywołana roztoczymi kurzu domowego, trwająca co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania, z/bez alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek, • adekwatne leczenie objawów astmy, • udokumentowana nadwrażliwość na <i>D. farinae</i> lub <i>D. pteronyssinus</i> (klasa IgE\geq2, pozytywny wynik testów skórnych ze średnicą bąbla \geq3 mm). 						
Kryteria wykluczenia		<ul style="list-style-type: none"> • Ciężka astma w ostatnich dwóch latach przed włączeniem do badania, • występowanie reakcji anafilaktycznych. 						
Charakterystyka pacjentów	Dawka	1 DU	2 DU	4 DU	8 DU	16 DU	32 DU	PLC
	Liczba pacjentów, N	9	9	9	9	9	9	19
	Wiek w latach, średnia (SD)	30,7 (10,4)	32,4 (14,1)	25,9 (5,3)	30,0 (11,2)	27,9 (6,0)	25,5 (7,6)	29,0 (9,7)
	Płeć męska, n (%)	3 (33)	2 (22)	3 (33)	6 (67)	4 (44)	2 (22)	8 (47)
	Wzrost w cm, średnia (SD)	172 (9,2)	171 (11,1)	172 (7,2)	177 (8,0)	175 (6,3)	172 (8,2)	176 (10,1)

Parametr	Corzo 2014							
Masa ciała w kg, średnia (SD)	83,3 (19,5)	72,2 (18,4)	70,1 (7,4)	77,7 (8,0)	79,7 (19,3)	71,9 (13,8)	75,9 (14,2)	
Czas trwania astmy w latach, średnia (SD)	13,8 (9,4)	14,8 (11,4)	13,0 (6,9)	17,1 (6,4)	16,1 (6,6)	15,8 (8,9)	14,2 (6,0)	
% FEV1 wartości należnej, średnia (SD)	84,1 (13,8)	96,2 (10,8)	91,8 (14,0)	91,6 (12,3)	95,4 (10,3)	91,5 (10,2)	93,8 (13,9)	
Czas leczenia	28 dni							
Utrata pacjentów z badania	Randomizacji poddano 71 pacjentów, 58 pacjentów (82%) ukończyło badanie.							
Identyfikator badania	EudraCT 2005-002151-41							
Źródła finansowania	ALK Abello							
Publikacje	Corzo 2014 [45]							

Tabela 99. Charakterystyka badania Corzo 2014 [45] (dzieci).

Parametr	Corzo 2014	
Podtyp wg AOTMiT	II A	
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe, Hiszpania	
Metodyka	Typ badania	RCT, I fazy, z eskalacją dawki
	Randomizacja	tak
	Zaslepienie	podwójne
	Hipoteza badawcza	brak danych
Interwencja	immunoterapia podjęzykowa (HDM-SLIT, ALK Abello) w dawce 1 DU, 2 DU, 4 DU, 8 DU, 16 DU, 32 DU vs placebo, stosowane raz dziennie przez 28 dni	
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • AEs, • FEV1, • PEF, • ocena stanu zdrowia i jamy ustnej, • parametry laboratoryjne. 	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci, łagodna/umiarkowana astma wywołana roztocami kurzu domowego, trwająca co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania, z/bez alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek, 	

Parametr		Corzo 2014						
		<ul style="list-style-type: none"> • adekwatne leczenie objawów astmy, • udokumentowana nadwrażliwość na <i>D. farinae</i> lub <i>D. pteronyssinus</i> (klasa IgE\geq2, pozytywny wynik testów skórnych ze średnicą bąbla \geq3 mm). 						
Kryteria wykluczenia		<ul style="list-style-type: none"> • Ciężka astma w ostatnich dwóch latach przed włączeniem do badania, • występowanie reakcji anafilaktycznych. 						
Charakterystyka pacjentów	Dawka	0,5 DU	1 DU	3 DU	6 DU	9 DU	12 DU	PLC
	Liczba pacjentów, N	9	9	9	9	9	9	18
	Wiek w latach, średnia (SD)	7,9 (2,9)	8,2 (2,2)	8,6 (2,6)	9,4 (2,4)	9,1 (2,0)	10,6 (2,7)	9,6 (2,3)
	Płeć męska, n (%)	4 (44)	4 (44)	2 (22)	3 (33)	3 (33)	2 (22)	4 (22)
	Wzrost w cm, średnia (SD)	129 (14,3)	137 (14,7)	134 (14,8)	140 (11,3)	140 (15,7)	149 (15,3)	140 (12,9)
	Masa ciała w kg, średnia (SD)	28 (8,4)	38 (15,5)	37 (12,6)	36 (9,6)	39 (14,1)	41 (12,5)	40 (12,2)
	Czas trwania astmy w latach, średnia (SD)	2,6 (1,8)	4,7 (3,1)	3,9 (1,8)	2,9 (1,9)	5,1 (2,1)	4,8 (2,7)	4,5 (2,6)
	% FEV1 wartości należnej, średnia (SD)	93,7 (14,3)	91,5 (10,2)	94,7 (10,2)	93	98,5 (15,1)	100 (15,2)	100 (9,0)
Czas leczenia	28 dni							
Utrata pacjentów z badania	Randomizacji poddano 72 pacjentów, wszyscy pacjenci ukończyli badanie.							
Identyfikator badania	EudraCT 2007-000402-67							
Źródła finansowania	ALK Abello							
Publikacje	Corzo 2014 [45]							

11.15. Charakterystyka badania P008

Tabela 100. Charakterystyka badania P008 [48].

Parametr	P008
Podtyp wg AOTMiT	II A

Parametr		P008		
Liczba ośrodków		wieloośrodkowe, Ameryka Północna		
Metodyka	Typ badania	RCT, I fazy, schemat grup równoległych		
	Randomizacja	tak		
	Zaślepienie	podwójne		
	Hipoteza badawcza	brak danych		
Interwencja		immunoterapia podjęzykowa (HDM-SLIT) w dawce 6 SQ-HDM, ACARIZAX® vs placebo, stosowane raz dziennie przez 28 dni		
Oceniane punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> • TEAEs (pierwszorzędowy punkt końcowy), • AEs, • miejscowe AEs, • ogólna ocena stanu zdrowia i jamy ustnej, • spirometria, • parametry laboratoryjne, • stopień dyscypliny terapeutycznej. 		
Kryteria włączenia		<ul style="list-style-type: none"> • Wiek 12-17 lat, • alergiczny nieżyt nosa z/bez zapalenia spojówek, wywołany roztoczymi kurzu domowego, trwający co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania, • udokumentowana nadwrażliwość na <i>D. farinae</i> lub <i>D. pteronyssinus</i> (klasa IgE ≥ 2 lub 0,7 KU/L, pozytywny wynik testów skórnych ze średnicą bąbla ≥ 5 mm w porównaniu do kontroli), • FEV1 \geq wartości należnej. 		
Kryteria wykluczenia		<ul style="list-style-type: none"> • Niekontrolowana, niestabilna lub ciężka astma, wymagająca wysokich dawek ICS w ostatnich 12 miesiącach, • historia przewlekłej pokrzywki i/lub obrzęku naczynioruchowego w ostatnich dwóch latach, • reakcje anafilaktyczne z objawami ze strony układu krążenia podczas wcześniejszych immunoterapii z nieznaną przyczyną lub z powodu reakcji na alergeny wziewne, • brak możliwości zachowania wymaganego okresu wash-out. 		
Charakterystyka pacjentów	Dawka	PLC	6 SQ-HDM	ACARIZAX®
	Liczba pacjentów, N	65	65	65
	Wiek w latach, średnia (SD)	14,3 (1,8)	14,5 (1,7)	14,5 (1,6)
	Płeć męska, n (%)	44 (68)	38 (60)	40 (62)

Parametr	P008		
Rasa biała, n (%)	55 (85)	53 (82)	46 (71)
Pacjenci z astmą, n (%)	22 (34)	22 (34)	24 (37)
Stosowanie ICS, n (%)	3 (14)	2 (9)	5 (21)
Czas trwania choroby podstawowej, średnia (SD)	8,2 (4,5)	8,3 (4,1)	9,1 (3,5)
Alergia monowalentna (tylko HDM), n (%)	12 (19)	13 (20)	14 (22)
Alergia poliwalentna (nadwrażliwość także na inne alergeny), n (%)	53 (82)	52 (80)	51 (79)
Czas leczenia	28 dni (następnie 14-dniowy okres <i>follow-up</i>)		
Utrata pacjentów z badania	Do każdego z ramion przydzielono na drodze randomizacji 65 pacjentów. Wszyscy pacjenci ukończyli badanie w ramieniu placebo; w ramieniu 6 SQ-HDM utracono 5 pacjentów (7,7%*), w ramieniu ACARIZAX® 4 pacjentów (6,2%*).		
Identyfikator badania	NCT01678807		
Źródła finansowania	Merck & Co		
Publikacje	Maloney 2016 [48].		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

11.16. Charakterystyka badania MT-02

Tabela 101. Charakterystyka badania MT-02 [43, 47].

Parametr	MT-02	
Podtyp wg AOTMiT	II A	
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe, Europa	
Metodyka	Typ badania	RCT, II fazy, schemat grup równoległych
	Randomizacja	tak
	Zaślepienie	podwójne
	Hipoteza badawcza	brak danych
Interwencja	immunoterapia podjęzykowa (HDM-SLIT) w dawce 1,3, 6 SQ-HDM, vs placebo, stosowane raz dziennie przez 12 miesięcy	

Parametr	MT-02				
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Redukcja zużycia ICS, • kontrola objawów astmy (kwestionariusz ACQ), • FEV1, • PEF, • jakość życia (kwestionariusz AQLQ), • liczba zaostrzeń astmy, • bezpieczeństwo (AEs, ocena stanu zdrowia, parametry laboratoryjne). 				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 14 lat, • historia umiarkowanej/łagodnej AA, wywołanej roztoczymi kurzu domowego (2 i 3 stopień wg GINA 2002) trwającej co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania, • stosowanie odpowiednich dawek ICS w celu kontroli objawów astmy, przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy, • astma kontrolowana w momencie randomizacji (dawka ICS 100-800 $\mu\text{g}/\text{d}$), • łagodny do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa wywołany roztoczymi kurzu domowego przez co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania, • udokumentowana odwracalna obturacja dróg oddechowych. • udokumentowana nadwrażliwość na <i>D. farinae</i> i/lub <i>D. pteronyssinus</i> (klasa IgE ≥ 2 lub 0,7, pozytywny wynik testów skórnych ze średnicą bąbla ≥ 3 mm). 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1 $< 70\%$ wartości należnej (optymalne leczenie), • ciężka astma w ostatnich dwóch latach poprzedzających włączenie do badania, • immunoterapia alergenowa (roztocza kurzu domowego) w ciągu ostatnich 5 lat przed włączeniem do badania, • stosowanie szczepionek alergenowych, zawierających inne alergeny niż HDM, w momencie włączenia do badania lub w trakcie ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania, • występujący przed włączeniem do badania obrzęk naczynioruchowy, szok anafilaktyczny. 				
Charakterystyka pacjentów	Dawka	1 SQ-HDM	3 SQ-HDM	6 SQ-HDM	PLC
	Liczba pacjentów, N	146	159	156	143
	Wiek w latach, mediana (zakres)*	28,4 (14,6-60,2)	30,3 (15,6-73,4)	30,2 (16,8-71,2)	29,3 (14,6-74,4)
	Wiek 14-17 lat, n (%)		39 (6)		
	Rasa biała, n (%)		539 (89)		
	FEV1 % wartości należnej, mediana (zakres)*	91,9 (57-134)	94 (51,5-129)	91,9 (63,4-121)	91,9 (61,7-124)

Parametr	MT-02			
Kontrola astmy wg ACQ wynik punktowy, mediana (zakres)*	0,79 (0,02-2,05)	0,79 (0,06-2,85)	0,82 (0,08-2,29)	0,79 (0,03-1,86)
Astma kontrolowana wg GINA 2002, n (%)*	37 (25,3**)	41 (25,8**)	38 (24,4**)	28 (19,6**)
Dawka ICS w µg/dzień, mediana (zakres)*	411 (117-816)	423 (123-828)	434 (134-1240)	405 (0,1-805)
Czas trwania astmy, mediana (zakres)*	13,8 (4,97-54,6)	14,8 (4,3-56,6)	16,5 (5,31-59,7)	12,1 (2,6-74,7)
Alergia monowalentna (tylko HDM), n (%)*	22 (15,1**)	32 (20,1**)	39 (25**)	26 (18,2**)
Alergia poliwalentna, n (%)	504 (83)			
Palacze papierosów, n (%)	56 (9)			
Czas leczenia	12 miesięcy			
Utrata pacjentów z badania	<p>W grupie placebo, badanie ukończyło 126 pacjentów (99%), 1 SQ-HDM 132 pts (90%), 3 SQ-HDM 134 pts (84%), 6 SQ-HDM 140 pts (90%). Ogółem, badanie ukończyło 532 pacjentów (88%); w grupie otrzymującej leczenie aktywne 406 pts (88%). Przyczyny przerwania leczenia były następujące (PLC vs 1 SQ-HDM vs 3 SQ-HDM vs 6 SQ-HDM):</p> <ul style="list-style-type: none"> wycofanie zgody: 3 pts (2%) vs 3 pts (2%) vs 6 pts (4%) vs 3 pts (2%), ciąża: 2 pts (1%) vs 1 pt (<1%) vs 2 pts (1%) vs 0 pts utrata z okresu obserwacji: 5 pts (3%) vs 2 pts (1%) vs 4 pts (3%) vs 3 pts (2%), nie stosowanie się do zaleceń: 3 pts (2%) vs 3 pts (2%) vs 3 pts (2%) vs 5 pts (3%), AEs: 1 pt (<1%) vs 2 pts (1%) vs 8 pts (5%) vs 4 pts (3%), inne: 3 pts (2%) vs 3 pts (2%) vs 2 pts (1%) vs 1 pt (<1%). 			
Identyfikator badania	EudraCT 2006-001795 NCT00389363			
Źródła finansowania	ALK Abello			
Publikacje	Mosbech 2014 [48] Mosbech 2015 [43]			

Parametr	MT-02
	de Blay 2014 [46]

*Dane odczytane z wykresu.

**Obliczono na podstawie dostępnych danych.

11.17. Charakterystyka badania P003

Tabela 102. Charakterystyka badania P003 [44].

Parametr	P003	
Podtyp wg AOTMiT	II A	
Liczba ośrodków	jednoośrodkowe, Austria	
Metodyka	Typ badania	RCT, II fazy, schemat grup równoległych
	Randomizacja	tak
	Zaślepienie	podwójne
	Hipoteza badawcza	brak danych
Interwencja	immunoterapia podjęzykowa (HDM-SLIT) w dawce 6 DU i 12 DU, vs placebo, stosowane raz dziennie przez 24 tygodnie, warunki sztucznej komory alergenowej	
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Nasilenie objawów AR ze strony nosa (TNSS, ang. total nasal symptom score), nasilenie objawów ze strony nosa i oczu (TSS, ang. total symptom score), nasilenie objawów ze strony oczu (TOSS, ang. total ocular symptom scores), jakość życia (RQLQ[S]), nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek w skali VAS, rynomanometria, parametry laboratoryjne, bezpieczeństwo. 	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat, alergiczny nieżyt nosa z/bez alergicznego zapalenia spojówek, trwający co najmniej 1 rok, wywołany roztoczymi kurzu domowego, z/bez współtowarzyszącej astmy, wynik w skali TNSS ≥ 6 po pierwszych dwóch godzinach ekspozycji w sztucznej komorze alergenowej, udokumentowana nadwrażliwość na <i>D. farinae</i> i/lub <i>D. pteronyssinus</i> (klasa IgE ≥ 2 lub 0,7 KU/L, pozytywny wynik testów skórnych ze średnicą bąbla ≥ 3 mm), FEV1 $\geq 70\%$ wartości należnej w momencie <i>screeningu</i> i randomizacji. 	

Parametr	P003			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Niestabilna, niekontrolowana/częściowo kontrolowana lub ciężka astma, astma wymagająca stosowania w czasie ostatnich 12 miesięcy umiarkowanych/wysokich dawek ICS, immunoterapia alergenowa z zastosowaniem alergenów roztoczy kurzu domowego w ostatnich 3 latach. 			
Dawka	12 DU	6 DU	PLC	
Liczba pacjentów, N	42	41	41	
Wiek w latach, średnia (zakres)	28 (18-58)	27 (20-48)	27 (19-43)	
Płeć żeńska, n (%)	19 (45)	30 (73)	17 (42)	
Rasa biała, n (%)	37 (88)	38 (93)	38 (93)	
Pacjenci z astmą, n (%)	10 (24)	11 (27)	9 (22)	
Charakterystyka pacjentów	Stosowanie ICS, n (%)	4 (10)	1 (2)	1 (2)
	Czas trwania choroby w latach, średnia	16	16	17
	Nadwrażliwość tylko na HDM, n (%)	5 (12)	4 (10)	7 (17)
	Nadwrażliwość na HDM i inne alergeny, n (%)	37 (88)	37 (90)	34 (83)
	TNSS w momencie randomizacji, średnia	7,82	8,06	7,41
	TOSS w momencie randomizacji, średnia	1,94	2,34	1,94
Czas leczenia	24 tygodnie			
Utrata pacjentów z badania	<p>Ogółem, leczenie/badanie ukończyło 106 pacjentów (85,5%*). W grupie placebo, badanie ukończyło 34 pacjentów (82,9%*), 12 DU 36 pts (85,7%*), 6 DU 36 pts (87,8%).</p> <p>Przyczyny przerwania leczenia były następujące (12 DU vs 6 DU vs PLC):</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenie niepożądane: 3 pts (7,1%) vs 0 pts vs 6 pts (14,6%), utrata z okresu obserwacji: 0 pts vs 1 pt (2,4%) vs 0 pts, wycofanie zgody przez pacjenta 3 pts (7,1%) vs 4 pts (9,8%) vs 1 pt (2,4%). 			

Parametr	P003
Identyfikator badania	NCT01644617
Źródła finansowania	Merck& Co
Publikacje	Noite 2015 [44]

*Obliczana na podstawie dostępnych danych.

11.1. Formularze ekstrakcji danych

11.1.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadadi:..... Podtyp AOTMT:.....

Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
-----------	-------------	----------------

Parametry (wyjściowo)	Grupa Interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa Interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

11.1.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

11.1.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (Inlcjały):..... Data:.....

Badanie

Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

11.1.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie

Okres obserwacji

Oceniana interwencja

Komparator

Istotność statystyczna różnicy (p)

N	n	%	N	n	%
---	---	---	---	---	---

11.1.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)
----------------	--

11.1.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa / astmy oskrzelowej wywołanych przez roztozcza kurzu domowego

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [Jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [Jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [Jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

12. PIŚMIENNICTWO

12.1. Metodyka

1. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), AOTMiT 2016.
 2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
 3. 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.
 4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.17)
 5. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
 6. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997;126(5):376-80.
 7. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0);
 8. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
 9. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004, 23: 1351-1375
 10. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J., Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychol Methods.* 2006 Jun; 11(2):193-206.
 11. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-188.
 12. Indirect evidence :indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cadth.ca).
 13. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011 Oct 18;343:d5928.
 14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):1-6.
 15. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007 Feb 15; 7:10
 16. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct; 62(10):1013-20.
 17. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol.* 2014 Dec 19;14:135.
-
19. http://www.stallergenes.pl/uploads/media/Wstrzymanie_produkcyj_2015_12_02.pdf (16.11.2016)
 20. http://www.stallergenes.pl/uploads/media/Komunikaty_bezpieczenstwa_Stallergenes_2015.12.17.pdf (16.11.2016)
 21. Analiza weryfikacyjna AOTMiT do zlecenia 88/2015 dla leku Oralair (wyciąg alergenów z pyłków traw) we wskazaniu: „Leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw

u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby*

12.2. Analiza główna

ACARIZAX® vs PLC

badanie MERIT (MT06)

22. Demoly P, Emminger W, Rehm D, Backer V, Tommerup L, Kleine-Tebbe J. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Feb;137(2):444-451e2.
23. NCT01454544, protokół badania opublikowany na clinicaltrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01454544>
24. Eudra CT 2011-002277-38, protokół badania opublikowany na EU Clinical Trials Register, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-002277-38>

badanie P001

25. Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, Kleine-Tebbe J, Sussman GL, Seitzberg D, Rehm D, Kaur A, Li Z, Lu S. Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Aug 10. pii: S0091-6749(16)30783-7.
26. NCT01700192, protokół badania opublikowany na [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/show/NCT01700192), <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01700192>

badanie MITRA (MT-04)

27. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, Ljørring C, Riis B, de Blay F. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Apr 26;315(16):1715-25.
28. NCT01433523, protokół badania opublikowany na clinicaltrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01433523>
29. EudraCT 2010-018621-19, protokół badania opublikowany na EU Clinical Trials Register https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018621-19
30. Protokół badania MT-04, ALK 2010.
31. Suplement do publikacji Virchow 2016.

Phostal® vs PLC

32. Mungan D, Misirligil Z, Gürbüz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma—a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999 May;82(5):485-90.
33. Lu Y, Xu L, Xia M, Li Y, Cao L. The efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy in mite-sensitized subjects with asthma: a meta-analysis. *Respir Care.* 2015 Feb;60(2):269-78.

12.3. Skale, kwestionariusze i ich walidacja

34. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 1999 Oct;14(4):902-7.
35. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Aug;104(2 Pt 1):364-9.

12.4. Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa

36. Charakterystyka Produktu Leczniczego ACARIZAX®.
37. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol.* 1987;79:660-677.

38. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985–1989. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92:6–15.
39. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117: 169–175.
40. Bernstein DI, Epstein T, Murphy-Berendts K, Liss GM. Surveillance of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy injections: year 1 outcomes of the ACAAI and AAAAI collaborative study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104:530–535.
41. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. Immediate and delayed-onset systemic reactions after subcutaneous immunotherapy injections: ACAAI/AAAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy: year 2. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:426–31.e1.
42. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. AAAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008–2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014 Mar-Apr;2(2):161–7
43. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Andres LP, Malcus I, Ljørring C, Canonica GW. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Sep;134(3):568–575.e7.
44. Nolte H, Maloney J, Nelson HS, Bernstein DI, Lu S, Li Z, Kaur A, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Lemell P, Horak F. Onset and dose-related efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in an environmental exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Jun;135(6):1494–501.e6.
45. Corzo JL, Carrillo T, Pedemonte C, Plaza Martin AM, Martín Hurtado S, Dige E, Calderon MA. Tolerability during double-blind randomized phase I trials with the house dust mite allergy immunotherapy tablet in adults and children. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24(3):154–61.
46. de Blay F, Kuna P, Prieto L, Ginko T, Seitzberg D, Riis B, Canonica GW. SQ HDM SLIT-tablet (ALK) in treatment of asthma—post hoc results from a randomised trial. *Respir Med.* 2014 Oct;108(10):1430–7.
47. Mosbech H, Canonica GW, Backer V, de Blay F, Klimmek L, Brøge L, Ljørring C. SQ house dust mite sublingually administered immunotherapy tablet (ALK) improves allergic rhinitis in patients with house dust mite allergic asthma and rhinitis symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015 Feb;114(2):134–40.
48. Maloney J, Prenner BM, Bernstein DI, Lu S, Gawchik S, Berman G, Kaur A, Li Z, Nolte H. Safety of house dust mite sublingual immunotherapy standardized quality tablet in children allergic to house dust mites. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016 Jan;116(1):59–65.
49. Ullrich D, Thum-Oltmer S, Mussler S, Jaeschke B. Successful specific subcutaneous immunotherapy (SCIT) with nonmodified semi-depot pollen and mite preparation. *Allergo J* 2007; 16:193–8.

12.5. Wnioski, dyskusja, ograniczenia

Przeglądy systematyczne

50. Calderon MA, Casale TB, Nelson HS, et al. An evidence-based analysis of house dust mite allergen immunotherapy: a call for more rigorous clinical studies. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1322–36.
51. Chelladurai Y, Suarez-Cuervo C, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Segal JB, Lin SY. Effectiveness of subcutaneous versus sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Jul-Aug;1(4):361–9.
52. Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim JM, Ward D, Chelladurai Y, Segal JB. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma: Comparative Effectiveness Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Mar. Available From <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133240/> PubMed PMID: 23638484.

Dyskusja, ograniczenia

53. Frati F. Why are direct comparisons of subcutaneous and sublingual immunotherapy so rare? . *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (3):936.

54. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, Andre C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004;59:45-53
55. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, Wurtzen PA, Andersen JS, Tholstrup B, Riis B, Dahl R. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar;129(3):717-725.e5
56. J. Bousquet, N. Khaltaev, A.A. Cruz, J. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update, *Allergy*, 2008; 63 (suppl. 86): 8-160.
57. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, van Wijk RG, Ohta K, Zuberbier T, Schünemann HJ; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;126(3):466-76.
58. Calderon MA, Casale TB, Nelson HS, et al. An evidence-based analysis of house dust mite allergen immunotherapy: a call for more rigorous clinical studies. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1322-36.
59. Analiza weryfikacyjna dla produktu leczniczego Oralair® nr AOTMiT-OT-4350-20/2015.
60. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, Dawson DE, Dykewicz MS, Hackell JM, Han JK, Ishman SL, Krouse HJ, Malekzadeh S, Mims JW, Omole FS, Reddy WD, Wallace DV, Walsh SA, Warren BE, Wilson MN, Nwacheta LC. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Feb;152(1 Suppl):S1-S43
61. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Fokkens WJ, Howarth PH, Lund V, Malling HJ, Mygind N, Passali D, Scadding GK, Wang DY. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy*. 2000 Feb;55(2):116-34
62. Jutel M, Bartkowiak-Emeryk M, Bręborowicz A et al. Podjęzykowa immunoterapia alergenowa – stanowisko Sekcji Immunoterapii Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Polish Journal of Allergology* 2014;1;30-37.
63. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, Bousquet J, Calderón M, Compalati E, Durham SR, van Wijk RG, Larenas-Linnemann D, Nelson H, Passalacqua G, Pfaar O, Rosário N, Ryan D, Rosenwasser L, Schmid-Grendelmeier P, Senna G, Valovirta E, Van Bever H, Vichyanond P, Wahn U, Yusuf O. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J*. 2014 Mar 28;7(1):6
64. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, Friedrichs F, Fuchs T, Hamelmann E, Hartwig-Bade D, Hering T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp MV, Merk H, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Schuster A, Schwerk N, Sitter H, Umpfenbach U, Wedi B, Wöhrl S, Worm M, Kleine-Tebbe J, Kaul S, Schwalfenberg A. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int*. 2014;23(8):282-319.
65. Walker SM, Durham SR, Till SJ, Roberts G, Corrigan CJ, Leech SC, Krishna MT, Rajakulasingham RK, Williams A, Chantrell J, Dixon L, Frew AJ, Nasser SM; British Society for Allergy and Clinical Immunology. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2011 Sep;41(9):1177-200.
66. EMA. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases, 2009. CHMP/EWP/18504/ 2006.
67. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007;62:317-324.
68. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Jacobsen L, Malling HJ, Mösges R, Papadopoulos NG, Rak S, Rodriguez del Rio P, Valovirta E, Wahn U, Calderon MA; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014 Jul;69(7):854-67.

69. EMA European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma, 2016. CHMP/EWP/2922/01 Rev1
70. Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy*. 2009 Feb;39(2):193-202.
71. Demoly P, Emminger W, Rehm D, Backer V, Tommerup L, Kleine-Tebbe J. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Feb;137(2):444-451e2.]
72. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, Ljørring C, Riis B, de Blay F. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Apr 26;315(16):1715-25.
73. Piazza I, Bizzaro N. Humoral response to subcutaneous, oral, and nasal immunotherapy for allergic rhinitis due to dermatophagoides pteronyssinus. *Ann Allergy* 1993;71:461-9.
74. Morris AE, Marshall GD Jr. Safety of allergen immunotherapy: a review of premedication and dose adjustment. *Immunotherapy* 2012;4:315-22.
75. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM; Immunotherapy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J. Allergy Clin. Immunol.* 113(6), 1129–1136 (2004).
76. Calderón MA, Vidal C, Rodríguez Del Río P, Just J, Pfaar O, Tabar AI, Sánchez-Machín I, Bubel P, Borja J, Eberle P, Reiber R, Bouvier M, Lepelliez A, Klimek L, Demoly P; EASSI Doctors' Group.. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a Real-Life Clinical Assessment. *Allergy*. 2016 Oct 8.
77. Klimek L, Mosbech H, Ziegelmayer P, Rehm D, Stage BS, Demoly P. SQ house dust mite (HDM) SLIT-tablet provides clinical improvement in HDM-induced allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(4):369-77.
78. Incorvaia C, Masieri S, Berto P, Scurati S, Frati F. Specific immunotherapy by the sublingual route for respiratory allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010 Nov 9;6(1):29.
79. Emanuel IA, Parker MJ, Traub O. Undertreatment of allergy: exploring the utility of sublingual immunotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 May;140(5):615-21.
80. Hsu NM, Reisacher WR. A comparison of attrition rates in patients undergoing sublingual immunotherapy vs subcutaneous immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012 Jul-Aug;2(4):280-4.
81. Senna G, Ridolo E, Calderon M, Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. Evidence of adherence to allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 Dec;9(6):544-8.
82. Incorvaia C, Mauro M, Ridolo E, Puccinelli P, Liuzzo M, Scurati S, Frati F. Patient's compliance with allergen immunotherapy. *Patient Prefer Adherence*. 2008 Feb 2;2:247-51.
83. Sondermann N, Shah-Hosseini K, Henkel K, Schwalfenberg A, Mösges R. Factors of success for adherence in hyposensitization. *Allergologie*. 2011;34:441–6.
84. Damm K, Volk J, Horn A, Allam JP, Troensegaard-Petersen N, Serup-Hansen N, Winkler T, Thiessen I, Borchert K, Wüstenberg EG, Mittendorf T. Patient preferences in allergy immunotherapy (AIT) in Germany - a discrete-choice-experiment. *Health Econ Rev*. 2016 Dec;6(1):32.
85. Mosbech H, Canonica GW, Backer V, de Blay F, Klimek L, Broge L, Ljørring C. SQ house dust mite sublingually administered immunotherapy tablet (ALK) improves allergic rhinitis in patients with house dust mite allergic asthma and rhinitis symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Feb;114(2):134-40.
86. Nolte H, Maloney J, Nelson HS, Bernstein DI, Lu S, Li Z, Kaur A, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Lemell P, Horak F. Onset and dose-related efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in an environmental exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jun;135(6):1494-501.e6.
87. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *World Allergy Org J* 2009;2:233-81.
88. EMEA. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. CHMP/EWP/18504/2006[Final]. London, 2008
89. Nelson H, Blaiss M, Nolte H, Wurtz SO, Andersen JS, Durham SR. Efficacy and safety of the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects. *Allergy* 2013;68:252-5.

12.6. Publikacje wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Populacja

1. Akmanlar N, Altintaş DU, Gökneşer KS, Yilmaz M, Bingöl G Comparison of conventional and rush immunotherapy with der PI in childhood respiratory allergy *Allergol Immunopathol.* 2000; 28(4): 213 - 218
2. Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN, Barlan IB Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: An open randomized controlled trial *Clin Exp Allergy.* 2010; 40(6): 922 - 932
3. Taylor B, Sanders SS, Norman AP A double blind controlled trial of house mite fortified house dust vaccine in childhood asthma *CLIN ALLERGY.* 1974; 4: 35 - 40
4. Van Bever HP, Stevens WJ Effect of hyposensitization upon the immediate and late asthmatic reaction and upon histamine reactivity in patients allergic to house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) *Eur Respir J.* 1992; 5(3): 318 - 322

Interwencja

1. Patients with asthma considered to be due to house dust mite allergy were allocated at random to treatment with (a) increasing weekly injections of house dust mite extract for 18 weeks followed by monthly injections to complete 18 months of treatment; (b) similar injections for 18 weeks followed by placebo injections up to 18 months or (c) placebo injections for 18 months. Fifty-six patients completed at least six months of observation. In patients not on corticosteroids the treated group did a little better than the controls as judged by night asthma scores, discontinuation of bronchodilators and overall blind assessment of the records by a panel of independent physicians. No benefit was apparent by extending treatment from 18 weeks to 18 months. In contrast, patients on corticosteroids given placebo injections did a little better than the treated group. The extract used was stronger than the commercially available preparation and the injections had to be stopped in one-sixth of the patients because of side-effects. The improvement in patients not on corticosteroids in this trial was of doubtful clinical importance
2. Alvarez MJ, Echechip+şa S, Garc+şa B, Tabar AI, Mart+şn S, Rico P, Olaguibel JM Liposome-entrapped *D. pteronyssinus* vaccination in mild asthma patients Effect of 1-year double-blind, placebo-controlled trial on inflammation, bronchial hyperresponsiveness and immediate and late bronchial responses to the allergen *Clin Exp Allergy.* 2002; 32(11): 1574 - 1582
3. Ameal A, Vega-Chicote JM, Fern+ndez S, Miranda A, Carmona MJ, Rond+ñ MC, Reina E, Garc+şa-Gonz+lez JJ Double-blind and placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified allergen extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic asthma *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2005; 60(9): 1178 - 1183
4. Arena A, Barbatano E, Gammeri E, Bruno M, Riva G Specific Immunotherapy of allergic diseases: A three years perspective observational study *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2003; 16(3): 277 - 282
5. Baron-Bodo V, Batard T, Nguyen H, Fr+ęreux M, Horiot S, Harwanegg C, Bergmann KC, De Beaumont O, Moingeon P Absence of IgE neosensitization in house dust mite allergic patients following sublingual immunotherapy *Clin Exp Allergy.* 2012; 42(10): 1510 - 1518
6. Batard T, Baron B, V, Horiot S, Bergmann KC, Beaumont O, Moingeon P Absence of IgE neosensitisation in allergic patients undergoing sublingual immunotherapy *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2013; 68: 482 -
7. Blainey AD, Phillips MJ, Ollier S, Davies RJ Hyposensitization with a tyrosine adsorbed extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in adults with perennial rhinitis. A controlled clinical trial *Allergy.* 1984; 39: 521 - 528
8. Blay F, Kuna P, Prieto L, Ginko T, Seitzberg D, Riis B, Canonica GW SQ HDM SLIT-tablet (ALK) in treatment of asthma—post hoc results from a randomised trial *Respir Med.* 2014; 108: 1430 - 1437
9. Blumberga G, Groes L, Haugaard L, Dahl R Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2006; 61(7): 843 - 848
10. Blumberga G, Groes L, Dahl R SQ-standardized house dust mite immunotherapy as an immunomodulatory treatment in patients with asthma *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2011; 66(2): 178 - 186
11. Bousquet J, Calvayrac P, Guerin B Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. I In vivo and in vitro parameters after a short course of treatment *J Allergy Clin Immunol.* 1985; 76(5): 734 - 744
12. Branco FM, Spinola SA, Pereira Santos MC, Palma Carlos ML, Pereira Barbosa MA, Palma Carlos AG Efficacy and safety of specific immunotherapy with a modified mite extract *Allergol Immunopathol (Madr).* 2005; 33(2): 80 - 85
13. Brehler R, Klimek L, Pfaar O, Hauswald B, Worm M, Bieber T Safety of a rush immunotherapy build-up schedule with depigmented polymerized allergen extracts *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31(3): e31 - e38
14. Bush RK, Swenson C, Fahlberg B, Evans MD, Esch R, Morris M, Busse WW House dust mite sublingual immunotherapy: results of a US trial *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127(4): 974 - 981

15. Corzo JL, Carrillo T, Pedemonte C, Plaza Mart-şn AM, Martin Hurtado S, Dige E, Calderon MA Tolerability during double-blind randomized phase I trials with the house dust mite allergy immunotherapy tablet in adults and children *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2014; 24(3): 154 - 161
16. Crimi E, Voltolini S, Troise C, Gianiorio P, Crimi P, Brusasco V, Negrini AC Local immunotherapy with Dermatophagoides extract in asthma *The Journal of allergy and clinical immunology.* 1991; 87: 721 - 728
17. D'Souza MF, Pepys J, Wells ID Hyposensitization with Dermatophagoides pteronyssinus in house dust allergy: a controlled study of clinical and immunological effects *CLIN ALLERGY.* 1973; 3(2): 177 - 193
18. De Boer JD, Berger M, Majoor CJ, Kager LM, Meijers JCM, Terpstra S, Nieuwland R, Boing AN, Lutter R, Wouters D, Van Mierlo GJ, Zeerleder SS, Bel EH, VanT Veer C, De Vos AF, Van Der Zee JS, Van Der Poll T Activated protein C inhibits neutrophil migration in allergic asthma: A randomised trial *Eur Respir J.* 2015; 46(6): 1636 - 1644
19. de BF, Kuna P, Prieto L, Ginko T, Seitzberg D, Riis B, Canonica GW SQ HDM SLIT-tablet (ALK) in treatment of asthma—post hoc results from a randomised trial *Respir Med.* 2014; 108(10): 1430 - 1437
20. Dokic D, Schnitker J, Narkus A, Cromwell O, Frank E Clinical effects of specific immunotherapy: a two-year double-blind, placebo-controlled study with a one year follow-up *Prilozi.* 2005; 26(2): 113 - 129
21. Dreborg S, Lee TH, Kay AB, Durham SR Immunotherapy is allergen-specific: A double-blind trial of mite or timothy extract in mite and grass dual-allergic patients *Int Arch Allergy Immunol.* 2012; 158(1): 63 - 70
22. Ewan PW, Alexander MM, Snape C, Ind PW, Agrell B, Dreborg S Effective hyposensitization in allergic rhinitis using a potent partially purified extract of house dust mite *CLIN ALLERGY.* 1988; 18(5): 501 - 508
23. Fern-ındez De Rojas DH, Ercoreca IA, Tellechea AP, Echevarrıa EI, Presa IJ, Seti-ęn PG, Asturias JA, Manzano AL, Goirigolzarri BM Phase I study of subcutaneous allergen immunotherapy with Dermatophagoides pteronyssinus in patients with allergic rhinoconjunctivitis with or without asthma *Immunother.* 2015; 7(2): 89 - 99
24. Ferrer A, Garcıa SJ SIT with a depigmented, polymerized mite extract *Allergy.* 2002; 57: 754 - 755
25. G-mez Vera J, Flores Sandoval G, Orea Solano M, L-pez Tiro J, Jim-ęnez Saab N Safety and efficacy of specific sublingual immunotherapy in patients with asthma and allergy to Dermatophagoides pteronyssinus *Rev Alerg Mex.* 2005; 52(6): 231 - 236
26. Gabriel MS, Ng HK, Allan WG, Hill LE, Nunn AJ Study of prolonged hyposensitization with D. pteronyssinus extract in allergic rhinitis *CLIN ALLERGY.* 1977; 7: 325 - 339
27. Gaddie J, Skinner C, Palmer KN Hyposensitisation with house dust mite vaccine in bronchial asthma *Br Med J.* 1976; 2: 561 - 562
28. Gallego MT, Iraola V, Himly M, Robinson DS, Badiola C, Garc-şa-Robaina JC, Briza P, Carn-ęs J Depigmented and polymerised house dust mite allergoid: Allergen content, induction of IgG4 and clinical response *Int Arch Allergy Immunol.* 2010; 153(1): 61 - 69
29. Garc-şa-Robaina JC, S-ınchez I, de la Torre F, Fern-ındez-Caldas E, Casanovas M Successful management of mite-allergic asthma with modified extracts of Dermatophagoides pteronyssinus and Dermatophagoides farinae in a double-blind, placebo-controlled study *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118(5): 1026 - 1032
30. Gardner LM, Thien FC, Douglass JA, Rolland JM, O'Hehir RE Induction of T 'regulatory' cells by standardized house dust mite immunotherapy: An increase in CD4+CD25+ interleukin-10+ T cells expressing peripheral tissue trafficking markers *Clin Exp Allergy.* 2004; 34(8): 1209 - 1219
31. Gomez VJ, Flores SG, Orea SM, Lopez TJ, Jimenez SN [Safety and efficacy of specific sublingual immunotherapy in patients with asthma and allergy to Dermatophagoides pteronyssinus] *Rev Alerg Mex.* 2005; 52(6): 231 - 236
32. Grembale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CME, Djukanovic R, Marsico SA Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162(6): 2048 - 2052
33. Guez S, Vatrinet C, Fadel R, Andr-ę C House-dust-mite sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: A double-blind, placebo-controlled study *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2000; 55(4): 369 - 375
34. Guimar-ıes Junqueira De Queir-şs M, Oliveira Silva DA, Alves R, Fukuhara Chiba H, Soares De Amaral VB, De Almeida KC, Ynoue LH, De Oliveira Resende R, Camargo Sopenete M, Rodrigues Silva Segundo G, Ferreira De Sousa Moreira P, Sung SJ, Taketomi EA Mite-specific immunotherapy using allergen and/or bacterial extracts in atopic patients in Brazil *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2008; 18(2): 84 - 92
35. Haugaard L, Dahl R, Jacobsen L A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite: Clinical efficacy and side effects *J Allergy Clin Immunol.* 1993; 91(3): 709 - 722
36. Kohno Y, Minoguchi K, Oda N, Yokoe T, Yamashita N, Sakane T, Adachi M Effect of rush immunotherapy on airway inflammation and airway hyperresponsiveness after bronchoprovocation with allergen in asthma *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102(6 I): 927 - 934
37. Lauriello M, Muzi P, Di Rienzo L, Di Stanislao C, Tirelli GC, Bologna M A two-year course of specific immunotherapy or of continuous antihistamine treatment reverse eosinophilic inflammation in severe persistent allergic rhinitis *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2005; 25(5): 284 - 291
38. Lin Z, Liu Q, Li T, Chen D, Chen D, Xu R The effects of house dust mite sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis according to duration *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016; 6(1): 82 - 87
39. Maestrelli P, Zanolla L, Pozzan M, Fabbri LM Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mite *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(4): 643 - 649

40. Marogna M, Colombo F, Cerra C, Bruno M, Massolo A, Canonica GW, Falagiani P, Passalacqua G The clinical efficacy of a sublingual monomeric allergoid at different maintenance doses: a randomized controlled trial *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010; 23: 937 - 945
41. McHugh SM, Lavelle B, Kemeny DM, Patel S, Ewan PW A placebo-controlled trial of immunotherapy with two extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic rhinitis, comparing clinical outcome with changes in antigen-specific IgE, IgG, and IgG subclasses *J Allergy Clin Immunol*. 1990; 86(4 Pt 1): 521 - 531
42. Moreno V, Alvarado M, Rodriguez F, Roger A, Peña-Arellano MI, Leonart R, Pagán JA, Navarro JA, Navarro LA, Vidal C, Ponte-Tellechea A, Gomez-Fernandez MC, Madariaga-Goirigolzarri B, Asturias JA, Hernandez-Fernandezde Rojas D Randomized dose-response study of subcutaneous immunotherapy with a *Dermatophagoides pteronyssinus* extract in patients with respiratory allergy *Immunother*. 2016; 8(3): 265 - 277
43. Mosbech H, Deckelmann R, De Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Andres LP, Malcus I, Ljarring C, Canonica GW Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134(3): 568 - 575
44. Mosbech H, Canonica GW, Backer V, De Blay F, Klimek L, Broge L, Ljarring C SQ house dust mite sublingually administered immunotherapy tablet (ALK) improves allergic rhinitis in patients with house dust mite allergic asthma and rhinitis symptoms *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; 114(2): 134 - 140
45. Moscato G, Rossi G, Dellabianca A, Pisati A, Vinci G, Biale C Local immunotherapy by inhalation of a powder extract in asthma due to house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*: a double-blind comparison with parenteral immunotherapy *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 1991; 1: 383 - 394
46. Muro MD, Tabar AI, Lizaso MT, Quirce S, Polo F, Garcia BE Cluster versus conventional immunotherapy in patients allergic to *Dermatophagoides pteronyssinus*: A controlled study of in vivo and in vitro parameters *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1999; 9(3): 146 - 154
47. Newton DA, Maberley DJ, Wilson R House dust mite hyposensitization *British journal of diseases of the chest*. 1978; 72: 21 - 28
48. Nolte H, Maloney J, Nelson HS, Bernstein DI, Li Z, Ziegelmayer R, Ziegelmayer P, Lemell P, Horak F Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet on ocular symptoms using an environmental exposure chamber *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 113: A99 - A100
49. Nolte H, Maloney J, Nelson HS, Bernstein DI, Li Z, Jacobi H, Andersen J, Riis B, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Lemell P, Horak F Effect of 12 SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet on asthma symptoms using an environmental exposure chamber *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; 115: A112 -
50. Nolte H, Maloney J, Nelson HS, Bernstein DI, Lu S, Li Z, Kaur A, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Lemell P, Horak F Onset and dose-related efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in an environmental exposure chamber *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135(6): 1494 - 1501
51. O'Hehir RE, Gardner LM, Leon MP, Hales BJ, Biondo M, Douglass JA, Rolland JM, Sandrini A House dust mite sublingual immunotherapy: the role for transforming growth factor-beta and functional regulatory T cells *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180: 936 - 947
52. Olsen OT, Larsen KR, Jacobsen L, Svendsen UG A 1-year, placebo-controlled, double-blind house-dust-mite immunotherapy study in asthmatic adults *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 1997; 52(8): 853 - 859
53. Paranos S, Petrovic S Early effects of rush immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* in asthmatics *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1997; 7(6): 588 - 595
54. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, Mela GS, Canonica GW Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis *Lancet*. 1998; 351(9103): 629 - 632
55. Passalacqua G, Pasquali M, Ariano R, Lombardi C, Giardini A, Baiardini I, Majani G, Falagiani P, Bruno M, Canonica GW Randomized double-blind controlled study with sublingual carbamylated allergoid immunotherapy in mild rhinitis due to mites *Allergy*. 2006; 61(7): 849 - 854
56. Pauli G, Bessot JC, Bigot H, Delaume G, Hordle DA, Hirth C, Thierry R Clinical and immunologic evaluation of tyrosine-adsorbed *Dermatophagoides pteronyssinus* extract: a double-blind placebo-controlled trial *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1984; 74: 524 - 535
57. Pecoud A, Nicod L, Badan M, Agrell B, Dreborg S, Kolly M Effects of one-year hyposensitization in allergic rhinitis. Comparison of two house dust mite extracts *Allergy*. 1990; 45(5): 386 - 392
58. Pfaar O, Nell MJ, Boot JD, Versteeg SA, Van Ree R, Roger A, Riechelmann H, Sperl A, Oude Elberink JNG, Diamant Z, Bachert C A randomized, 5-arm dose finding study with a mite allergoid SCIT in allergic rhinoconjunctivitis patients *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2016; 71(7): 967 - 976
59. Pichler CE, Marquardsen A, Sparholt S, Lswenstein H, Bircher A, Bischof M, Pichler WJ Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae* results in decreased bronchial hyperreactivity *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 1997; 52(3): 274 - 283
60. Potter PC, Baker S, Fenimore B, Nurse B Clinical and cytokine responses to house dust mite sublingual immunotherapy *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; 114(4): 327 - 334
61. Riechelmann H, Schmutzhard J, Van Der Werf JF, Distler A, Kleinjans HAJ Efficacy and safety of a glutaraldehyde-modified house dust mite extract in allergic rhinitis *Am J Rhinol and Allergy*. 2010; 24(5): e104 - e109

62. Rodriguez F, Boquete M, Ibanez MD, Torre-Martinez F, Tabar AI Once daily sublingual immunotherapy without uposing—A new treatment schedule *Int Arch Allergy Immunol.* 2006; 140(4): 321 - 326
63. Sabbah A, Bonnaud F, Sonnevile A, Bonneau JC, Pinon H Specific immunotherapy with delayed release D. Pteronyssinus alpha fraction. A double blind study in asthma *ALLERG IMMUNOL.* 1991; 23(2): 58 - 60
64. Scalone G, Compalati E, Bruno ME, Mistrello G Effect of two doses of carbamylated allergoid extract of house dust mite on nasal reactivity *Eur Ann Allergy Clinical Immunol.* 2013; 45(6): 193 - 200
65. Smith AP Hyposensitization with Dermatophagoides pteronyssinus antigen: trial in asthma induced by house dust *Br Med J.* 1971; 4: 204 - 206
66. Smith H, Horney D, Goubet S, Jones C, Raza A, White P, Frew A Pragmatic randomized controlled trial of a structured allergy intervention for adults with asthma and rhinitis in general practice *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015; 70(2): 203 - 211
67. Smith JM, Pizarro YA Hyposensitization with extracts of Dermatophagoides pteronyssinus and house dust *CLIN ALLERGY.* 1972; 2(3): 281 - 283
68. Tabar AI, Muro MD, Garc+şa BE, +ülvarez MJ, Acero S, Rico P, Olagu+şbel JM Dermatophagoides pteronyssinus cluster immunotherapy. A controlled trial of safety and clinical efficacy *J Invest Allergol Clin Immunol.* 1999; 9(3): 155 - 164
69. Tabar AI, Arroabarren E, Echechip+şa S, Garc+şa BE, Martin S, Alvarez-Puebla MJ Three years of specific immunotherapy may be sufficient in house dust mite respiratory allergy *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127(1): 57 - 63
70. Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S Long-term efficacy of sublingual immunotherapy in patients with perennial rhinitis *Laryngoscope.* 2007; 117(6): 965 - 969
71. Tonnel AB, Scherpereel A, Douay B, Mellin B, Leprince D, Goldstein N, Delecluse P, Andre C Allergic rhinitis due to house dust mites: Evaluation of the efficacy of specific sublingual immunotherapy *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2004; 59(5): 491 - 497
72. Varney VA, Tabbah K, Mavroleon G, Frew AJ Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial *Clin Exp Allergy.* 2003; 33(8): 1076 - 1082
73. Vesna TS, Denisa D, Slavenka J, Lidija B, Aleksandra B, Jasna B, Vojislav D, Aleksandra PP, Aleksandra A, Mirjana B Efficacy of Sublingual Immunotherapy with Dermatophagoides Pteronyssinus: A Real-life Study *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2016; 15(2): 112 - 121
74. Vidal C, Tabar AI, Figueroa J, Navarro JA, Sánchez C, Orovitg A, Armisen M, Echechipia S, Joral A, Lizarza S, Lizaso MT, Rodriguez V, Torre F Assessment of short-term changes Induced by a Dermatophagoides pteronyssinus extract on asthmatic patients. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Curr Drug Deliv.* 2011; 8: 152 - 158
75. Visitsunthorn N, Bunnag C, Pacharn P, Assanasen P, Jirapongsananuruk O, Thongngarm T, Tantilipikom P, Vichyanond P In-vivo allergenic potency of Siriraj Mite Allergen Vaccine (SMAV) comparing with standardized vaccine in mite-sensitive patients *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2011; 29(1): 50 - 56
76. Wang DH, Chen L, Cheng L, Li KN, Yuan H, Lu JH, Li H Fast onset of action of sublingual immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Laryngoscope.* 2013; 123(6): 1334 - 1340
77. Wang H, Lin X, Hao C, Zhang C, Sun B, Zheng J, Chen P, Sheng J, Wu A, Zhong N A double-blind, placebo-controlled study of house dust mite immunotherapy in Chinese asthmatic patients *Allergy.* 2006; 61: 191 - 197
78. Xu LZ, Yang LT, Qiu SQ, Yang G, Luo XQ, Miao BP, Geng XR, Liu ZQ, Liu J, Wen Z, Wang S, Zhang HP, Li J, Liu ZG, Li HB, Yang PC Combination of specific allergen and probiotics induces specific regulatory B cells and enhances specific immunotherapy effect on allergic rhinitis *Oncotarget.* 2016; 7(34): 54360 - 54369

Komparator

1. Ebner H, Neuchrist C, Havelec L, Kraft D [Comparative studies of the effectiveness of specific immunotherapy in house dust mite allergy] *WIEN KLIN WOCHENSCHR.* 1989; 101: 504 - 511
2. Mosbech H, Dirksen A, Dreborg S, Frolund L, Heinig JH, Svendsen UG, Soborg M, Taudorf E, Weeke B Hyposensitization in asthmatics with mPEG-modified and unmodified house dust mite extract. IV. Occurrence and prediction of side effects *Allergy.* 1990; 45(2): 142 - 150
3. Pfaar O, Klimek L, Fischer I, Sieber J, Amoroso S, Moreno AC, Shah K, Mösger R Safety of two cluster schedules for subcutaneous immunotherapy in allergic rhinitis or asthma patients sensitized to inhalant allergens *Int Arch Allergy Immunol.* 2009; 150: 102 - 108
4. Samoliski B, Gotlib T, Grzanka A, Rzepkowska M, Arcimowicz M Immunotherapy of allergic rhinitis as a prevention of asthma *Alerg Astma Immun.* 2002; 7: 7 - 10
5. Tabar AI, Echechip+şa S, Garc+şa BE, Olaguibel JM, Lizaso MT, G+-mez B, Aldunate MT, Martin S, Marcotegui F Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with Dermatophagoides pteronyssinus *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116(1): 109 - 118
6. Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S, +Izcora E, Dirican A Comparison of the long-term efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapies in perennial rhinitis *ORL.* 2008; 70(3): 144 - 150

7. Zhang L, Wang C, Han D, Wang X, Zhao Y, Liu J Comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with Dermatophagoides pteronyssinus in the treatment of persistent allergic rhinitis *Int Arch Allergy Immunol.* 2009; 148(2): 161 - 169
8. Fang P, Sun XZ, Feng XL, Liu Y, Yu BP, Wei P The efficacy and safety of specific immunotherapy for bronchial asthma through two different administration routes *J Xi'An Jiaotong Univ Med Sci.* 2011; 32(3): 371 - 374

Punkty końcowe

1. Isik H, Cevikbas A, Gurer US, Kiran B, Uresin Y, Rayaman P, Rayaman E, Gurbuz B, Buyukozturk S Potential adjuvant effects of *Nigella sativa* seeds to improve specific immunotherapy in allergic rhinitis patients *Med Princ Pract.* 2010; 19(3): 206 - 211
2. Lou W, Wang C, Wang Y, Han D, Zhang L Enhancement of the frequency and function of IL-10-secreting type i T regulatory cells after 1 year of cluster allergen-specific immunotherapy *Int Arch Allergy Immunol.* 2012; 159(4): 391 - 398

Typ badania

1. Bauer CS, Rank MA Comparative efficacy and safety of subcutaneous versus sublingual immunotherapy *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134(3): 765 - 765
2. Eggleston PA Allergen-specific immunotherapy in childhood asthma *Curr Opin Pediatr.* 1997; 9: 582 - 584
3. Fernandez-Tvora L, Justicia JL, Moreno C, Tabar AI, Vidal C Safety evaluation of rapid build-up schedules with IR-standardized allergen extracts for subcutaneous immunotherapy of allergic respiratory diseases *Expert Opin Drug Saf.* 2011; 10(6): 947 - 955
4. Hagen A, Gorennoi V, Schonemark MP Specific immunotherapy (SIT) in the treatment of allergic rhinitis *GMS Health Technol Assess.* 2010; 6: Doc01 -
5. Klimek L, Pfaar O [Cluster immunotherapy in allergic rhinoconjunctivitis] *MMW Fortschr Med.* 2011; 153(7): 34 - 36
6. Li G, Liao B Allergen vaccine for moderate and severe allergic asthmatics *Expert Rev Vaccines.* 2007; 6(1): 25 - 28
7. Martin Munoz MF [Efficacy of immunotherapy in the treatment of asthma] *Allergol Immunopathol (Madr).* 2004; 32(3): 133 - 141
8. Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: Significant improvement of allergen-specific parameters and of nonspecific bronchial hyperreactivity *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2001; 56(4): 301 - 306
9. Polzehl D, Keck T, Riechelmann H Analyse der Effektivitat der subkutanen Immuntherapie mit Hausstaubmilbenextrakten bei Erwachsenen mit allergischer Rhinitis und/oder Asthma bronchiale [Analysis of the efficacy of specific immunotherapy with house-dust mite extracts in adults with allergic rhinitis and/or asthma] (Structured abstract) *Laryngo Rhino Otologie.* 2003; 82: 272 - 280
10. Rashid R, Frew AJ Allergen-specific immunotherapy improves asthma symptoms compared with placebo, but the possibility of adverse effects should be considered *Evid -Based Med.* 2011; 16(1): 16 - 17
11. Shin S, Song HJ, Park SY, Jung YJ, Park JY, Ahn J, Yea YM [Assessment of the effectiveness of sublingual immunotherapy and subcutaneous immunotherapy in allergic rhinitis and asthma]. 2011
12. Valero A, Hernandez D, Rodriguez V, Malek T, Cadavid S, Garcia MA Quality of life improvement results in the ALUMITES study, a randomised, controlled, multicenter phase IV study with house dust mites subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis. Six months interim analysis *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2013; 68: 484 -
13. Visitsunthorn N, Pacharn P, Jirapongsananuruk O, Weeravejsukit S, Sripramong C, Sookrungs N, Bunnag C Comparison between siriraj mite allergen vaccine and standardized commercial mite vaccine by skin prick testing in normal thai adults *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2010; 28(1): 41 - 45

Typ publikacji

1. Backer V, Virchow JC, Villesen HH, Fejerskov PA, Riis B, Blay F HDM sublingual AIT tablet is well-tolerated and effective in partly and uncontrolled allergic asthma *Eur Respir J.* 2014; 44
2. Blay F, Riis B, Canonica G House dust mite allergy immunotherapy tablet treatment reduces the need for inhaled corticosteroid and improves quality of life in patients with partially controlled allergic asthma *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology Conference : 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Istanbul Turkey Conference Start : 20110611 Conference End : 20110615 Conference Publication.* 2011; 66: 135 - 136
3. Cardona V, Backer V, Fogh B, Villesen H, Smeenk F Safety of the SQ HDM SLIT-tablet in a subpopulation with GINA uncontrolled allergic asthma; results from a DBPC phase III trial *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015; 70: 40 -
4. Celio MR, Rodriguez SO, Laurrabaquio-Miranda AM, Cruz-Suarez MA, Cruz-Marmolejo MA Efficacy and safety of immunotherapy specifies with extracts of mites on the allergic rhinoconjunctivitis and bronchial asthma *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014; 69: 606 - 607

5. Cruz-Suarez MA, Abou KF, Rodriguez SO, Cuevas-Castillejos HU, Celio MR, Tinoco M, I, Laurraquiu-Miranda AM, Cruz-Marmolejo MA Subcutaneous immunotherapy with mite allergen extracts in bronchial asthma. Multicenter, double-blind, placebo controlled study *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2013; 68: 588 -
6. Demoly P, Decot E, Lozovskis V, Rehm D, Tommerup L, Kleine TJ Effective treatment of house dust mite (HDM) allergic rhinitis with the SQ HDM SLIT-tablet; Results from a DBPC phase III trial (*MERIT*) *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014; 69: 183 -
7. Demoly P, Gall M, Roux M, Zeldin RK Safety and tolerability of high doses of sublingual tablet of house dust mite allergen extracts in subjects with house dust mite-associated respiratory allergy *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015; 70: 452 -
8. Demoly P, Mosbech H, Hansen B, Rehm D, Krcmova I, Kleine TJ Clinical relevance of the SQ HDM SLIT-tablet in patients with moderate-severe house dust mite allergic rhinitis *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015; 70: 258 -
9. Demoly PM, Bergmann KC, Melac M, Nguyen H, Frereux M, Zeldin RK Onset of action of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: AB37 -
10. Didier A, Campo MP, Marin A, Chartier A Summit: Dose response demonstrated in sublingual house dust mite immunotherapy (HDM SLIT-drops) *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014; 69: 607 -
11. Dmitrovic V, Culafic M Sublingual immunotherapy with house dust mite-pulmonary function tests in selection of the patients *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2011; 66: 695 -
12. Emminger W, Smeenk F, Guzik T, Dyczek A, Fejerskov P, Brodersen R, Backer V The SQ HDM SLIT-tablet is well-tolerated in respiratory allergic disease; Results from 2 DBPC phase III trials (*MERIT* and *MITRA*) *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014; 69: 184 -
13. Hanna KM, Gohar H, Abdel KZ, Sabry E, Otiba F Immunological evaluation of sublingual immunotherapy in patients with allergic asthma to *D. farinae* *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2013; 68: 642 -
14. Hernandez D, Nunez B, Sanchez J, Malek T, Pelaez A, Garcia MA Symptoms and medication scores results in the ALUMITES study, a randomised, controlled, multicenter phase IV study with house dust mites subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis. Six months interim analysis *Allergy.* 2013; 68: 478 -
15. Hernandez D, Mosbech H, Dichmann R, Gronager PM, Riis B, Durham SR SQ HDM SLIT-tablet induces significant immunomodulatory response; Results from a DBPC phase III trial (*MITRA*) *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014; 69: 186 -
16. Hill LE A double-blind controlled clinical trial of prolonged hypersensitization with *D. pteronyssinus* extract in allergic rhinitis in Hong Kong: a Hong Kong chest services/medical research council study *The British Thoracic and Tuberculosis Association Report of meeting held at the University of Sussex on 13 April 1976 British Journal of Diseases of the Chest.* 1976; 70: 212 - 213
17. Ibanez E, Armisen M, Valero A, Malek T, Raducan I, Garcia MA In vitro immunomodulatory effects in the ALUMITES study, a randomised, controlled, multicenter phase IV study with house dust mites subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis. A six months interim analysis *Allergy.* 2013; 68: 584 -
18. Ispano M, Pastorello EA, Guidoboni A, Hauro M, Farioli L, Incorvaia C A double-blind placebo controlled study of immunotherapy with an alum adsorbed *D. pteronyssinus* allergoid in patients with mite-induced rhinitis or asthma *Allergy.* 1992; 47: 152 -
19. Kiel MA, Ro E, Rutten-Van MM, Eilers P, Gerth WR Real-life clinical effectiveness of subcutaneous immunotherapy in allergic rhinitis using multiple allergens-an analysis long overdue *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014; 69: 154 - 155
20. Kleine TJ, Nell M, Ree R, Diamant Z, Distler A, Boot D The safety, tolerability and short-term efficacy of subcutaneous mite immunotherapy in HDM-allergic patients *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology Conference : 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Istanbul Turkey Conference Start : 20110611 Conference End : 20110615 Conference Publication.* 2011; 66: 623 -
21. Kleine TJ, Blay F, Fernandez FR, Ljorring C, Peter F, Riis B, Durham S Quantitative benefit and risk assessment of SQ HDM SLIT-tablet; results from a DBPC phase III trial in allergic asthma *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015; 70: 261 - 262
22. Kleine T, Jr., Moen K, Rehm D, Demoly PM The HDM slit-tablet reduces symptoms of house dust mite allergic rhinitis independently of asthma status and allergen sensitisation type; a subgroup analysis of results from a DBPC phase III trial (*MERIT*) *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: AB268 -
23. Mosbech H, Blay F, Backer V, Seitzberg D, Ljorring C, Riis B, Canonica G House dust mite allergy immunotherapy tablet reduces rhinitis symptoms and medication use and improves quality of life; results from a post-hoc analysis *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2012; 67: 89 - 90
24. Mosges R, Dieterich P, Huser C, Singh J, Allekotte S, Shah HK, Compalati E A randomized DBPC dose-finding multicenter trial of SLIT allergoids tablets in house dust mites (HDM) allergic patients *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015; 70: 115 -
25. Nolte H, Maloney J, Kaur A, Nelson HS, Bernstein DI, Li Z, Lu S, Horak F Treatment effect of house dust mite sublingual immunotherapy tablet for allergic rhinitis with/without conjunctivitis *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: AB268 -

26. Pfaar O, Nell MJ, Boot JD, Opstelten DJE, Versteeg SA, Ree R, Roger A, Riechelmann H, Oude-Elberink JNG, Bachert C Dose finding study with a subcutaneous specific immunotherapy allergoid in patients with house dust mite induced allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014; 69: 187 -
27. Roxall M A Double-blind Placebo-controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Specific Subcutaneous Immunotherapy in Patients With Perennial Allergic Rhinitis Due to House Dust Mites *Clinicaltrials.gov* [accessed 28 August 2013]. 2009
28. Sanchez J, Vidal C, Hernandez D, Malek T, Pelaez A, Garcia MA, Valero A Randomised, controlled, multicenter, phase IV study with house dust mites subcutaneous immunotherapy. Twelve months quality of life results in the ALUMITES study *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014; 69: 404 -
29. Sanchez J, Vidal C, Hernandez D, Malek T, Pelaez A, Garcia MA, Valero A Randomised, controlled, multicenter, phase IV study with house dust Mites subcutaneous immunotherapy. Twelve months symptoms and medication scores results in the ALUMITES study *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014; 69: 406 - 407
30. Sanchez J, Vidal C, Hernandez D, Pelaez A, Azpeitia A, Valero A Significant improvements in the average combined score after 12 months of house dust mites subcutaneous immunotherapy: ALUMITES a randomized, controlled, multicenter, phase IV study *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015; 70: 454 - 455
31. Sanchez J, Vidal C, Hernandez D, Pelaez A, Azpeitia A, Valero A Improvement in the average adjusted daily symptom score after 12 months of house dust mites subcutaneous immunotherapy: ALUMITES, a randomized, controlled, multicenter, phase IV study *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015; 70: 229 -
32. Sanchez LJ, Vidal C, Hernandez D, Pelaez A, Azpeitia A, Valero A Early efficacy results in the Alumites study: A randomized, controlled, multicenter, phase IV study with house dust mites subcutaneous immunotherapy. Two months symptoms and medication scores *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015; 70: 456 - 457
33. Virchow J, Bufe A, Seitzberg D, Bateman E Global Initiative for Asthma classification of asthma control derived from the Asthma Control Questionnaire data *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology Conference : 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Istanbul Turkey Conference Start : 20110611 Conference End : 20110615 Conference Publication.* 2011; 66: 630 -
34. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Villesen HH, Ljorring C, Blay F SQ HDM SLIT-tablet is effective in the treatment of allergic asthma; Results from a DBPC phase III trial (MITRA) *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014; 69: 183 -

Niedostępne

1. Buchanan DJ, Hillis A, Williams PN A double blind controlled trial of Bencard house dust mite (Migen) hyposensitisation in Zambian asthmatics *Medical journal of Zambia.* 1980; 15: 14 - 16
2. Franco C, Barbadori S, Freshwater LL, Kordash TR A double-blind, placebo controlled study of Alpare mite D. pteronyssinus immunotherapy in asthmatic patients *Allergol Immunopathol.* 1995; 23(2): 58 - 66

13. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego (porównanie <i>head to head</i>).....	18
Tabela 2. Zmodyfikowane kryteria włączenia/wyłączenia (porównanie pośrednie).....	19
Tabela 3. TCRS, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].....	32
Tabela 4. DSS dla alergicznego nieżytu nosa, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].	34
Tabela 5. Nasilenie poszczególnych objawów AR, ACARIZAX® vs PLC [22].....	36
Tabela 6. DMS dla alergicznego nieżytu nosa, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].....	37
Tabela 7. TCS, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].	38
Tabela 8. DSS dla alergicznego zapalenia spojówek; ACARIZAX® vs PLC [22, 25].....	40
Tabela 9. DMS dla alergicznego zapalenia spojówek; ACARIZAX® vs PLC [22].	40
Tabela 10. Zużycie leków i nasilenie objawów zapalenia spojówek oceniane łącznie; ACARIZAX® vs PLC [22].	41
Tabela 11. Nasilenie alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek; ACARIZAX® vs PLC [22].	41
Tabela 12. Zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa z zapaleniem spojówek; ACARIZAX® vs PLC [22].....	41
Tabela 13. Nasilenie alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek oceniane w skali VAS; ACARIZAX® vs PLC [25].....	42
Tabela 14. Nasilenie astmy alergicznej, ACARIZAX® vs PLC [25].....	42
Tabela 15. Jakość życia, RQLQ[S], ACARIZAX® vs PLC [22, 25].....	43
Tabela 16. Jakość życia z podziałem na poszczególne domeny, RQLQ[S], ACARIZAX® vs PLC [22].....	44
Tabela 17. Dni wolne od objawów, ACARIZAX® vs PLC [22].	45
Tabela 18. Ogólna ocena efektów leczenia, ACARIZAX® vs PLC [22].	46
Tabela 19. Stopień dyscypliny terapeutycznej, ACARIZAX® vs PLC [25].	46
Tabela 20. AEs, ACARIZAX® vs PLC [22].	47
Tabela 21. SAEs, ACARIZAX® vs PLC [22].	48
Tabela 22. TEAEs, ACARIZAX® vs PLC [25].	48
Tabela 23. TRAEs, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].	49
Tabela 24. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].	50
Tabela 25. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ACARIZAX® vs PLC [25].	51
Tabela 26. Systemowe zdarzenia niepożądane, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].	52
Tabela 27. Zdarzenia niepożądane związane z astmą, ACARIZAX® vs PLC [25].	53
Tabela 28. Zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].....	53
Tabela 29. Zdarzenia niepożądane nieustępujące w czasie, ACARIZAX® vs PLC [22].	54
Tabela 30. Miejscowe AEs i czas ich trwania, ACARIZAX® vs PLC [25].....	55
Tabela 31. Miejscowe AEs i czas ich występowania, ACARIZAX® vs PLC [25].	56
Tabela 32. Przerwanie leczenia, ACARIZAX® vs PLC [22, 25].	57
Tabela 33. Czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy, ACARIZAX® vs PLC [27].	65
Tabela 34. Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wzbudzeniami, ACARIZAX® vs PLC [27].....	67
Tabela 35. Kontrola astmy w skali ACQ, ACARIZAX® vs PLC [27].	67
Tabela 36. Jakość życia w skali AQLQ[S], ACARIZAX® vs PLC [27].	68
Tabela 37. Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z ze zwiększonym zastosowaniem SABA, ACARIZAX® vs PLC [27].	68

Tabela 38. Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc, ACARIZAX [®] vs PLC [27].	69
Tabela 39. Czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy, ACARIZAX [®] vs PLC [27].	69
Tabela 40. Zgony, ACARIZAX [®] vs PLC [31].	70
Tabela 41. Reakcje anafilaktyczne, ACARIZAX [®] vs PLC [31].	70
Tabela 42. Ciężkie reakcje systemowe, ACARIZAX [®] vs PLC [31].	70
Tabela 43. Zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny, ACARIZAX [®] vs PLC [31].	71
Tabela 44. Miejscowe reakcje alergiczne dróg oddechowych, ACARIZAX [®] vs PLC [31].	71
Tabela 45. AEs, ACARIZAX [®] vs PLC [31].	71
Tabela 46. SAEs, ACARIZAX [®] vs PLC [31].	72
Tabela 47. TRAEs, ACARIZAX [®] vs PLC [31].	72
Tabela 48. Przerwanie leczenia, ACARIZAX [®] vs PLC [31].	74
Tabela 49. Nasilenie objawów astmy (<i>asthma score</i>), Phostal [®] vs PLC [32].	78
Tabela 50. Nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (<i>rhinitis score</i>), Phostal [®] vs PLC [32].	78
Tabela 51. Zużycie leków (<i>medication score</i>), Phostal [®] vs PLC [32].	79
Tabela 52. Bezpieczeństwo, Phostal [®] vs PLC [32, 52, 33].	79
Tabela 53. Utrata pacjentów z badania/leczenia, Phostal [®] vs PLC [32].	80
Tabela 54. Analiza wykonalności porównania pośredniego wyników ACARIZAX [®] vs Phostal [®] dla populacji pacjentów z astmą alergiczną i alergicznym nieżytem nosa.	81
Tabela 55. Ryzyko występowania zaostrzeń astmy, ACARIZAX [®] vs PLC (MITRA), [27].	82
Tabela 56. Kontrola objawów astmy w skali ACQ, ACARIZAX [®] vs PLC [27].	83
Tabela 57. Nasilenie objawów astmy (<i>asthma score</i>), Phostal [®] vs PLC [32].	84
Tabela 58. Reakcje systemowe, porównanie pośrednie [27, 32].	84
Tabela 59. Utrata pacjentów z leczenia, porównanie pośrednie [27, 32].	85
Tabela 60. Działania niepożądane uwzględnione w ChPL dla preparatu ACARIZAX [®] [36].	87
Tabela 61. Bezpieczeństwo leku ACARIZAX [®] na podstawie badań klinicznych I, II, III fazy [45], [48], [22], [25], [27], [43, 46, 47], [44].	88
Tabela 62. Zdarzenia niepożądane, Novo-Helisen Depot [®] [49].	90
Tabela 63. Porównanie bezpieczeństwa ACARIZAX [®] vs SCIT.	92
Tabela 64. Zestawienie zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.	109
Tabela 65. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (badania wtórne).	113
Tabela 66. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne i wtórne).	114
Tabela 67. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (badania pierwotne i wtórne).	119
Tabela 68. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (badania pierwotne i wtórne).	121
Tabela 69. Strategia wyszukiwania w bazie ClinicalTrials.gov (badania zakończone i nieopublikowane).	124
Tabela 70. Strategia wyszukiwania w bazie European Clinical Trials Database (badania zakończone i nieopublikowane).	124
Tabela 71. Charakterystyka badań MERIT (MT-06) [22, 23, 24] i P001 [25, 26].	125
Tabela 72. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania MERIT [22, 23, 24] i P001 [25, 26].	128
Tabela 73. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanych badań MERIT [22, 23, 24] i P001 [25, 26].	130
Tabela 74. Charakterystyka interwencji zastosowanych w badaniu MERIT [22, 23, 24] i P001 [25, 26].	131
Tabela 75. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach MERIT [22, 23, 24] i P001 [25, 26].	132
Tabela 76. Charakterystyka badania MITRA (MT-04) [28, 29, 30, 31].	139

Tabela 77. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania <i>MITRA</i> (MT-04) [27, 30].....	140
Tabela 78. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania <i>MITRA</i> (MT-04) [27].	141
Tabela 79. Charakterystyka interwencji w badaniu <i>MITRA</i> (MT-04) [27].....	143
Tabela 80. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu <i>MITRA</i> (MT-04) [27, 30].....	143
Tabela 81. Charakterystyka badania <i>Mungan 1999</i> [32].....	145
Tabela 82. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania <i>Mungan 1999</i> [32].....	146
Tabela 83. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania <i>Mungan 1999</i> [32].....	147
Tabela 84. Charakterystyka interwencji w badaniu <i>Mungan 1999</i> [32].....	147
Tabela 85. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu <i>Mungan 1999</i> [32].....	148
Tabela 86. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania <i>Mungan 1999</i> [32].....	149
Tabela 87. Skala AMSTAR służąca do oceny jakości przeglądów systematycznych [15, 16].....	150
Tabela 88. Ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do analizy.	151
Tabela 89. Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> do oceny wiarygodności badań RCT [13].....	152
Tabela 90. Ocena wiarygodności badania <i>MERIT</i> (MT06).	153
Tabela 91. Ocena wiarygodności badania <i>P001</i>	154
Tabela 92. Ocena wiarygodności badania <i>MITRA</i> (MT-04).....	155
Tabela 93. Ocena wiarygodności badania <i>Mungan 1999</i>	156
Tabela 94. Kwestionariusz kontroli astmy ACQ (badanie <i>MITRA</i>) [34].....	156
Tabela 95. Kwestionariusz jakości życia RQLQ(S) [35].....	157
Tabela 96. Skale TCRS, TCS, TCCS [22, 25].....	158
Tabela 97. Charakterystyka badania <i>Ulrich 2007</i> [49].....	159
Tabela 98. Charakterystyka badania <i>Corzo 2014 [45] (dorośli)</i>	161
Tabela 99. Charakterystyka badania <i>Corzo 2014 [45] (dzieci)</i>	162
Tabela 100. Charakterystyka badania <i>P008</i> [48].	163
Tabela 101. Charakterystyka badania <i>MT-02</i> [43, 47].....	165
Tabela 102. Charakterystyka badania <i>P003</i> [44].	168

14. SPIS WYKRESÓW

.....	34
.....	36
.....	64
.....	66
Wykres 5. Diagram selekcji badań zgodnie z wytycznymi PRISMA [14].	125