

**Acarizax<sup>®</sup>** (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farina*) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy

## Analiza kliniczna

Warszawa, 2020

Analiza kliniczna została oparta na analizie klinicznej: „Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego”, Kraków 2017.

**Autorzy**

██████████  
██████████  
██████████

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez ALK-Abello A/S.

**Zamawiający**

ALK-Abello A/S  
ul. Aleja Pokoju 1  
31-548 Kraków

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	7
Słowa kluczowe .....	12
<b>1 Cel raportu .....</b>	<b>13</b>
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego.....</b>	<b>14</b>
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne .....	14
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania.....	17
<b>3 Metody .....</b>	<b>19</b>
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia.....	19
3.1.1 Kryteria włączenia.....	19
3.1.2 Kryteria wykluczenia .....	20
3.2 Źródła danych.....	21
3.3 Strategie wyszukiwania badań .....	21
3.4 Selekcja informacji .....	25
3.5 Ocena wiarygodności badań .....	26
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	26
3.7 Analiza statystyczna .....	27
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego .....</b>	<b>28</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	28
4.1.1 Blanco 2018 .....	28
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	29
4.2.1 Metody badań randomizowanych.....	32
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	39
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	41
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	42
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	44
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia .....	44
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych.....	45
<b>5 Analiza skuteczności: Acarizax® vs leczenie objawowe .....</b>	<b>47</b>
5.1.1 Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i zużycie leków przeciwalergicznych łącznie (TCRS) 48	
5.1.2 Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa .....	49
5.1.3 Średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa.....	49
5.1.4 Średnie nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek.....	50
5.1.5 Średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym zapaleniu spojówek .....	50
5.1.6 Występowanie dni z zaostrzeniami nieżytu nosa lub dni z łagodnymi objawami .....	51

5.1.7	Stężenie przeciwciał IgG <sub>4</sub> .....	52
<b>6</b>	<b>Analiza bezpieczeństwa: Acarizax® vs leczenie objawowe .....</b>	<b>53</b>
6.1.1	Zdarzenia niepożądane .....	54
6.1.2	Zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na intensywność .....	55
6.1.3	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	57
6.1.4	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w podziale ze względu na intensywność .....	58
6.1.5	Poważne zdarzenia niepożądane .....	60
6.1.6	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	61
<b>7</b>	<b>Analiza efektywności praktycznej.....</b>	<b>63</b>
<b>8</b>	<b>Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa SQ-HDM SLIT .....</b>	<b>64</b>
8.1	Badania przeprowadzone w populacji obejmującej chorych w wieku 12-17 lat.....	64
8.1.1	Badanie P001 .....	64
8.1.2	Badanie Okubo 2016 .....	66
8.2	Badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych .....	68
8.2.1	Badanie MERIT.....	68
8.2.2	Badanie P003 .....	70
8.3	Podsumowanie .....	71
<b>9</b>	<b>Analiza porównawcza SQ-HDM SLIT vs SCIT .....</b>	<b>74</b>
9.1	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Novo-Helisen Depot® .....	74
9.1.1	Chyrek-Borowska 1995 .....	74
9.1.2	Ullrich 2007 .....	74
9.2	Bezpieczeństwo immunoterapii podskórnej ogółem .....	77
9.3	Podsumowanie .....	79
<b>10</b>	<b>Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....</b>	<b>80</b>
10.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. .....	80
10.2	Europejska Agencja Leków .....	80
10.3	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków.....	80
10.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych .....	80
<b>11</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>82</b>
<b>12</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>84</b>
<b>13</b>	<b>Wyniki końcowe z przeglądu badań .....</b>	<b>88</b>
<b>14</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>92</b>
<b>15</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>94</b>
15.1	Analiza bezpieczeństwa: Acarizax® vs leczenie objawowe .....	94
15.1.1	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	94
15.1.2	Czas trwania miejscowych zdarzeń niepożądanych.....	96
15.1.3	Czas występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych .....	96
15.2	Strategie wyszukiwania badań - efektywność praktyczna.....	97

15.3	Arkusz oceny badania wg Jadad .....	101
15.4	Arkusz oceny wg sakli Cochrane .....	102
15.5	Spis badań włączonych .....	104
15.6	Spis badań wykluczonych .....	105
15.7	Skale zastosowane w badaniach włączonych do analizy.....	109
15.7.1	Skala oceny nasilenia objawów (ang. <i>symptom score</i> ) i skala oceny zużycia leków przeciwalergicznych (ang. <i>medication score</i> ) .....	109
15.8	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy .....	111
15.9	Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	114
<b>Spis rysunków .....</b>		<b>116</b>
<b>Spis tabel .....</b>		<b>118</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>121</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AR	alergiczny nieżyt nosa (ang. <i>allergic rhinitis</i> )
AsAT	ang. <i>All Subject as Treated</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
DMS	zużycie leków przeciwalergicznych (ang. <i>daily medication score</i> )
DSS	nasilenie objawów (ang. <i>daily symptom score</i> )
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
FAS	ang. <i>full analysis set</i>
FAS-MI	ang. <i>full analysis set with multiple imputations</i>
FEV1	natężona objętość wydechuowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> )
HDM	roztocza kurzu domowego (ang. <i>house dust mite</i> )
HDM-AR	alergiczny nieżyt nosa wywołany przez roztocza kurzu domowego
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> )
ICS	kortykosteroidy wziewne (ang. <i>inhaled corticosteroids</i> )
IgE	immunoglobuliny E (ang. <i>immunoglobulin E</i> )
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
KU/l	stężenie alergenu wyrażone w jednostkach międzynarodowych
JAU	japońska jednostka alergologiczna (ang. <i>Japanese Allergy Unit</i> )
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</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> )
ns	wyniki nieistotny statystycznie (ang. <i>not significant</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badanie (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> )
PP/PPS	analiza zgodnie z protokołem leczenia (ang. <i>per protocol/per-protocol analysis set</i> )
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RQLQ[S]	<i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities</i> (kwestionariusz)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SLIT	immunoterapia podjęzykowa (ang. <i>sublingual immunotherapy</i> )
SQ	SQ jest metodą standaryzacji aktywności biologicznej, zawartości większości alergenów i złożoności wyciągu alergenowego

SQ-HDM	jednostka produktu leczniczego Acarizax®
SQ-HDM SLIT	immunoterapia podjęzykowa standaryzowanym wyciągiem alergenowym roztoczy kurzu domowego
TCRS	zużycie leków antyalergicznym i nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa (ang. <i>total combined rhinitis score</i> )
TCS	zużycie leków przeciwalergicznym i nasilenie objawów AR i alergicznego zapalenie spojówek (ang. <i>total combined score</i> )
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analog 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>

# Streszczenie

## Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu alergicznego nieżytu nosa oraz obecną praktykę kliniczną, uznano, że odpowiednimi komparatorami dla standaryzowanego wyciągu alergenowego 12 SQ-HDM (Acarizax®) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego są: preparat Novo-Helisen Depot® (komparator główny), zawierający wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, stosowany w immunoterapii podskórnej (SCIT) oraz leczenie objawowe (komparator dodatkowy w kontekście weryfikacji bezpieczeństwa terapii).

## Metody

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE i *The Cochrane Library* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

Poszukiwano badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® i opracowań wtórnych oraz badań oceniających efektywność praktyczną (dwa oddzielne przeglądy systematyczne).

## Wyniki przeglądu badań wtórnych

W bazach przeszukanych pod kątem opracowań wtórnych **nie odnaleziono publikacji, spełniających kryteria włączenia do przeglądu**, tj. publikacji bezpośrednio porównujących skuteczność produktu leczniczego Acarizax® i preparatu Novo-Helisen Depot® w analizowanej populacji chorych. Również na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

## Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 11 marca 2020 r. nie odnaleziono dedykowanych młodzieży w określonym wieku badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo. Nie odnaleziono również badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot®.



Zidentyfikowano natomiast 2 randomizowane badania kliniczne, w tym 1 oceniające stosowanie standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM - produkt leczniczy Acarizax® (badanie P001) oraz 1 oceniające stosowanie immunoterapii podjęzykowej SQ-HDM SLIT (badanie Okubo 2016) w porównaniu do leczenia objawowego (placebo), przeprowadzone w populacji chorych odpowiednio w wieku  $\geq 12$  lat (badanie P001) oraz 12-64 lat (badanie Okubo 2016) z alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztoczymi kurzu domowego.

W dostępnych publikacjach nie przedstawiono osobnych wyników dla subpopulacji chorych w wieku 12-17 lat. Wyniki dla subpopulacji chorych odnaleziono w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz w publikacji Matsuoka 2017 (łącznie wyniki z dwóch badań). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w publikacji Matsuoka 2017 oraz w badaniu I fazy oceniającym bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® (badanie P008), zidentyfikowanym w ramach przeglądu systematycznego

Badania P001 i Okubo 2016 to wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego SQ-HDM SLIT w populacji chorych z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego. Badania charakteryzują się wysoką jakością w skali Jadad (badanie Okubo 2016 - 4 pkt, a badanie P001 - 5 pkt) i niskim ryzykiem błędu systematycznego według Cochrane w zakresie większości domen.

**W niniejszej analizie uwzględniono wyniki zaprezentowane w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz w publikacji Matsuoka 2017, a także wyniki badania P008 dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax®.**

Analiza skuteczności przedstawiona w ChPL Acarizax wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej w porównaniu do placebo w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego - TCRS (średnia dziennych ocen nasilenia objawów i zużycia leków przeciwalergicznym) :

- w badaniu P001 w subpopulacji chorych w wieku 12-17 lat (MD=-1,2 [95%CI: -0,1; -2,3],  $p<0,05$ ),
- w badaniu Okubo 2016 w subpopulacji chorych w wieku 12-17 lat (MD=-1,0 [95%CI: -0,1; -1,9],  $p=0,037$ ).

W publikacji Matsuoka 2017 (łącznie wyniki dla subpopulacji badań P001 i Okubo 2016) analiza skuteczności wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej SQ-HDM SLIT w porównaniu do placebo w zakresie następujących punktów końcowych:

- średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i zużycie leków przeciwalergicznym (MD=-1,04 [95%CI: -1,69; -0,39],  $p<0,01$ ).
- średnie nasilenie objawów AR (MD=-0,87 [95%CI: -1,46; -0,28]  $p<0,01$ ),
- średnie zużycie leków w AR (MD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,00]  $p=0,04$ ),
- średnie nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek (MD=-0,28 [95%CI: -0,53; -0,03]  $p=0,03$ ).

W publikacji Matsuoka 2017 opisano również wyniki dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia dni z zaostrzeniami nieżyty nosa (dni z objawami AR ocenionymi na 6 pkt lub 5

punktów, przy czym jeden z objawów oceniono na 3 punkty) lub dni z łagodnymi objawami (dni, w których chorzy nie przyjmowali leków antyhistaminowych, poszczególne objawy oceniono na minimum 1 pkt). Przy założeniu podobnych warunków i skuteczności w ciągu roku, można oszacować wystąpienie 82 dni z zaostrzeniem nieżyty nosa i 3,5 miesiąca z łagodnymi objawami w grupie placebo oraz wystąpienie 34 dni z zaostrzeniami nieżyty nosa i prawie 6 miesięcy z łagodnymi objawami w grupie przyjmującej SLIT (Matsuoka 2017).

Analiza bezpieczeństwa w publikacji Matsuoka (na podstawie wyników badania P001 i Okubo 2017) wykazała:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie występowania następujących zdarzeń:
  - umiarkowanych zdarzeń niepożądanych (OR=0,96 [95%CI: 0,58; 1,57] p=ns, RD=-0,01 [95%CI: -0,09; 0,07] p=ns),
  - ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR=0,96 [95%CI: 0,19; 4,84] p=ns, RD=-0,001 [95%CI: -0,02; 0,02] p=ns),
  - ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR=2,91 [95%CI: 0,12; 71,87] p=ns, RD=0,005 [95%CI: -0,01; 0,02] p=ns),
  - poważnych zdarzeń niepożądanych (OR=0,19 [95%CI: 0,01; 4,01] p=ns, RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01] p=ns),
- istotną statystycznie większą częstość w grupie SQ-HDM SLIT występowania następujących zdarzeń:
  - zdarzenia niepożądane łącznie (OR=3,41 [95%CI: 1,75; 6,64] p=0,0003; RD=0,13 [95%CI: 0,06; 0,19] p=0,0001; NNH<sub>12 mies.</sub>=7 [95%CI: 5; 16]),
  - łagodne zdarzenia niepożądane (OR=3,53 [95%CI: 1,89; 6,60] p<0,0001; RD=0,15 [95%CI: 0,08; 0,22] p<0,0001; NNH<sub>12 mies.</sub>=6 [95%CI: 4; 12]),
  - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR=7,46 [9%CI: 4,76; 11,71] p<0,0001, RD=0,46 [95%CI: 0,37; 0,54] p<0,0001, NNH<sub>12 mies.</sub>=2 [95%CI: 1; 2]),
  - łagodne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR=7,60 [95%CI: 4,84; 11,92] p<0,0001, RD=0,49 [95%CI: 0,37; 0,55] p<0,0001, NNH<sub>12 mies.</sub>=2 [95%CI: 1; 2]),
  - umiarkowane zdarzenia niepożądane związane leczeniem (OR=4,88 [95%CI: 1,82; 13,13] p=0,002, RD=0,09 [95%CI: 0,04; 0,14] p=0,0004, NNH<sub>12 mies.</sub>=11 [95%CI: 7; 25]).

Dodatkowo analiza bezpieczeństwa w badaniu P008 wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy 12 SQ-HDM (Acarizax®) i placebo w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR=1,75 [95%CI: 0,87; 3,50] p=ns, RD=0,14 [9%CI: -0,03; 0,31] p=ns). Ponadto, w badaniu P008 nie raportowano żadnych reakcji anafilaktycznych, systemowych reakcji alergicznych, zdarzeń niepożądanych wymagających podania epinefryny czy poważnych zdarzeń niepożądanych.

W ramach analizy efektywności praktycznej, nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego 12

SQ-HDM (produkt leczniczy Acarizax®) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego w analizowanej populacji chorych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

#### Analiza porównawcza SQ-HDM SLIT vs SCIT

Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Novo-Helisen Depot® przedstawiono w oparciu o publikacje (m. in. Chyrek-Borowska 1995 i Ullrich 2007) zidentyfikowane w ramach przeglądu niesystematycznego, pomimo niespełnienia kryteriów włączenia do przeglądu w zakresie populacji (brak wyników w analizowanej populacji chorych).

W publikacji Chyrek-Borowska 1995 w latach 1992-1994 spośród 19 pacjentów ocena lekarza i pacjenta była bardzo dobra lub dobra u 15 (78,9%) pacjentów, wątpliwa u 2 (10,5%) pacjentów, a u 2 (10,5%) pacjentów nie odnotowano poprawy.

W badaniu Ullrich 2007, analiza danych 523 pacjentów w badaniu, u których przeprowadzono 10 610 iniekcji, wykazała występowanie niepożądanych reakcji miejscowych w przypadku 82 iniekcji. Reakcje systemowe o charakterze łagodnym lub umiarkowanym występowały z dwukrotnie niższą częstością (45 iniekcji, 0,4%), natomiast poważne reakcje systemowe, obejmujące kasze, duszność, spadek ciśnienia krwi wystąpiły w przypadku 4 iniekcji.

Analiza na podstawie kilku badań (Lockey 1987, Reid 1993, Bernstein 2003, Amin 2006, Epstein 2011, Epstein 2014) wykazała również występowanie zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu oraz zdarzeń niepożądanych kończących się zgonem w przypadku stosowania immunoterapii podskórnej. Natomiast, w przypadku pacjentów stosujących immunoterapię podjęzykową nie raportowano wyżej wymienionych zdarzeń niepożądanych.

#### **Wnioski**

Analizy przedstawione w ChPL Acarizax i Matsuoka 2017 wykazały istotną statystycznie **większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej w porównaniu do leczenia objawowego (placebo)** w zakresie nasilenia objawów AR oraz nasilenia objawów alergicznego zapalenia spojówek. Dodatkowo wykazano mniejsze zużycie leków przeciwalergicznymi.

W publikacji Matsuoka 2017 oraz badaniu P008 wykazano porównywalne częstości w zakresie częstości występowania umiarkowanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych czy poszczególnych zdarzeń niepożądanych, co **potwierdza korzystny profil bezpieczeństwa SQ-HDM SLIT.**

**Powyższe wyniki porównania stosowania produktu leczniczego Acarizax® dają podstawy do wnioskowania o przewadze tego leku nad leczeniem objawowym w populacji chorych w wieku 12-17 lat z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego.**

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Novo-Helisen Depot® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego roztoczą kurzu domowego. **Preparat Novo-Helisen Depot® jest więc aktualnie stosowany i refundowany**

**w Polsce pomimo braku potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych wysokiej jakości.**

Jedyne źródło informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Novo-Helisen Depot® do SCIT stanowią badania charakteryzujące się niską jakością raportowania wyników. Dodatkowo, rozbieżności w definiowaniu punktów końcowych wykluczają analizę ilościową z wykorzystaniem narzędzi statystycznych. Na podstawie dostępnych danych nie jest więc możliwe wykazanie przewagi jednej technologii nad drugą. **Mając na uwadze miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego. Immunoterapia podjęzykowa w postaci tabletek (w tym produktem leczniczym Acarizax®) charakteryzuje się jednak korzystnym profilem bezpieczeństwa, dzięki czemu możliwe jest leczenie w domu oraz ograniczenie liczby wizyt u specjalisty istonych w immunoterapii podskórnej. Należy również podkreślić, że dla SCIT wiedza o skuteczności leczenia nie została w pełni potwierdzona wiarygodnymi badaniami klinicznymi.**

Mając na uwadze stanowisko Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii w sprawie prowadzenia swoistej immunoterapii alergenowej w okresie epidemii COVID-19 oraz stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2, doustne leczenie Acarizax®, które jest pozbawione ograniczeń terapii podskórnej, jest opcją preferowaną i powinno być dostępne w ramach listy leków refundowanych. Pozytywną decyzję można osadzić w szerokim kontekście korzyści epidemiologicznych i ekonomicznych, wynikających z ograniczeń liczby wizyt lekarskich, której do tej pory są często związane wyłącznie z podaniem leku.

## Słowa kluczowe

12 SQ-HDM, wyciąg alergenowy, Acarizax, alergiczny nieżyt nosa, roztocza kurzu domowego, analiza kliniczna

# 1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu alergicznego nieżytu nosa oraz obecną praktykę kliniczną, uznano, że odpowiednimi komparatorami dla standaryzowanego wyciągu alergenowego 12 SQ-HDM (Acarizax®) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego są: preparat Novo-Helisen Depot® (komparator główny), zawierający wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, stosowany w immunoterapii podskórnej (SCIT) oraz leczenie objawowe (komparator dodatkowy).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████ Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020).

## 2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: ██████████

██████████ Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farina*) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020. Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa produkt leczniczy Acarizax® wg schematu PICO (ang. population, intervention, comparison, outcome) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	młodzież (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy
Interwencja (I)	Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Novo-Helisen Depot® (komparator główny),</li> <li>• leczenie objawowe alergicznego nieżytu nosa (komparator dodatkowy)</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nasilenie objawów i/lub zużycie leków antyalergicznym (analizowane razem/oddzielnie),</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• opracowania wtórne,</li> <li>• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej</li> </ul>

### 2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Epidemiologia alergicznego nieżytu nosa jest zróżnicowana pod względem geograficznym. Na częstość występowania choroby wpływają także czynniki środowiskowe, takie jak stopień przemysłowania i związane z tym zanieczyszczenie powietrza (Kuthan 2014).

Również dostępność danych dotyczących częstości występowania AR jest zróżnicowana, ze względu na fakt, że części z nich opiera się na wynikach badań lekarskich, podczas których stwierdzane są objawy, a pozostałe opierają się na zgłaszanych przez pacjenta typowych objawach z przeszłości (bez ekspresji podczas wizyty lekarskiej) (Kuthan 2014).

Mniej jest danych dotyczących występowania całorocznego AR, który jest trudniejszy do stwierdzenia niż sezonowy (Kuthan 2014).

### Chorobowość i zachorowalność na świecie

Na świecie na alergiczny nieżyt nosa choruje 10-20% populacji ogólnej, co powoduje że jest uznawany za najczęstszą chorobę alergiczną na świecie (Samoliński 2014). Obecnie choroba ta jest powszechna na wszystkich kontynentach, a częstość jej występowania zwiększa się. Zachorowalność jest większa w krajach rozwiniętych, wśród mieszkańców aglomeracji miejskich oraz w młodszych grupach wiekowych. Ponadto osoby z alergicznym nieżytem nosa stanowią 30-60% wszystkich przypadków nieżytu nosa (Szczeklik 2016, Rutkowski 2008).

Alergiczny nieżyt nosa jest bardzo popularną chorobą w Stanach Zjednoczonych. Rozpowszechnienie AR szacuje się tam na poziomie 5-22%. Ponadto, około 19-38% pacjentów z alergicznym nieżytem nosa cierpi również na astmę (Khan 2014).

Chorobowość AR w Europie wynosi około 22,7%, z czego u około 26,8% pacjentów z alergicznym nieżytem nosa współwystępuje również astma. Ponadto, u około 35,7% pacjentów zdiagnozowano przewlekłą postać AR wg klasyfikacji ARIA, a w badaniu swoistych przeciwciał IgE około 52,5% pacjentów wykazało pozytywny wynik dla alergenów roztoczy kurzu domowego (Bauchau 2004).

W 2014 roku opublikowano wyniki badania epidemiologicznego SURF (*Survey of Rhinitis Features*) przeprowadzonego w 35 włoskich ośrodkach wśród ponad 3 tysięcy pacjentów z nieżytem nosa w wieku od 18 do 45 lat. Alergiczny nieżyt nosa występował u 82,4% badanych pacjentów, w tym u około 20% zdiagnozowano łagodną postać AR. Pozostali pacjenci cierpieli na umiarkowany/ciężki AR. Nadwrażliwość na alergeny roztoczy kurzu domowego występowała u 32,2% pacjentów. Ponadto, 22,7% pacjentów z nadwrażliwością na roztocza kurzu domowego miało wskazanie do leczenia za pomocą immunoterapii alergenowej (AIT). Zapalenie spojówek i astma stanowiły najczęściej współwystępujące z nieżytem nosa schorzenia (Fрати 2014).

Według badań opartych na populacji europejskiej, częstość występowania AR w Hiszpanii szacuje się na poziomie 21,5%. W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w Hiszpanii częstość występowania przewlekłego AR wywołanego roztoczymi kurzu domowego (HDM-AR) wg klasyfikacji ARIA była równa 70%. U 40% badanych pacjentów z HDM-AR zdiagnozowano astmę, w tym u 25% astmę częściowo kontrolowaną, natomiast u 6% astmę niekontrolowaną (Valero 2011).



### Chorobowość i zachorowalność w Polsce



## Badanie ECAP

Pierwsze próby przeprowadzenia w Polsce badań epidemiologicznych dotyczących występowania chorób alergicznych nadzorowanych przez Polskie Towarzystwo Alergologiczne datuje się na połowę lat 90. Gwałtowne zmiany cywilizacyjne i wzrost liczby osób chorujących na alergię w społeczeństwie polskim doprowadził do zakrojonego na szeroką skalę badania epidemiologicznego ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) wykorzystującego systemu ISAAC (The International Study of Asthma and Allergy in Childhood) i ECRHS II (The European Community Respiratory Health Survey II) (Samoliński 2014).

W badaniu kwestionariuszowym udział wzięło 22 073 osób, w części zasadniczej 20 454. Spośród 20 454 zebranych ankiet 18 617 przeszło ostateczną weryfikację jakości. Pacjentów w części zasadniczej podzielono na trzy grupy: dzieci w wieku 6-7 lat, które stanowiły 24,2% (4 510) ogółu badanych; dzieci w wieku 13-14 lat, które stanowiły 25,4% (4 721) oraz młodzi dorośli w wieku 20-44. Ostatnia grupa stanowiła ponad połowę (50,4%, 9 386) ogółu badanych. 25,7% (4 783) osób uczestniczących w badaniu ankietowym zbadano w części ambulatoryjnej (Samoliński 2014).

Objawy alergii dróg oddechowych występują przez większą część roku, a odsetek chorych aktywnie (przez więcej niż 4 tygodnie) wynosi ponad 50% uczulonych. Wyraźne zaostrzenia dolegliwości zgłaszane są przez chorych głównie w okresie letnim, co nie znajduje potwierdzenia w testach skórnych. Wyniki oceny bąbla poalergenowego u osób silnie uczulonych (powyżej 5 mm), jak również słabo dodatnie reakcje (od 3 mm) w zestawieniu z nasileniem dolegliwości po kontakcie z analizowanymi alergenami, **wskazują, że alergeny całoroczne mają znaczenie priorytetowe w chorobowości**. Objawy nadwrażliwości na roztocze *D. pteronyssinus* występowały u 14,5% pacjentów, mimo pozytywnych wyników testów skórnych u 23,4% pacjentów z rozpoznaniem choroby alergicznej (N=4 783) (Samoliński 2014).

W badaniu ankietowym, w zależności od płci i wieku cechy alergii deklarowało do 40% respondentów, stany zapalne błony śluzowej nosa przekraczały 35% populacji niektórych większych miast, a **alergiczny nieżyt nosa występował z częstością ponad 22% na terenie regionów miejskich** i znaczenie rzadziej na terenach wiejskich (Samoliński 2014).

W badaniu ambulatoryjnym, ponad 40% badanych miało dodatnie testy na występujące powszechnie alergeny, a u prawie 50% rozpoznano jedną lub więcej cech alergii. Alergiczny nieżyt nosa rozpoznawano z częstością 24% u dzieci (6-7 lat) i 30% zarówno u dzieci w starszym wieku (13-14 lat), jak i u dorosłych (Samoliński 2014).

Wyniki badania ECAP pod kątem częstości występowania nieżytów nosa omówiono również w pracy opublikowanej w 2009 roku. Objawy alergicznego nieżytu nosa w badaniu ankietowym zgłaszało 22,5% ankietowanych. **Częstość występowania objawów AR u dzieci w wieku 13-14 lat była równa 24,6% (n=1160)**. W badaniu ambulatoryjnym AR zdiagnozowano u 28,9% pacjentów (30,9% w populacji pacjentów w wieku 13-14 lat), w tym przewlekły AR u 52,3% pacjentów (Samoliński 2009).

**Odsetek pacjentów w wieku 13-14 lat z alergicznym nieżytem nosa jest zdecydowanie większy niż odsetek pacjentów dorosłych z AR**. Ponadto, Polska młodzież znajduje się w czołówce zachorowalności na alergiczny nieżyt nosa po Paragwaju (45,1%) i przed Hongkongiem (22,6%) (Krzych-Fałta 2016).

Zgodnie z badaniem ankietowym (Canonica 2007) przeprowadzonym wśród 1 482 pacjentów (w wieku powyżej 12 lat) oraz 415 lekarzy, chorzy z postacią przewlekłą (postać przewlekła zdefiniowana jako występowanie objawów/symptomów choroby przez więcej niż 4 dni w tygodniu lub dłużej niż 4 kolejne tygodnie) stanowili 46,3% chorych z całorocznym alergicznym nieżytem nosa, natomiast chorzy z umiarkowanym lub ciężkim AR stanowili 73,9% chorych z całorocznym AR.

#### Inne badania epidemiologiczne

Przeprowadzone w 2002 roku badanie w grupie 156 zdrowych mężczyzn w wieku 18-27 lat oceniało częstość występowania uczuleń na poszczególne alergeny za pomocą testów skórnych i poziomu IgE. Najczęściej uczulającym alergenem były roztocza kurzu domowego (20%) i pyłki traw (17%) (Bant 2008).

Wieloośrodkowym badanie PMSEAD (ang. Polish Multicenter Study of the Epidemiology of Allergic Diseases) przeprowadzono w latach 1998-1999 pod patronatem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w populacji 16 238 osób w wieku 3-80 lat, w tym 12 970 osób dorosłych. Chorobowość przewlekłego alergicznego nieżytu nosa szacowano na 3,0%. Chorobowość sezonowego AR była istotnie mniejsza u mężczyzn, natomiast w przypadku przewlekłego AR chorobowość obu płci była porównywalna (Liebhart 2014).

#### Szacunki ekspertów dotyczące liczby chorych odczulanych w Polsce

Wg szacunków prof. Marka Jutela: „Szacuje się, że w Polsce odczula się 150-200 tys. osób, tymczasem wskazania do tej metody leczenia ma z pewnością najmniej kilkakrotnie więcej chorych. Według wytycznych EAACI i PTA immunoterapia jest wskazana u pacjentów, u których nie mamy dobrego efektu leczenia za pomocą farmaceutyków działających objawowo, czyli tradycyjnych tabletek, inhalatorów, kropli itd. Wówczas niewątpliwie należy dodatkowo zalecić immunoterapię, o ile nie ma przeciwwskazań do tego leczenia” - (wywiad dla Menadżer Zdrowia 30.01.2020 r.; „Polacy zbyt rzadko się odczulają”).

Wg szacunków prof. Karina Jahnz-Różyk: „Szacuje się, że obecnie w trakcie odczulania w Polsce mamy ok. 130 tys. pacjentów. Liczba ta dotyczy jednak wszystkich alergenów, nie tylko roztoczy kurzu domowego. Uczulenie na roztocza kurzu domowego jest dosyć powszechne. Według szacunków alergologów, odczulaniem może być objętych nawet 20 proc. ze wspomnianych 130 tys. pacjentów.” (wywiad dla MP 01.07.2019 r. „Zerwana umowa między lekarzem a pacjentem”).

Mając na uwadze powyższe szacunkowe dane liczbę chorych odczulanych w Polsce można oszacować w zakresie od 130 do 200 tys. chorych. Około 20% jest odczulanych z powodu roztoczy kurzu domowego, co daje zakres od 26 do 40 tys. chorych.

Powyższe, szacunkowe dane, są spójne z danymi NFZ, wg których liczba chorych rozpoczynających leczenie AIT na alergeny roztoczy kurzu domowego wynosi ok. 12 tys. chorych rocznie (patrz Analiza wpływu na budżet).

## **2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania**

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz

wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu A (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) we wskazaniu J30 - są następujące produkty:

- Novo-Helisen Depot® (wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego zawierające roztocze *D. farinae* i/lub roztocze *D. pteronyssinus* w postaci zawiesiny do wstrzykiwań do odczulania - immunoterapii swoistej) w schorzeniach alergicznych takich jak alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek, alergiczna astma oskrzelowa,

Dodatkowo refundowane są następujące substancje czynne stosowane w leczeniu alergicznego nieżytu nosa:

- glikokortykosteroidy:
  - metyloprednizon,
  - prednizon,
  - prednizolon,
  - flutykazon,
  - mometazon,
  - triamcynolon,
- leki przeciwhistaminowe:
  - cetyryzyna,
  - dezloratydyna,
  - lewocetryzyna,
  - loratadyna.

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████, Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020).

## 3 Metody

### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie produktu leczniczego Acarizax® oraz wybranych komparatorów. W pierwszej kolejności włączono badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzanie kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej.

#### 3.1.1 Kryteria włączenia

##### Populacja:

- młodzież w wieku od 12 do 17 lat, u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy,
  - rozszerzone w ramach strategii poszukiwania badań na: chorzy z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego;

##### Interwencja:

- Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego w dawce 12 SQ-HDM;

##### Komparatory:

- komparator główny: Novo-Helisen Depot® (wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego),
- komparator dodatkowy: leczenie objawowe alergicznego nieżyty nosa (placebo),

##### Punkty końcowe:

W ramach oceny skuteczności (oceniane razem lub oddzielnie):

- nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa,
- zużycie leków przeciwalergicznych

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- poważne zdarzenia niepożądane;

##### Rodzaj badań:

do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie standaryzowanego wyciągu 12 SQ-HDM (Acarizax®) w analizowanej populacji chorych (chorzy w wieku 12-17 lat z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego, z nadwrażliwością tylko na jeden alergen - roztocza kurzu domowego).

Do przeglądu **badania wtórnych** włączano opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo standaryzowanego wyciągu alergenowego 12 SQ-HDM (Acarizax®) w analizowanej populacji chorych w porównaniu do preparatu Novo-Helisen Depot®.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

### 3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badanie opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań),
- publikacje w językach innych niż język polski i język angielski,
- publikacje, w których liczebność populacji przyjmującej oceniany produkt leczniczy jest mniejsza niż 20 osób,
- nieadekwatny cel badania.

## 3.2 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 11 marca 2020 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 11 marca 2020 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 11 marca 2020 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp: 16 marca 2020 r.), w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

## 3.3 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 11 marca 2020 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby ██████████. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, patrz Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4 odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *The Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych i opracowań wtórnych dotyczących produktów leczniczych stosowanych w leczeniu alergicznego nieżytu nosa zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy. Nie zastosowano ograniczenia do ocenianej interwencji oraz komparatora, w celu zwiększenia czułości wyszukiwania.

Wyszukiwanie badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badania efektywności praktycznej) w których oceniano stosowanie produktu leczniczego Acarizax® w analizowanej populacji chorych przeprowadzono oddzielnie (patrz rozdz. 7). Strategie wyszukiwania badań przedstawiono w rozdz. 15.2.

W bazach MEDLINE (PubMed) i EMBASE (Elsevier) uwzględniono zapytania dotyczące randomizowanych badań klinicznych i opracowań wtórnych, natomiast w bazie *The*

Cochrane Library ze względu na małą liczbę trafień, nie zastosowano ograniczenia dotyczącego typu publikacji.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Tab. 2. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 11.03.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	rhinitis, allergic [MH]	21 108
#2	rhinitis, allergic OR allergic rhinitis OR allergic rhinitides OR rhinitides, allergic	30 722
#3	#1 OR #2	30 722
#4	Pyroglyphidae [MH]	2 900
#5	Dermatophagoides pteronyssinus [MH]	3 445
#6	Dermatophagoides farinae [MH]	3 389
#7	antigens, dermatophagoides [MH]	3 121
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	4 977
#9	Pyroglyphidae	3 032
#10	Dermatophagoides pteronyssinus	5 199
#11	Dermatophagoides farinae	4 746
#12	antigens, dermatophagoides OR antigens dermatophagoides	5 369
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	7 119
#14	#8 OR #13	7 119
#15	mite[TW] OR dust[TW]	54 057
#16	allergy[TW] OR hypersensitivity[TW]	199 444
#17	#15 AND #16	7 209
#18	#14 OR #17	12 012
#19	#3 AND #18	2 572
#20	randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]	1 281 838
#21	(systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta synthesis [ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR	442 992

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
	evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])	
#22	#20 OR #21	1 632 506
#23	#19 AND #22	422
#24	child [MH]	1 882 178
#25	adolescent [MH]	1 995 788
#26	children [TIAB] OR adolescent [TIAB] OR adolescents [TIAB]	1 171 654
#27	pediatric population OR paediatric population	99 056
#28	#24 OR #25 OR #26 OR #27	3 290 662
#29	#28 AND #23	276

Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 11.03.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'allergic rhinitis'/exp OR 'allergic rhinitis'	51 179
#2	'allergic rhinitides' OR 'rhinitis allergic'	468
#3	#1 OR #2	51 219
#4	'pyroglyphidae'/exp	11 705
#5	'dermatophagoides pteronyssinus'/exp	5 171
#6	'dermatophagoides farinae'/exp	2 460
#7	'dermatophagoides pteronyssinus antigen p 1'/exp	35



Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#8	'dermatophagoides farinae antigen f 1'/exp	20
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	11 725
#10	pyroglyphidae	559
#11	'dermatophagoides pteronyssinus'	6 253
#12	'dermatophagoides farinae'	3 211
#13	'antigens, dermatophagoides' OR 'dermatophagoides antigens'	25
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	8 029
#15	#9 OR #14	12 995
#16	mite OR dust	79 374
#17	allergy OR hypersensitivity	510 175
#18	#16 AND #17	19 057
#19	#15 OR #18	24 323
#20	#3 AND #19	5 847
#21	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	1 817 886
#22	'review'/exp OR ((literature NEAR/3 review*):ab,ti) OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	2 904 872
#23	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR 'retracted article'	274 993
#24	#22 AND #23	216 959
#25	((systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti) OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	346 469
#26	#21 OR #24 OR #25	2 099 969
#27	#20 AND #26	952
#28	'adolescent'/exp OR 'adolescent'	1 735 829
#29	'adolescents'/exp OR 'adolescents'	252 577
#30	'child'/exp OR 'child'	3 254 833
#31	pediatric AND population	114 368
#32	paediatric AND population	32 533
#33	peadiatric AND population	77
#34	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	4 082 201
#35	#27 AND #34	368
#36	#27 AND #34 AND [embase]/lim	331

Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy *The Cochrane Library*, dane na dzień 11.03.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees	3 016
#2	rhinitides, allergic OR rhinitis, allergic	7 835
#3	#1 OR #2	7 835

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#4	MeSH descriptor: [Pyroglyphidae] explode all trees	237
#5	MeSH descriptor: [Dermatophagoides pteronyssinus] explode all trees	65
#6	MeSH descriptor: [Dermatophagoides farinae] explode all trees	39
#7	MeSH descriptor: [Antigens, Dermatophagoides] explode all trees	268
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	404
#9	Pyroglyphidae	173
#10	Dermatophagoides pteronyssinus	505
#11	Dermatophagoides farinae	220
#12	antigens, dermatophagoides	302
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	793
#14	#9 OR #13	793
#15	mite OR dust	2 480
#16	allergy OR hypersensitivity	28 311
#17	#15 AND #16	1 456
#18	#14 OR #17	1 804
#19	#3 AND #18	714
#20	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	1 238
#21	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	100 696
#22	children	157 112
#23	adolescent	126 530
#24	adolescents	20 660
#25	pediatric population	6 758
#26	paediatric population	6 751
#27	#20 or #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	241 185
#28	#19 AND #27	374
#29	#28 in Cochrane Reviews	33
#30	#28 in Cochrane Protocols	7
#31	#28 in Clinical Trials	333
#32	#28 in Special Collections	1

### 3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

## 3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy [REDAKTOWANE]

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniono przy użyciu skali Jadad (Jadad 1996) oraz COCHRANE (Higgins 2011) (patrz aneksy 15.3, 15.4).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
  - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
  - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
  - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w 4.2.2.

W aneksie 15.8 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

## 3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [REDAKTOWANE] przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDAKTOWANE] pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanych,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

## 3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi.

W badaniach włączonych do przeglądu, wyniki dla zmiennych dychotomicznych przedstawiono w postaci odsetków chorych, u których wystąpiło zdarzenie oraz prawdopodobieństwa zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie. W przypadku zmiennych ciągłych wyniki przedstawiono w postaci średnich, z opublikowaną lub obliczoną na podstawie danych zawartych w publikacji wartością odchylenia lub błędu standardowego.

W analizie skuteczności wyniki przedstawiono w postaci różnicy średnich MD (ang. *mean difference*) z 95% przedziałem ufności. W celu wygenerowania wykresów *forest plot* dla ciągłych punktów końcowych w programie RevMan (opcja „*generic inverse variance*”, obliczono błędy standardowe (SE, ang. *standard error*) dla kolejnych wartości MD dla poszczególnych punktów końcowych, na podstawie podanych w publikacji przedziałów ufności i/lub poziomów istotności statystycznej dla wartości MD.

Dodatkowe wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w postaci opisowej.

W ramach przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametru NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonano przy pomocy Microsoft Excel 2010. Wykresy *forest plot* w programie RevMan wersja 5.3.5.

## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA dotyczących stosowania produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżytku nosa wywołanego roztocza kurzu domowego w porównaniu z preparatem Novo-Helisen Depot® (komparator główny). Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE i *The Cochrane Library* oraz na wybranych stronach agencji oceny technologii medycznych z datą odcięcia 11 marca 2020 r. (patrz rozdz. 3.3 i 3.2).

W bazach przeszukanych pod kątem opracowań wtórnych **nie odnaleziono publikacji, które spełniały kryteria włączenia do przeglądu**, tj. publikacji bezpośrednio porównujących skuteczność produktu leczniczego Acarizax® i preparatu Novo-Helisen Depot® w analizowanej populacji chorych. Również na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

Diagramy wg QUOROM (Moher 1999)/PRISMA (Moher 2009), przedstawiające kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych, wtórnych, efektywności praktycznej), przedstawiono w rozdz. 4.2.

Zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne Blanco 2018, które **nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu** oraz dodatkowo **nie spełnia cech przeglądu systematycznego** (przeegląd systematyczny przeprowadzony tylko w jednej bazie). Pomimo tego, poniżej opisano metodykę i wyniki opracowania Blanco 2018, ponieważ uwzględnia badania włączone do przeglądu systematycznego w niniejszej analizie. Poniższe opracowanie wtórne opisano dodatkowo, dlatego nie przeprowadzono oceny jakości tego opracowania.

Spis badań wykluczonych z przeglądu systematycznego przedstawiono w aneksie (patrz rozdz. 15.5).

#### 4.1.1 Blanco 2018

Celem badania **Blanco 2018** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii podjęzykowej (SLIT) w leczeniu alergicznych chorób układu oddechowego.

W tym celu przeszukano bazę PubMed pod kątem podwójnie zaślepionych, randomizowanych badań klinicznych opublikowanych od stycznia 1992 roku do 2018 roku. Do przeglądu włączono badania w języku angielskim, w których populację stanowili dorośli lub dzieci z alergicznym nieżytem nosa, lub alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek i/lub astmą wywołanymi przez pyłki, roztocza, zwierzęta domowe i/lub sierść, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo immunoterapii podjęzykowej w porównaniu do placebo. Do analizy włączono 112 publikacji. W większości włączonych badań populację stanowili tylko dorośli lub dorośli i dzieci z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek z lub bez współistniejącej astmy oskrzelowej. W 15 włączonych badaniach populację stanowiły tylko dzieci, a w 2 tylko osoby starsze. Spośród wszystkich badań włączonych do analizy, w 24 badaniach populację stanowili chorzy z nadwrażliwością na

roztocza kurzu domowego, z czego w 9 badaniach głównym rozpoznaniem była astma. W analizie uwzględniono 4 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo standaryzowanego wyciągu alergenowego (m. in. 12 SQ-HDM) przy czym jedno badanie prowadzono w warunkach komory środowiskowej.

Analiza zbiorcza wykazała skuteczność immunoterapii podjęzykowej (SLIT) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego roztoczymi kurzu domowego podczas leczenia trwającego 6, 12 lub 18 miesięcy. Dane zebrane od ponad 5 tysięcy chorych wskazują na znaczne zmniejszenie objawów o 16-42% po 12 miesiącach leczenia. W badaniach oceniających bezpieczeństwo standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego (SQ-HDM SLIT) odnotowano jedną reakcję anafilaktyczną w jednym badaniu oraz nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych.

**W badaniu Blanco 2018 wykazano, że immunoterapia podjęzykowa powoduje niewiele skutków ubocznych, a jej stosowanie może być związane ze znacznym zmniejszeniem nasilenia objawów choroby oraz zużycia leków, co doprowadziło do rejestracji wyciągów m. in. roztoczy kurzu domowego jako leków.**

## 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego roztoczymi kurzu domowego w porównaniu z preparatem Novo-Helisen Depot® (komparator główny) lub leczeniem objawowym alergicznego nieżytu nosa (komparator dodatkowy).

Przy pomocy zastosowanych strategii (patrz rozdz. 15.2) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej produktu leczniczego Acarizax® w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych (patrz rozdz. 3.3).

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu.

Do dnia 11 marca 2020 r. nie odnaleziono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dedykowanych młodzieży w określonym wieku, ale również badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot®.

Zidentyfikowano natomiast 2 randomizowane badania kliniczne, w tym 1 oceniające stosowanie standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM - produkt leczniczy Acarizax® (badanie P001) oraz 1 oceniające stosowanie immunoterapii podjęzykowej SQ-HDM SLIT (badanie Okubo 2016) w porównaniu do leczenia objawowego (placebo). Badania przeprowadzono w populacji chorych odpowiednio w wieku  $\geq 12$  lat (badanie P001) oraz 12-64 lat (badanie Okubo 2016) z alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztoczymi kurzu domowego.

W dostępnych publikacjach nie przedstawiono osobnych wyników dla subpopulacji chorych w wieku 12-17 lat. Wyniki z badań (P001 i Okubo 2016) dla pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczące specyficznej subpopulacji chorych przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Acarizax). Odnaleziono również publikację (Matsuoka 2017),

w której przedstawiono połączone wyniki dla subpopulacji chorych w wieku od 12 do 17 lat z badań P001 i Okubo 2016. W publikacji uwzględniono jedynie ramiona badań, w których chorzy otrzymywali placebo lub przyjmowali SLIT w dawce 12 SQ-HDM lub 20 000 JAU. Ponadto zidentyfikowano również 1 randomizowane badanie I fazy oceniające bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® (badanie P008) w analizowanej populacji chorych.

Brak opublikowanych badań porównujących stosowanie preparatu Novo-Helisen Depot® z placebo/leczeniem objawowym zarówno w analizowanej populacji chorych, uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego, co stanowi zidentyfikowane ograniczenie analizy.

Diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji pierwotnych i wtórnych przedstawiono na poniższym rysunku (Rys. 1), natomiast diagram QUOROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań oceniających efektywność praktyczną przedstawiono w rozdz. 7.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listy publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 15.5.

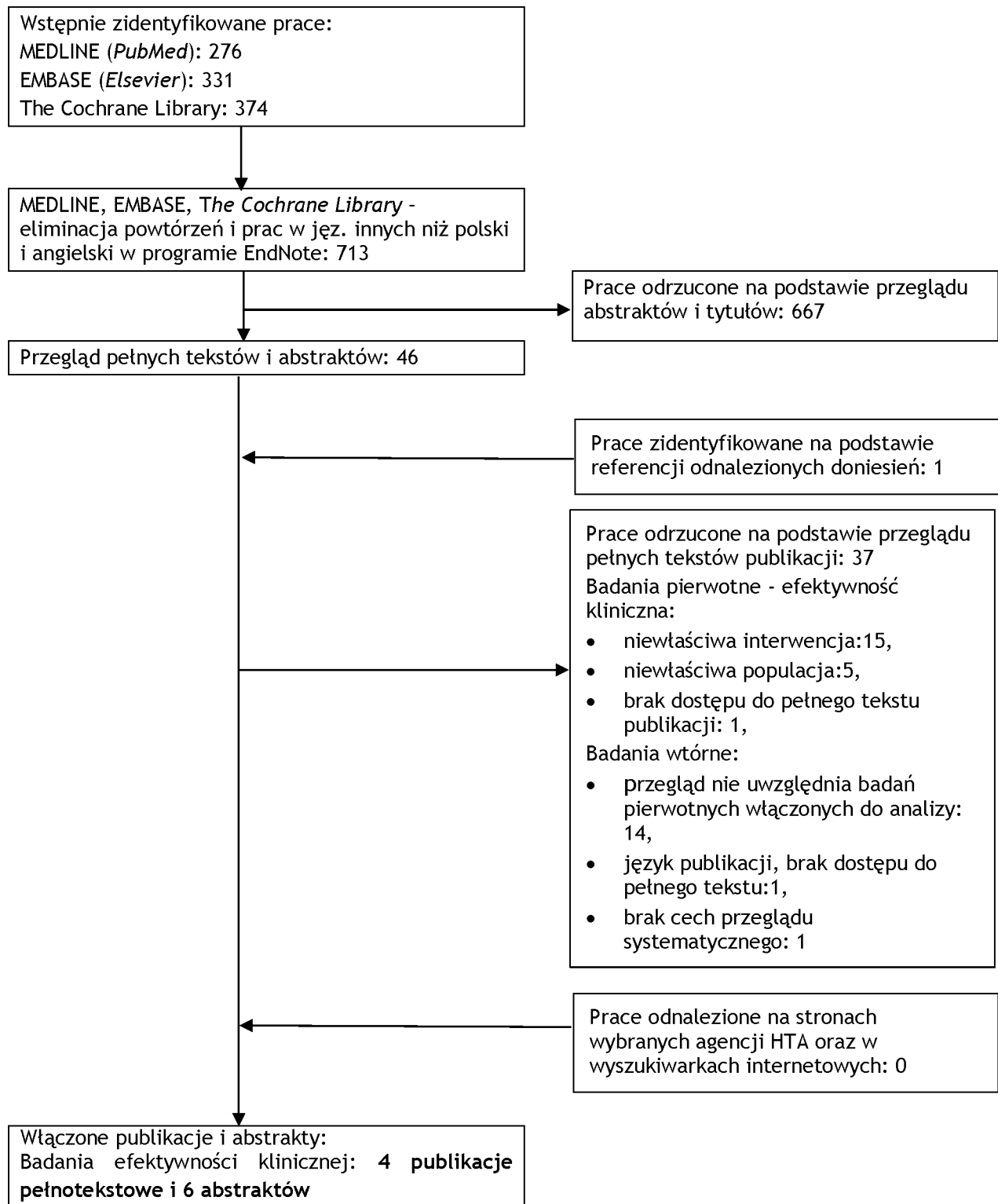
Listy publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 15.6.

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie preparatu Novo-Helisen Depot® w analizowanej populacji chorych, a także opracowań wtórnych, dlatego przeprowadzono przegląd niesystematyczny w celu odnalezienia opublikowanych badań dotyczących technologii opcjonalnej. Wyniki przedstawiono w rozdz. 9.1.

Szczegółowy opis badań, metodykę, zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia, charakterystykę populacji, zestawienie punktów końcowych oraz ocenę jakości badań przedstawiono dla głównych badań na których oparto analizę (P001 i Okubo 2016)..

Dodatkowo przedstawiono opis i metodykę analizy przedstawionej w publikacji Matsuoka 2017 oraz charakterystykę populacji chorych otrzymaną w wyniku połączenia subpopulacji chorych badania P001 i subpopulacji chorych badania Okubo 2016 oraz przyczyny nieukończenia leczenia, przedstawione w publikacji Matsuoka 2017.

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla wyciągu alergenowego 12 SQ-HDM (diagram QUOROM/PRISMA).





## 4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 2 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio z placebo stosowanie standaryzowanego wyciągu alergenowego w dawce 12 SQ-HDM (badanie P001) oraz w dawce 20 000 JAU odpowiadającej dawce 12 SQ-HDM (badanie Okubo 2016) w populacji chorych z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego.

**Badanie P001** to wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii podjęzykowej z placebo u chorych z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego.

Nasilenie choroby podczas kwalifikacji do badania P001 oceniano za pomocą testów skórnych pod kątem odpowiedzi na *D. pteronyssinus* i *D. farinae* (średnica bąbla co najmniej 5 mm, większa niż średnica bąbla indukowanego przez kontrolę za pomocą soli fizjologicznej) oraz na podstawie poziomu w surowicy specyficznych przeciwciał IgE przeciwko *D. pteronyssinus* i *D. farinae* (co najmniej 0,7 kU<sub>A</sub>/L), a także za pomocą wartości wskaźnika oceny objawów AR, równego co najmniej 6 punktów lub co najmniej 5 punktów z jednym ciężkim objawem trwającym przez minimum 5 dni podczas 7-dniowego okresu początkowego poprzedzającego proces randomizacji.

Pacjentów randomizowano 1:1 do ramienia SLIT lub ramienia kontrolnego oraz stratyfikowano zgodnie z następującymi kryteriami:

- współistniejąca astma (tak lub nie),
- wiek (mniej niż 18 lat lub 18 lat i więcej).

W ramieniu SLIT chorzy przyjmowali immunoterapię podjęzykową w dawce 12 SQ-HDM przez 12 miesięcy (około 52 tygodnie), natomiast w grupie kontrolnej - placebo.

Badanie składało się z 4 faz: badanie przesiewowe, faza *run-in*, faza leczenia i faza obserwacji (ang. *follow-up*).

Podczas badań przesiewowych przeprowadzano testy skórne oraz określano poziom specyficznych przeciwciał IgE w surowicy. Faza *run-in* trwała około 6 tygodni przed randomizacją i zawierała okres tzw. wymycia leków antyalergicznymi podczas którego chorzy nie przyjmowali leków. Ostatnie 7 dni przed randomizacją stanowiły okres początkowy (ang. *baseline*), podczas którego zbierano od chorych odpowiednie dane dotyczące objawów alergicznego nieżytku nosa oraz przyjmowanych leków. W fazie leczenia (12 miesięcy) chorzy byli randomizowani odpowiednio do grupy przyjmującej SLIT lub grupy otrzymującej placebo. Pierwszą dawkę chorzy otrzymali pod odpowiednim nadzorem medycznym trwającym minimum 30 minut od momentu przyjęcia tabletki. Każdą kolejną dawkę chorzy przyjmowali w domu. Ze względu na zaślepienie badania tabletki podawane chorym w grupie kontrolnej były podobne do aktywnych leków interwencyjnych pod kątem opakowania, wyglądu, zapachu i smaku. Końcowe 8 tygodni fazy leczenia stanowi faza oceny skuteczności, której czas określono tak aby wpływ alergenów pyłków na ocenę był jak najmniejszy.

Do badania włączono 1 482 chorych.

Leki łagodzące objawy przyjmowane były przed fazą oceny skuteczności, przy czym zobowiązano chorych do uzyskania pozwolenia przed pierwszym użyciem odpowiednich leków.

Ocenę skuteczności przeprowadzano w populacji FAS (ang. *full analysis set*) określonej jako chorzy, którzy przyjęli jedną lub więcej dawek podczas leczenia (łącznie 1 481 chorych). Natomiast ocenę bezpieczeństwa przeprowadzano w populacji ASat (ang. *All subjects as treated*) określonej jako chorzy, którzy przyjęli jedną lub więcej dawek (łącznie 1 481 chorych) z uwzględnieniem procesu *cross-over*, w wyniku którego 3 chorych randomizowanych do grupy placebo otrzymało jedną lub więcej dawek SLIT.

Badanie Okubo 2016 to wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie II/III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii podjęzykowej z placebo u chorych z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztoczą kurzu domowego.

Objawy umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego zdefiniowano za pomocą wartości wskaźnika oceny objawów AR, równego co najmniej 7 punktów przez minimum 7 dni podczas 15-dniowego okresu *run-in* bez żadnego leczenia objawowego.

Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1:1 do odpowiedniego ramienia SLIT lub ramienia kontrolnego.

W badaniu Okubo 2016 zamiast SQ-HDM użyto japońskiej jednostki alergologicznej JAU (ang. *Japanese Allergy Unit*). W wyniku standaryzacji ustalono, że nominalna siła 3 300 JAU ma taką samą moc jak 2 SQ-HDM, 10 000 JAU jak 6 SQ-HDM, a 20 000 JAU jak 12 SQ-HDM.

Immunoterapię podjęzykową podawano chorym w ramieniu SLIT w dawce 10 000 JAU lub 20 000 JAU w zależności od ramienia przez 52 tygodnie. Chorzy w grupie kontrolnej przyjmowali placebo.

Badanie składało się z 2 faz: faza *run-in* i faza leczenia.

Faza *run-in* trwała 2 tygodnie przed randomizacją i zawierała okres, w którym zbierano dane dotyczące m. in. objawów przez 14 dni za pomocą elektronicznego dziennika, w celu ustalenia nasilenia choroby (stopień ciężkości choroby). W fazie leczenia chorzy byli randomizowani 1:1:1 do odpowiedniej z dwóch grup przyjmujących SLIT lub grupy otrzymującej placebo. Faza leczenia zawierała okres „ustalania schematu dawkowania” (ang. *up-dosing*), w którym zapewniono chorym dostęp do badanego produktu leczniczego lub placebo w zależności od randomizacji. Pierwszą dawkę leczenia chorzy otrzymali w odpowiednich ośrodkach klinicznych w celu zapewnienia minimum 30-minutowego nadzoru w zakresie bezpieczeństwa. Każdą kolejną dawkę chorzy przyjmowali raz dziennie podjęzykowo. Ze względu na zaślepienie badania tabletki podawane chorym w grupie kontrolnej były podobne do aktywnych leków interwencyjnych pod kątem wyglądu, zapachu i smaku. Chorzy uzupełniali dane dotyczące konkretnych punktów końcowych w terminie 2 tygodni po wizycie w 4, 12, 20, 28 i 36 tygodniu. Końcowe 8 tygodni fazy leczenia stanowił okres oceny skuteczności, podczas którego chorzy codziennie raportowali objawy w dzienniku elektronicznym.

Do badania włączono 946 chorych.

Ocenę skuteczności w badaniu przeprowadzono w różnych populacjach. Analizę podstawową (pierwszorzędowy punkt końcowy) oceniono w populacji FAS (ang. full analysis set), zdefiniowanej w tym badaniu jako populacja chorych, którzy zgłosili co najmniej 80% informacji dotyczących objawów i stosowania leków w dzienniku elektronicznym w ciągu ostatnich 8 tygodni fazy leczenia. Dodatkowo analizę podstawową przeprowadzono w populacji PPS (ang. per-*protocol analysis set*) - populacji chorych bez istotnych odchyień od protokołu i populacji ITT (ang. *intention-to-treat*) zdefiniowanej jako chorzy, którzy zaraportowali wyniki dotyczące objawów i stosowanych leków minimum raz w trakcie trwania badania.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT określonej jako wszyscy chorzy randomizowani.

Charakterystykę badań P001 i Okubo 2016 oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 5. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
P001	międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	182 ośrodki w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie	1 481, w tym: Immunoterapia alergenowa (740) Placebo (741)	52 tygodnie Chorych poddano randomizacji odpowiednio do leczenia za pomocą immunoterapii podjęzykowej w dawce 12 SQ-HDM lub przyjmowania placebo.	chorzy (wiek ≥ 12 lat) z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego, z lub bez współistniejącego zapalenia spojówek, wymagającym leczenia przez ostatni rok	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyciąg alergenowy 12 SQ-HDM, N=740*,</li> <li>Placebo, N=741**.</li> </ul>
Okubo 2016	wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	90 ośrodków	946 w tym: Immunoterapia podjęzykowa (627) Placebo (319)	52 tygodnie Chorych poddano randomizacji w stosunku 1:1:1 do leczenia za pomocą immunoterapii podjęzykowej w dawce 10 000 JAU lub leczenia SLIT w dawce 20 000 JAU lub przyjmowania placebo.	chorzy (wiek 12-64 lat) z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>SLIT, 10 000 JAU (N=313),</li> <li>SLIT, 20 000 JAU (N=314),</li> <li>Placebo (N=319).</li> </ul>

JAU - japońska jednostka alergologiczna (ang. *Japanese Allergy Unit*)

\*do analizy bezpieczeństwa włączono 743 chorych,

\*\* do analizy bezpieczeństwa włączono 738 chorych.

Tab. 6. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i> )	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
P001	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez: Merck & Co.	Tak*	H: bd (domyślnie <i>superiority</i> )	Tak
Okubo 2016	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez: Torii.	Nie skuteczności)** (ocena bezpieczeństwa) Tak (analiza bezpieczeństwa)	H: bd (domyślnie <i>superiority</i> )	Tak

\*Do analizy bezpieczeństwa i skuteczności włączono wszystkich chorych, z wyjątkiem jednego, który nie otrzymał leczenia

\*\*W badaniu Okubo 2016 populacja ITT zdefiniowana jako chorzy, którzy zarejestrowali minimum raz wyniki objawów i stosowanych leków w trakcie trwania badania (liczebności chorych w populacji ITT w ocenie skuteczności w poszczególnych ramionach badania różnią się od liczebności chorych randomizowanych do badania).

W publikacji Matsuoka 2017 przedstawiono analizę, w której przedstawiono połączone wyniki dla subpopulacji chorych w wieku od 12 do 17 lat z badań P001 i Okubo 2016 (szczegółową charakterystykę badań uwzględnionych w analizie przedstawiono powyżej). W publikacji uwzględniono jedynie ramiona badań, w których chorzy otrzymywali placebo lub przyjmowali SLIT w dawce 12 SQ-HDM (badanie P001) lub 20 000 JAU (badanie Okubo 2016). Charakterystykę badania przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 7. Charakterystyka badania Matsuoka 2017, cz. 1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
<b>Matsuoka 2017</b>	analiza <i>post-hoc</i> na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych P001 i Okubo 2016 (charakterystyka badań; patrz powyżej)	równoległe (oba badania uwzględnione w Matsuoka 2017)	182 ośrodki w badaniu P001 i 90 ośrodków w badaniu Okubo 2016 (patrz tabele powyżej)	395 chorych, w tym: Immunoterapia alergenowa (201), Placebo (194)	52 tygodnie (w obu badaniach uwzględnionych w Matsuoka 2017)	chorzy (wiek 12-17 lat) z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyciąg alergenowy 12 SQ-HDM (N=201),</li> <li>Placebo (N=194).</li> </ul>

Tab. 8. Charakterystyka badania Matsuoka 2017, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i> )	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
<b>Matsuoka 2017</b>	Tak	Opisane	Finansowanie badań włączonych do analizy: Merck & Co i Torii. Dodatkowo w publikacji Matsuoka 2017: ALK, Hørsholm, Denmark.	Nie (ocena skuteczności)* Tak (analiza bezpieczeństwa)	H: bd	Tak

\*analizę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full analysis set*), zdefiniowanej w badaniu P001 jako chorzy, którzy przyjęli jedną lub więcej dawek podczas leczenia, a w badaniu Okubo 2016 jako chorzy, którzy wprowadzili co najmniej 80% informacji dotyczących wyniku objawów oraz stosowanie leków w ciągu ostatnich 8 tygodni leczenia (na podstawie Matsuoka 2017).

Dodatkowo uwzględniono również wyniki badania P008. **Badanie P008** to wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie I fazy porównujące bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® (12 SQ-HDM) vs placebo, u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego. Do badania włączono 195 chorych. Chorych randomizowano w stosunku 1:1:1 do odpowiedniego ramienia SLIT lub ramienia kontrolnego. Immunoterapię podjęzykową podawano chorym w ramieniu SLIT w dawce 6 SQ-HDM lub 12 SQ-HDM przez 28 dni. Chorzy w grupie kontrolnej przyjmowali placebo.

## 4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniono opis procesu randomizacji, opis procesu zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania włączone do analizy charakteryzowały się wysoką jakością (badanie Okubo 2016 - 4 pkt, a badanie P001 - 5 pkt w skali Jadad).

Zgodnie ze skalą Cochrane oceniano ryzyko błędu systematycznego związanego z randomizacją, ukryciem kodu randomizacji, zaślepieniem badaczy, pacjentów i oceny efektów, kompletnością wyników, selektywnym raportowaniem i innymi czynnikami. Uwzględniono 3 możliwe warianty oceny ryzyka błędu systematycznego: niskie, nieznanie i wysokie.

Badanie P001 włączone do analizy charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego według skali Cochrane w zakresie większości domen z wyjątkiem domeny „Zaślepienie oceny efektów”, w której ryzyko błędu systematycznego było nieznanie ze względu na brak informacji odnośnie oceny efektów w publikacji.

Badanie Okubo 2016 charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu w zakresie 4 domen oraz nieznanym ryzykiem błędu systematycznego według skali Cochrane w zakresie następujących domen: „Randomizacja” i „Ukrycie kodu randomizacji” (ze względu na niewystarczający opis metody randomizacji i ukrycia kodu randomizacji w badaniu) oraz „Zaślepienie oceny efektów” (ze względu na brak odpowiednich informacji w badaniu, jak w badaniu P001).

Zestawienie oceny jakości badań włączonych do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawiono w Tab. 9, a zestawienie oceny ryzyka błędu systematycznego według skali Cochrane przedstawiono w Tab. 10.



Tab. 9. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
P001	2*	2	1	5	IIA
Okubo 2016	1	2	1	4	IIA

\*interaktywny system odpowiedzi głosowej/internetowej

Tab. 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	P001	Komentarz (P001)	Okubo 2016	Komentarz (Okubo 2016)
Randomizacja	niskie	Randomizacja stratyfikowana	nieznane	Zastosowanie metody losowej. Niewystarczający opis metody randomizacji.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi głosowej.	nieznane	Brak opisu.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	Badanie podwójnie zaślepione	niskie	Badanie podwójnie zaślepione.
Zaślepienie oceny efektów	nieznane	Brak konkretnych informacji odnośnie oceny efektów.	nieznane	Brak konkretnych informacji odnośnie oceny efektów.
Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%.	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%.
Selektywne raportowanie	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

### 4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Badanie P001 różni się od badania Okubo 2016 pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia. Główną różnicę stanowi włączanie do badań chorych z współistniejącymi z alergicznym nieżytem nosa chorobami, tj. astma i zapalenie spojówek. Do badania P001 zostali włączeni chorzy z zapaleniem spojówek oraz astmą prawidłową kontrolowaną, natomiast w badaniu Okubo 2016 wykluczono chorych z astmą oraz nie sprecyzowano kryteriów odnośnie chorych z współistniejącym zapaleniem spojówek.

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy.

Tab. 11. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
P001	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 12</math> lat,</li> <li>historia AR z lub bez współtowarzyszącym zapaleniem spojówek trwającego <math>\geq 1</math> rok, który wymagał leczenia przez ostatni rok przed włączeniem do badania,</li> <li>nie wykluczono chorych z prawidłowo kontrolowaną astmą (<math>FEV_1 \geq 80\%</math> wartości należnej), stosujących ICS,</li> <li> dodatni wynik testów skórnych w kierunku roztoczy <i>D. pteronyssinus</i> i/lub <i>D. farinae</i> (średnica bąbla <math>\geq 5</math> mm),</li> <li> dodatni wynik testu dla swoistych przeciwciał IgE przeciwko <i>D. pteronyssinus</i> i/lub <i>D. farinae</i> (<math>IgE \geq 0,7</math> kU<sub>A</sub>/L),</li> <li>uzyskanie wyniku <math>\geq 6</math> punktów/dziennie w skali objawowej (DSS dla AR) lub <math>\geq 5</math> punktów dziennie z występowaniem jednego z ciężkich objawów AR przez co najmniej 5 kolejnych dni w okresie 7 dni poprzedzających randomizację (wymagany okres <i>wash-out</i> przed ustaleniem nasilenia objawów).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>niestabilna lub ciężka astma oskrzelowa,</li> <li>chorzy z nadwrażliwością na inne alergeny całoroczne, z ekspozycją ww. alergeny w fazie <i>run-in</i> oraz okresie oceny skuteczności,</li> <li>okresowy alergiczny nieżyt nosa z/bez zapalenia spojówek z narażeniem na alergen mogący zachodzić na okres <i>run-in</i> lub okres oceny skuteczności,</li> <li>inne schorzenia jamy nosowej mogące potencjalnie wpływać na ocenę skuteczności/bezpieczeństwa,</li> <li>chorzy z astmą otrzymujący wysokie dawki ICS w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>chorzy z astmą, u których wystąpiło pogorszenie wymagające natychmiastowej pomocy, hospitalizacji lub leczenia kortykosteroidami w okresie 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania i okresu <i>run-in</i>,</li> <li>historia anafilaksji z objawami krążeniowo-oddechowymi o nieznanym przyczynie, przy odczulaniu za pomocą AIT (alergeny wziewne).</li> </ul>
Okubo 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek - od 12 do 64 lat,</li> <li>umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa wywołany przez roztocza kurzu domowego trwającym minimum rok przed badaniem oraz z utrzymującymi się objawami AR pomimo stosowania leczenia objawowego,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy, u których wykryto uczulenie na inny alergen w oparciu o poziom IgE powyżej 50 kU/L lub większy przeciwko jednemu z następujących alergenów: cedr, cyprys, olcha, kupkówka, ambrozja, bylica, japoński chmiel, karaluchy,</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy umiarkowanego do ciężkiego AR wywołanego przez roztocza kurzu domowego definiowany poprzez uzyskanie wyniku <math>\geq 7</math> punktów/dziennie przez minimum 7 dni w 14 dniowym okresie <i>run-in</i> bez stosowania leczenia objawowego,</li> <li>• pozytywny wynik testu próby donosowej zdefiniowany jako pozytywny wynik dla minimum 2 z 3 objawów (kichanie/świąd nosa, wodnista wydzielina, obrzęk błony śluzowej nosa),</li> <li>• obecność przynajmniej jednej z domen JRQLQ wywołanych przez AR-HDM pierwszego dnia fazy <i>run-in</i>: zmniejszona wydajność w pracy/domu, zaburzenia zdolności czytania książki lub gazety, ograniczenie zajęć na świeżym powietrzu (np. sport, piknik), ograniczenie możliwości wyjścia, zaburzenia snu, ograniczony kontakt z przyjaciółmi lub innymi osobami przez telefon lub rozmowę, ograniczone odwiedzanie przez przyjaciół i krewnych,</li> <li>• dodatni wynik testu dla swoistych przeciwciał IgE przeciwko <i>D. pteronyssinus</i> i/lub <i>D. farinae</i> (<math>\text{IgE} \geq 3,5</math> kU/L),</li> <li>• brak stałego narażenia na kontakt z psem i/lub kotem (np. zwierzę domowe lub praca w sklepie zoologicznym) nawet jeśli chory nie ma objawów, poziom swoistych przeciwciał IgE w zakresie 0,7-50 kU/L w stosunku do sierści psa lub kota.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>gatunki <i>Candida</i>, gatunki <i>Aspergillus</i>, gatunki <i>Alternaria</i>, sierść kota lub psa,</li> <li>• chorzy z klinicznie istotnym objawowym AR wywołanym przez alergeny wspomniane wyżej, nawet jeśli poziom IgE wahał się od 0,7 do 50 kU/L, z wyjątkiem sezonowych alergenów wiosennych (cedru, cyprysu i olchy),</li> <li>• chorzy z astmą, włączając stosowanie w ciągu ostatnich 2 lat leków na astmę i/lub wystąpienie zaostrzeń astmy</li> </ul>

#### 4.2.4 Charakterystyka populacji

Odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie wyciągu alergenowego SQ-HDM SLIT w populacji chorych z alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztocza kurzu domowego (badania P001 i Okubo 2016).

Do badania P001 włączono chorych w wieku powyżej 12 lat z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego, z lub bez współistniejącego zapalenia spojówek, wymagającym leczenia przez ostatni rok, natomiast do badania Okubo 2016 włączono chorych w wieku od 12 do 64 lat z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego. W badaniu P001 wzięło udział 189 chorych w wieku od 12 do 17

lat (z ogólnej liczby 1 482 randomizowanych do badania), natomiast w badaniu Okubo 2016 - 278 osób (z ogólnej liczby 851 osób randomizowanych do badania) (ChPL Acarizax).

W badaniu Okubo 2016 chorych randomizowano odpowiednio do grupy, w której chorzy otrzymywali wyciąg alergenowy (SLIT) w dawce oraz 10 000 JAU lub 20 000 JAU i do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. W badaniu P001 chorych randomizowano odpowiednio do grupy chorych w przyjmujących standaryzowany wyciąg alergenowy w dawce 12 SQ-HDM i do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. W niniejszej analizie brano pod uwagę jedynie ramiona, w których chorzy przyjmowali placebo lub standaryzowany wyciąg alergenowy w dawce 12 SQ-HDM (badanie P001) lub 20 000 JAU (badanie Okubo 2016) ze względu na podobną moc do 12 SQ-HDM.

Istotną różnicą w charakterystykach chorych w populacji ITT badań włączonych do analizy jest współwystępowanie astmy u badanych chorych. W badaniu P001 odsetek chorych z astmą w zależności od ramienia wynosi od 31% do 48%. Natomiast, ze względu na jedno z kryteriów wykluczenia, w badaniu Okubo 2016 nie było chorych z współistniejącą astmą.

W badaniach P001 i Okubo 2016 nie przedstawiono charakterystyki subpopulacji chorych w wieku od 12 do 17 lat.

W poniżej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji chorych w wieku 12-17 lat otrzymaną w wyniku połączenia subpopulacji chorych badania P001 i subpopulacji chorych badania Okubo 2016 w oparciu o publikację Matsuko 2017.

Tab. 12. Charakterystyka chorych w publikacji Matsuko 2017 (badanie P001 i Okubo 2016).

Charakterystyka	Badanie P001+Okubo 2016 (Matsuko 2017)	
	SQ-HDM SLIT (N=201)	Placebo (N=194)
Płeć żeńska, n (%)	81 (40)	88 (45)
Wiek, lata, średnia (SD)	14,3 (1,6)	14,5 (1,7)
BMI, kg/m <sup>2</sup> (SD)	21,4 (4,8)	21,5 (4,7)
<b>Rasa</b>		
Azjatycka, n (%)	112 (56)	106 (55)
Biała, n (%)	65 (32)	70 (36)
Czarna lub afroamerykańska, n (%)	12 (6)	6 (3)
Inne, n (%)	14 (5)	12 (6)
<b>Alergia</b>		
Czas trwania AR, lata, średnia (SD)	6,6 (3,6)	7,1 (3,7)
Astma	39 (19)	40 (21)
IgE-zależna alergia tylko na HDM, n (%)	45 (22)	44 (23)
IgE-zależna alergia na HDM i inne alergeny, n (%)	156 (78)	149 (77)
Brak uczulenia na HDM, n (%)	-	1 (<1)
<i>D. farinae</i> , specyficzne przeciwciała IgE w surowicy (kU/L), średnia (SD)	1,17 (0,68)	1,34 (0,57)
<i>D. pteronyssinus</i> , specyficzne przeciwciała IgE w surowicy (kU/L), średnia (SD)	1,13 (0,67)	1,30 (0,62)

## 4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
P001	<ul style="list-style-type: none"> <li>TCRS (ang. <i>Total Combined Rhinitis Score</i>), łączna ocena objawów alergicznego nieżyty nosa oraz zużycia leków antyalergiczných.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa (DSS, ang. <i>daily symptom score</i>),</li> <li>zużycie leków przeciwalergiczných w alergicznym nieżycie nosa (DMS, ang. <i>daily medication score</i>),</li> <li>TCS (ang. <i>Total Combined Score</i>), łączna ocena objawów oraz zużycia leków antyalergiczných w alergicznym nieżyci nosa i zapaleniu spojówek (ang. <i>rhinoconjunctivitis</i>),</li> <li>nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek ocenione w skali VAS,</li> <li>nasilenie objawów astmy (DSS dla astmy),</li> <li>jakość życia zależna od zdrowia zgodnie z kwestionariuszem <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities for Subjects ≥ 12 years of age (RQLQ[S]12+)</i>,</li> <li>parametry immunologiczne.</li> </ul>
Okubo 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>TCRS (ang. <i>Total Combined Rhinitis Score</i>), łączna ocena objawów alergicznego nieżyty nosa oraz zużycia leków antyalergiczných.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>jakość życia według kwestionariusza JRQLQ (<i>The Japanese Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>): nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa, zużycie leków przeciwalergiczných w AR, nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek i zużycie leków przeciwalergiczných łącznie, nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek i zużycie leków przeciwalergiczných w alergicznym zapaleniu spojówek,</li> <li>dni wolne od objawów,</li> <li>dni z ciężkimi objawami choroby.</li> </ul>

## 4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia

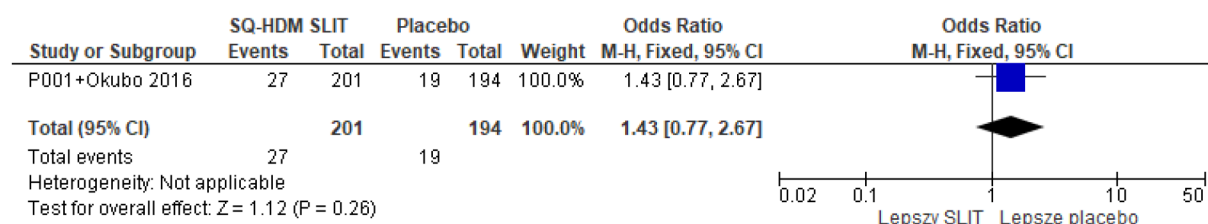
Przyczyny nieukończenia leczenia w populacji chorych w wieku od 12 do 17 lat (odpowiednie subpopulację chorych z badań P001 i Okubo 2016 łącznie) na podstawie publikacji Matsuoka 2017 przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach P001 i Okubo 2016 w populacji chorych w wieku od 12 do 17 lat na podstawie publikacji Matsuoka 2017.

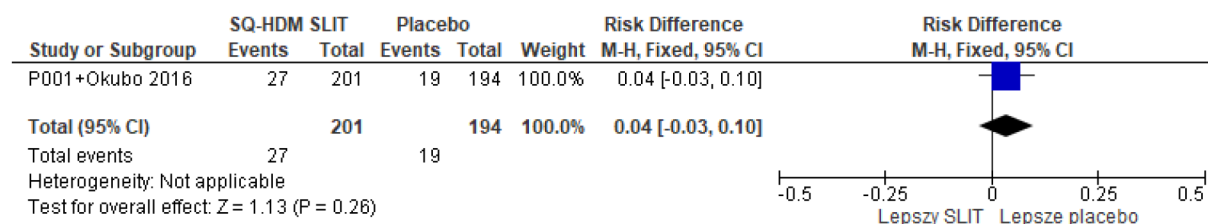
Przyczyny przerwania leczenia	Badanie P001+Okubo 2016 (Matsuoka 2017)	
	SQ-HDM SLIT (N=201)	Placebo (N=194)
Zdarzenia niepożądane, n (%)	11 (5)	3 (2)
Brak kontynuacji leczenia, n (%)	4 (2)	1 (<1)
Nieprzestrzeganie/słabe przestrzeganie zaleceń, n (%)	0	2 (1)
Wycofanie zgody, n (%)	4 (2)	4 (2)
Inne, n (%)	1 (<1)	1 (<1)
Powody osobiste, n (%)	1 (<1)	0
Przerwanie leczenia przez chorego, n (%)	6 (3)	8 (4)
<b>Przerwanie leczenia łącznie, n (%)</b>	<b>27 (13)</b>	<b>19 (10)</b>

Przedstawione w publikacji Matsuoka 2017 odsetki chorych, którzy przerwali leczenie były porównywalne w grupie chorych przyjmujących immunoterapię podjęzykową oraz w grupie chorych otrzymujących placebo (OR=1,43 [95%CI: 0,77; 2,67] p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,03; 0,10] p=ns).

Rys. 2. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach P001 i Okubo 2016 (odpowiednie subpopulacje) na podstawie publikacji Matsuoka 2017 (OR).



Rys. 3. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach P001 i Okubo 2016 (odpowiednie subpopulacje) na podstawie publikacji Matsuoka 2017 (RD).



### 4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrial.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań zakończonych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego w dawce 12 SQ-HDM, zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego w analizowanej populacji chorych.

Tab. 15. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrial.gov - data ostatniego przeszukiwania: 16.03.2020 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
<b>Badania włączone do przeglądu</b>		
NCT01700192	Efficacy and Safety Study of SCH 900237/MK-8237 in Children and Adults With House Dust Mite-Induced Allergic Rhinitis/Rhinoconjunctivitis (P05607).	Badanie P001, włączone do przeglądu (analizowana populacja stanowi subpopulację chorych badania P001).
NCT01678807	Safety Study of MK-8237 Treatment in House-Dust-Mite Allergic Adolescents (MK-8237-008).	Badanie P008, włączone do przeglądu.

## 5 Analiza skuteczności: Acarizax® vs leczenie objawowe

Analizę skuteczności standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego SQ-HDM SLIT w porównaniu do placebo w populacji chorych w wieku od 12 do 17 lat z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego przeprowadzono na podstawie wyników w subpopulacji chorych badań P001 i Okubo 2016 przedstawionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Acarizax) oraz w publikacji Matsuoka 2017.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono wyniki skuteczności SQ-HDM SLIT w porównaniu do placebo w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego ocenianego w obu badaniach (P001 i Okubo 2016), tj. średnia dziennych ocen objawów nieżyty nosa (suma ocen objawów AR oraz przyjmowanego z tego powodu leczenia; TCRS). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 16. Analiza skuteczności SQ-HDM SLIT w badaniach P001 i Okubo 2016 w subpopulacji chorych w wieku 12-17 lat (ChPL Acarizax).

Populacja	Interwencja	N	TCRS, średnia	Bewzględna różnica	Różnica względna*	p
<b>Badanie P001</b>						
FAS (średnia dostosowana)	Acarizax	76	3,6	-1,2 [-2,3; -0,1]	25%	p<0,05
	Placebo	84	4,8			
FAS (mediana)	Acarizax	76	3,3	-1,0 [-2,0; -0,1]	22%	p=0,024
	Placebo	84	4,3			
<b>Badanie Okubo 2016</b>						
FAS (średnia dostosowana)	SQ-HDM SLIT	99	4,1	-1,0 [-1,9; -0,1]	20%	p=0,037
	Placebo	92	5,1			
FAS (mediana)	SQ-HDM SLIT	99	4,2	-1,0	19%	-
	Placebo	92	5,2			

populacja FAS - ang. *full analysis set* (szczegółowy opis patrz rozdz. 4.2.1); \*różnica względna wobec placebo - placebo minus 12 S-HDM podzielone przez placebo

W publikacji Matsuoka 2017 analizowano skuteczność standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego SQ-HDM SLIT w porównaniu do placebo na podstawie wyników w badaniach P001 i Okubo 2016. W publikacji uwzględniono tylko wyniki w specyficznej subpopulacji chorych, tj. w populacji chorych w wieku od 12 do 17 lat z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego. Połączone wyniki obu badań na podstawie publikacji Matsuoka 2017 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 17. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniach P001 i Okubo 2016: SQ-HDM SLIT vs placebo w populacji chorych w wieku 12-17 lat w ciągu ostatnich 8 tygodni leczenia (Matsuoka 2017).

Punkt końcowy	SQ-HDM SLIT (N=175)	Placebo (N=176)
Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i zużycie leków przeciwalergicznym (TCRS)	3,65	4,70
Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa	3,49	4,36



Punkt końcowy	SQ-HDM SLIT (N=175)	Placebo (N=176)
Średnie zużycie leków przeciwalergicznych w AR	0,05	0,10
Średnie nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek	0,82	1,10
Średnie zużycie leków przeciwalergicznych w zapaleniu spojówek	0,02	0,05

Pierwszorzędowy punkt końcowy - TCRS, jako sumę nasilenia objawów i zużycia leków przeciwalergicznych, oceniano w skali od 0 do 24 punktów. W ocenie nasilenia objawów uwzględniono następujące objawy: wyciek z nosa, zablokowany nosa, kichanie, świąd nosa, a każdy z nich oceniano w skali od 0 (brak objawów) do 3 (ciężkie objawy) punktów. Objawy zapalenia spojówek również oceniano pojedynczo w skali od 0 do 3 punktów. Natomiast zużycie leków antyalergicznych w AR w skali od 0 do 12 punktów, a zapalenia spojówek w skali od 0 do 8 punktów (Matsuoka 2017; patrz rozdz. 15.7.1).

### 5.1.1 Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i zużycie leków przeciwalergicznych łącznie (TCRS)

Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i zużycie leków przeciwalergicznych (TCRS) było równe 3,65 w grupie chorych przyjmujących SLIT oraz 4,70 w grupie chorych otrzymujących placebo.

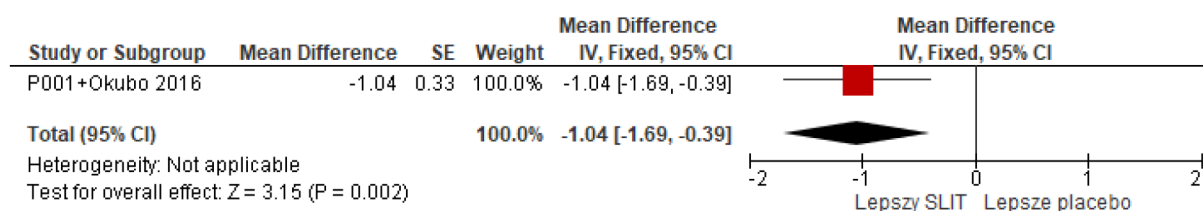
Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę w zakresie średniego nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa i zużycia leków przeciwalergicznych łącznie (TCRS) na korzyść immunoterapii podjęzykowej (MD=-1,04 [95%CI: -1,69; -0,39] p<0,01). Względna różnica pomiędzy ramionami była równa 22%.

Tab. 18. Analiza skuteczności w badaniu P001 i Okubo 2016 (subpopulacje chorych łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo na podstawie publikacji Matsuoka 2017. TCRS, średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i zużycie leków przeciwalergicznych łącznie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	Różnica względna*	p*
TCRS	175/176	-1,04 [-1,69; -0,39]	22%	p<0,01

\*wartość podana w publikacji

Rys. 4. Analiza skuteczności w badaniu P001 i Okubo 2016 (subpopulacje chorych łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo na podstawie publikacji Matsuoka 2017. TCRS, średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i zużycie leków przeciwalergicznych łącznie (MD).



## 5.1.2 Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa

Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa u chorych w grupie aktywnego leczenia wynosiło 3,49, a w grupie chorych w grupie placebo odpowiednio 4,36.

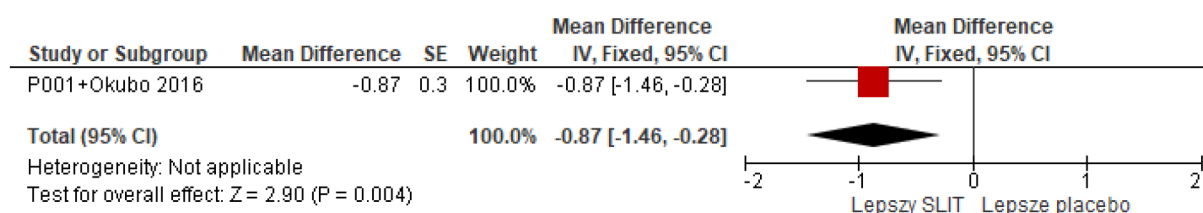
Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę w zakresie średniego nasilenia objawów alergicznego nieżyty nosa na korzyść immunoterapii podjęzykowej (MD=-0,87 [95%CI: -1,46; -0,28] p<0,01). Względna różnica pomiędzy ramionami była równa 20%.

Tab. 19. Analiza skuteczności w badaniu P001 i Okubo 2016 (subpopulacje chorych łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo na podstawie publikacji Matsuoka 2017. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	Różnica względna	p*
Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa	175/176	-0,87 [-1,46; -0,28]	20%	p<0,01

\*wartość podana w publikacji

Rys. 5. Analiza skuteczności w badaniu P001 i Okubo 2016 (subpopulacje chorych łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo na podstawie publikacji Matsuoka 2017. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa (MD).



## 5.1.3 Średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa

Średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa w grupie chorych przyjmujących immunoterapię podjęzykową było równe 0,05, a w grupie placebo 0,10.

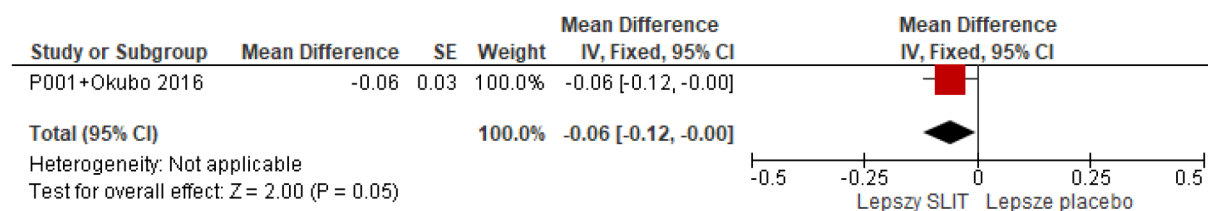
Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę w zakresie średniego zużycia leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa na korzyść immunoterapii podjęzykowej (MD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,003] p=0,04). Względna różnica pomiędzy ramionami była równa 60%.

Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu P001 i Okubo 2016 (subpopulacje chorych łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo na podstawie publikacji Matsuoka 2017. Średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	Różnica względna	p*
Średnie zużycie leków przeciwalergicznych w AR	175/176	-0,06 [-0,12; -0,003]	60%	p=0,04

\*wartość podana w publikacji

Rys. 6. Analiza skuteczności w badaniu P001 i Okubo 2016 (subpopulacje chorych łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo na podstawie publikacji Matsuoka 2017. Średnie zużycie leków przeciwalergiczných w alergicznym nieżycie nosa (MD).



### 5.1.4 Średnie nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek

Średnie nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek u chorych w grupie aktywnego leczenia wynosiło 0,82, a w grupie chorych w grupie placebo odpowiednio 1,10.

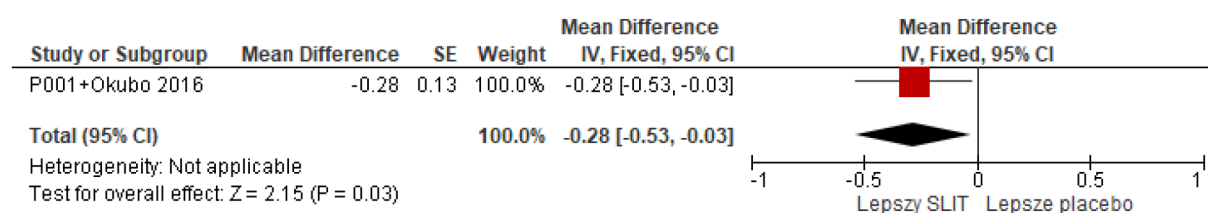
Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę w zakresie średniego nasilenia objawów alergicznego zapalenia spojówek na korzyść immunoterapii podjęzykowej (MD=-0,28 [95%CI: -0,53; -0,03] p=0,03). Względna różnica pomiędzy ramionami była równa 25%.

Tab. 21. Analiza skuteczności w badaniu P001 i Okubo 2016 (subpopulacje chorych łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo na podstawie publikacji Matsuoka 2017. Średnie nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	Różnica względna	p*
Średnie nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek	175/176	-0,28 [-0,53; -0,03]	25%	p=0,03

\*wartość podana w publikacji

Rys. 7. Analiza skuteczności w badaniu P001 i Okubo 2016 (subpopulacje chorych łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo na podstawie publikacji Matsuoka 2017. Średnie nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek (MD).



### 5.1.5 Średnie zużycie leków przeciwalergiczných w alergicznym zapaleniu spojówek

Średnie zużycie leków przeciwalergiczných w alergicznym zapaleniu spojówek u chorych w grupie aktywnego leczenia wynosiło 0,02, a w grupie chorych w grupie placebo odpowiednio 0,05.

Analiza skuteczności wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy dwoma ramionami w zakresie średniego zużycia leków przeciwalergiczných w alergicznym

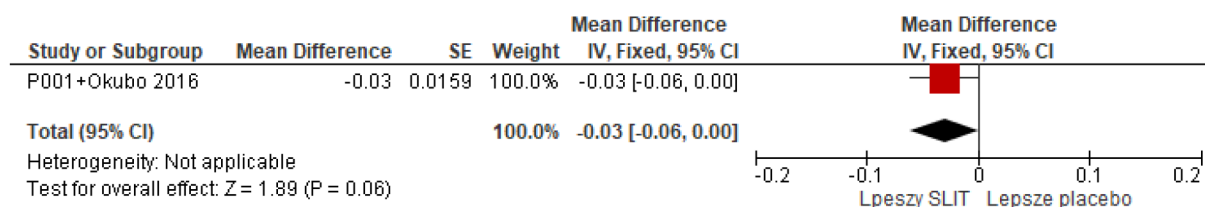
zapaleniu spojówek (MD=-0,03 [95%CI: -0,06; 0,001] p=ns). Różnica względna pomiędzy ramionami wynosiła 60%.

Tab. 22. Analiza skuteczności w badaniu P001 i Okubo 2016 (subpopulacje chorych łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo na podstawie publikacji Matsuoka 2017. Średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym zapaleniu spojówek.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	Różnica względna	p*
Średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym zapaleniu spojówek	175/176	-0,03 [-0,06; 0,001]	60%	p=ns

\*wartość podana w publikacji

Rys. 8. Analiza skuteczności w badaniu P001 i Okubo 2016 (subpopulacje chorych łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo na podstawie publikacji Matsuoka 2017. Średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym zapaleniu spojówek (MD).



## 5.1.6 Występowanie dni z zaostrzeniami nieżyty nosa lub dni z łagodnymi objawami

W publikacji Matsuoka 2017 opisano wyniki dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia dni z zaostrzeniami nieżyty nosa lub dni z łagodnymi objawami. Prawdopodobieństwo wystąpienia dnia z zaostrzeniami nieżyty nosa było równe 22,6% w grupie otrzymującej placebo i 9,3% w grupie przyjmującej immunoterapię podjęzykową (OR=0,35 [95%CI: 0,14; 0,88] p=0,026). Natomiast prawdopodobieństwo wystąpienia dnia z łagodnymi objawami nieżyty nosa było równe 28,5% w grupie otrzymującej placebo oraz 47,1% w grupie przyjmującej SQ-HDM SLIT (OR=2,23 [95%CI: 1,18; 4,24] p=0,014). Przy założeniu podobnych warunków i skuteczności w ciągu roku, można oszacować wystąpienie 82 dni z zaostrzeniem nieżyty nosa i 3,5 miesiąca z łagodnymi objawami w grupie placebo oraz wystąpienie 34 dni z zaostrzeniami nieżyty nosa i prawie 6 miesięcy z łagodnymi objawami w grupie przyjmującej SLIT. Dni z zaostrzeniami nieżyty nosa zdefiniowano jako dni z objawami AR ocenionymi na 6 pkt lub 5 punktów, przy czym jeden z objawów oceniono na 3 punkty. Dni z łagodnymi objawami zdefiniowano jako dni, w których chorzy nie przyjmowali leków antyhistaminowych, poszczególne objawy oceniono na minimum 1 pkt.

Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu P001 i Okubo 2016 (subpopulacje chorych łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo na podstawie publikacji Matsuoka 2017. Prawdopodobieństwo wystąpienia dnia z zaostrzeniami nieżyty nosa; prawdopodobieństwo wystąpienia dnia z łagodnymi objawami.

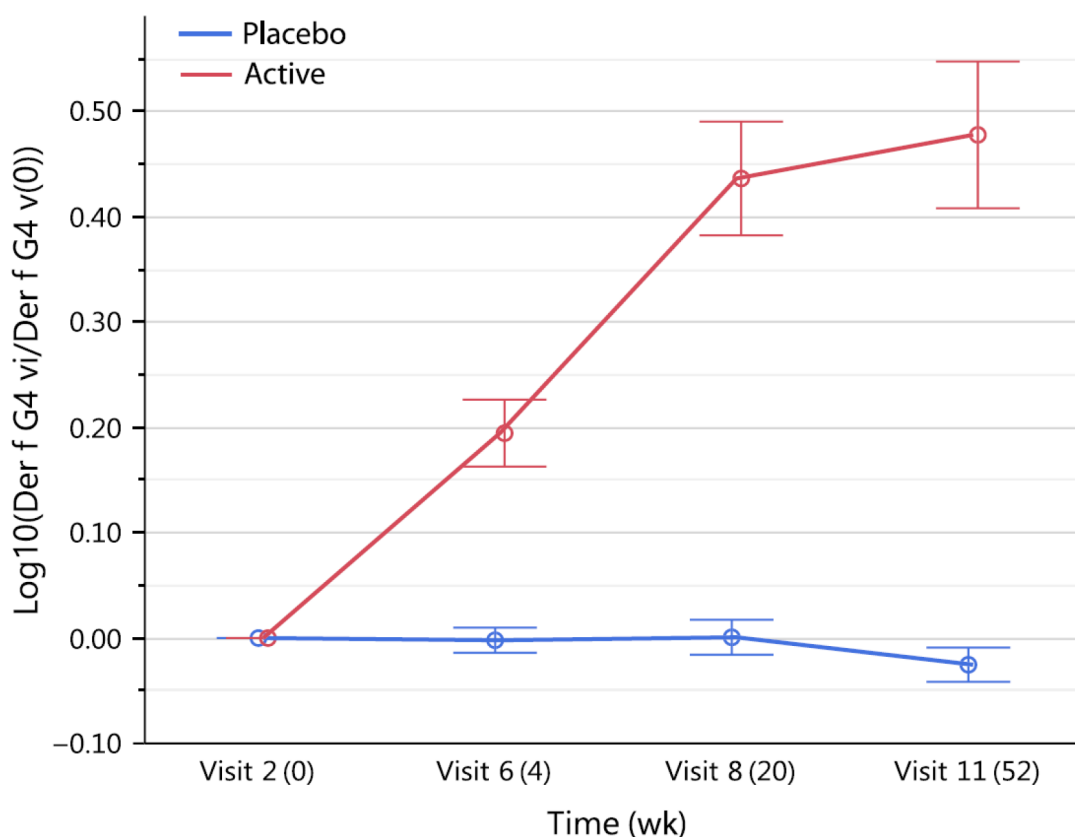
Punkt końcowy	OR [95%CI]	p*
Wystąpienie dni z zaostrzeniami nieżyty nosa	0,35 [0,14; 0,88]	0,026

Punkt końcowy	OR [95%CI]	p*
Wystąpienie dni z łagodnymi objawami nieżyty nosa	2,23 [1,18; 4,24]	0,014

### 5.1.7 Stężenie przeciwciał IgG<sub>4</sub>

W publikacji Matsuoka 2017 opisano również zmiany w stosunku do wartości początkowych ilości przeciwciał IgG<sub>4</sub> specyficznych w stosunku do alergenów roztoczy kurzu domowego. Pomiar przeprowadzono trzy razy w 4, 20 i 52 tygodniu leczenia. Zmiany odpowiednich wartości dla roztoczy *Dermatophagoides farinae* zarówno w grupie chorych przyjmujących immunoterapię podjęzykową, jak i w grupie chorych otrzymujących placebo przedstawiono na poniższym wykresie.

Rys. 9. Zmiana logarytmu stosunku ilości przeciwciał IgG<sub>4</sub> w ostatnim tygodniu do wartości początkowej w zależności od czasu trwania leczenia (4, 20 i 52 tygodnie) (Matsuoka 2017).



Na wykresie przedstawiono odpowiednie wartości otrzymane dla przeciwciał specyficznych w stosunku do *Demartophagoides farinae*.

W grupie chorych otrzymujących placebo nie zaobserwowano żadnych zmian, natomiast w grupie chorych przyjmujących SQ-HDM SLIT ilość specyficznych przeciwciał IgG<sub>4</sub> znacznie wzrosła. Różnica pomiędzy grupami w zakresie analizowanego parametru było istotnie statystyczna w 4, 20 oraz 52 tygodniu leczenia. Na koniec leczenia (52 tydzień) różnica w wartościach logarytmu stosunku ilości odpowiednich przeciwciał IgG<sub>4</sub> w ostatnim tygodniu do wartości początkowej pomiędzy dwoma ramionami była równa 0,50 (SD=0,02, p<0,01) (Matsuoka 2017).

## 6 Analiza bezpieczeństwa: Acarizax® vs leczenie objawowe

Analizę bezpieczeństwa standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego SQ-HDM SLIT w populacji chorych w wieku 12-17 lat przeprowadzono na podstawie badania P001 i badania Okubo 2016. W analizie uwzględniono wyniki dla odpowiednich subpopulacji obu badań przedstawione w publikacji Matsuoka 2017.

Tab. 24. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu P001 i Okubo 2016 (odpowiednie subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo (Matsuoka 2017).

Zdarzenie	SQ-HDM SLIT (N=201)	Placebo (N=194)
<b>Zdarzenia niepożądane, n (%)</b>	<b>188 (94)</b>	<b>157 (81)</b>
Łagodne	186 (93)	151 (78)
Umiarkowane	39 (19)	39 (20)
Ciężkie	3 (1)	3 (2)
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)</b>	<b>158(79)</b>	<b>64 (33)</b>
Łagodne	157 (78)	62 (32)
Umiarkowane	23 (11)	5 (3)
Ciężkie	1 (<1)	0 (0)
<b>Poważne zdarzenia niepożądane, n (%)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>2 (1)</b>
<b>Zaburzenia ucha i błędnika, n (%)</b>		
Świąd ucha	54 (27)	11 (6)
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, n (%)</b>		
Ból w nadbrzuszu	18 (9)	13 (7)
Glossodynia (palący ból języka)	22 (11)	4 (2)
Obrzęk warg	20 (10)	1 (<1)
Obrzęk jamy ustnej	20 (10)	2 (1)
Nudności	17 (8)	8 (4)
Świąd w okolicy jamy ustnej	91 (45)	15 (8)
Obrzęk podniebienia	10 (5)	1 (<1)
Parestezje w okolicy jamy ustnej	18 (9)	0 (0)
Obrzęk języka	19 (9)	3 (2)
Owrzodzenie języka	14 (7)	3 (2)
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, n (%)</b>		
Dyskomfort w okolicy jamy ustnej i gardła	12 (6)	0 (0)
Obrzęk gardła	17 (8)	6 (3)
Podrażnienie gardła	80 (40)	36 (19)

Dodatkowo przedstawiono również wyniki dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® przedstawione w badaniu P008 (tabela poniżej). W analizie uwzględniono ramiona badania, w których chorzy otrzymywali placebo lub produkt leczniczy Acarizax® w dawce 12 SQ-HDM.

Tab. 25. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu P008: Acarizax® vs placebo.

Zdarzenie	Acarizax® (N=65)	Placebo (N=65)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	37 (57)	28 (43)
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)</b>		
Podrażnienie gardła	13 (20)	4 (6)
Świąd w okolicy jamy ustnej	11 (17)	5 (8)
Obrzęk warg	7 (11)	0
Świąd języka	6 (9)	0
Parestezje w okolicy jamy ustnej	5 (8)	1(2)
Dyskomfort w okolicy jamy ustnej	3 (5)	0
Obrzęk jamy ustnej	3 (5)	0
Glossodynia (pałący ból języka)	3 (5)	0
Dysfagia	3 (5)	0

Uwzględniono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych w jednym z ramion badania.

W badaniu P008 nie raportowano żadnych reakcji anafilaktycznych, systemowych reakcji alergicznych, zdarzeń niepożądanych wymagających podania epinefryny czy poważnych zdarzeń niepożądanych.

W aneksie 15.1.2 oraz 15.1.3 przedstawiono wyniki dotyczące czasu trwania oraz czasu występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych.

## 6.1.1 Zdarzenia niepożądane

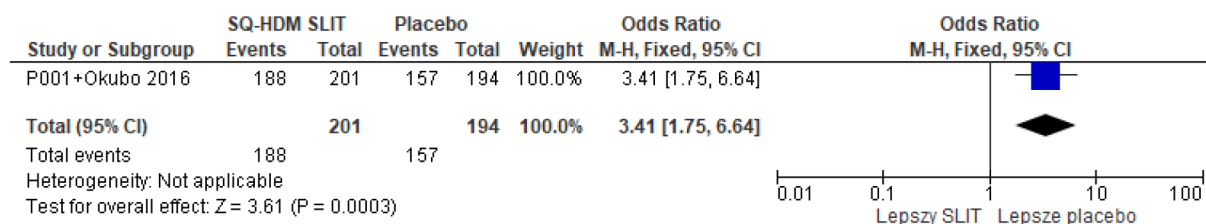
W publikacji Matsuoka 2017 (połączone wyniki subpopulacji badań P001 i Okubo 2016) częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie chorych przyjmujących immunoterapię podjęzykową była równa 94%, a w grupie otrzymującej placebo 81%.

Analiza wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie chorych przyjmujących SLIT w porównaniu do placebo (OR=3,41 [95%CI: 1,75; 6,64] p=0,0003; RD=0,13 [95%CI: 0,06; 0,19] p=0,0001; NNH<sub>12 mies.</sub>=7 [95%CI: 5; 16]).

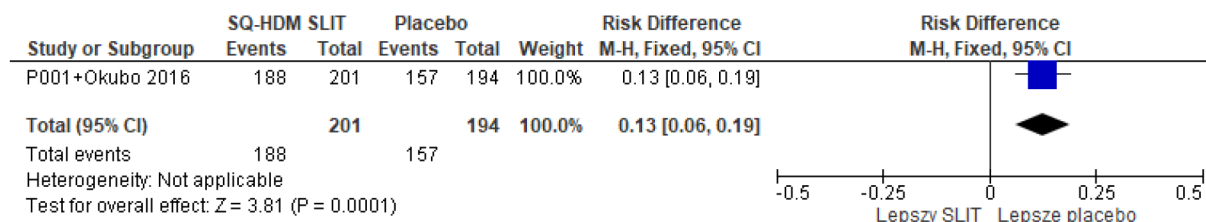
Tab. 26. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Zdarzenia niepożądane.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p-value	RD [95%CI]	p-value	NNH [95%CI]
P001+Okubo 2016	201/194	3,41 [1,75; 6,64]	p=0,0003	0,13 [0,06; 0,19]	p=0,0001	7 [5; 16]

Rys. 10. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Zdarzenia niepożądane (OR).



Rys. 11. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Zdarzenia niepożądane (RD).



## 6.1.2 Zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na intensywność

W publikacji Matsuoka 2017 (połączone wyniki subpopulacji badań P001 i Okubo 2016) częstość występowania łagodnych zdarzeń niepożądanych była równa 93% w grupie chorych przyjmujących SLIT oraz 78% w grupie otrzymującej placebo. Umiarkowane i ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z częstością równą odpowiednio 19% i 1% w grupie chorych przyjmujących immunoterapię podjęzykową oraz 20% i 2% w grupie chorych otrzymujących placebo.

Analiza wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania łagodnych zdarzeń niepożądanych w grupie chorych przyjmujących immunoterapię podjęzykową w porównaniu do placebo (OR=3,53 [95%CI: 1,89; 6,60] p<0,0001; RD=0,15 [95%CI: 0,08; 0,22] p<0,0001; NNH<sub>12 mies.</sub>=6 [95%CI: 4; 12]).

Częstość występowania zarówno umiarkowanych, jak i ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach (OR<sub>1</sub>=0,96 [95%CI: 0,58; 1,57] p=ns, RD<sub>1</sub>=-0,01 [95%CI: -0,09; 0,07] p=ns, OR<sub>2</sub>=0,96 [95%CI: 0,19; 4,84] p=ns, RD<sub>2</sub>=-0,001 [95%CI: -0,02; 0,02] p=ns).

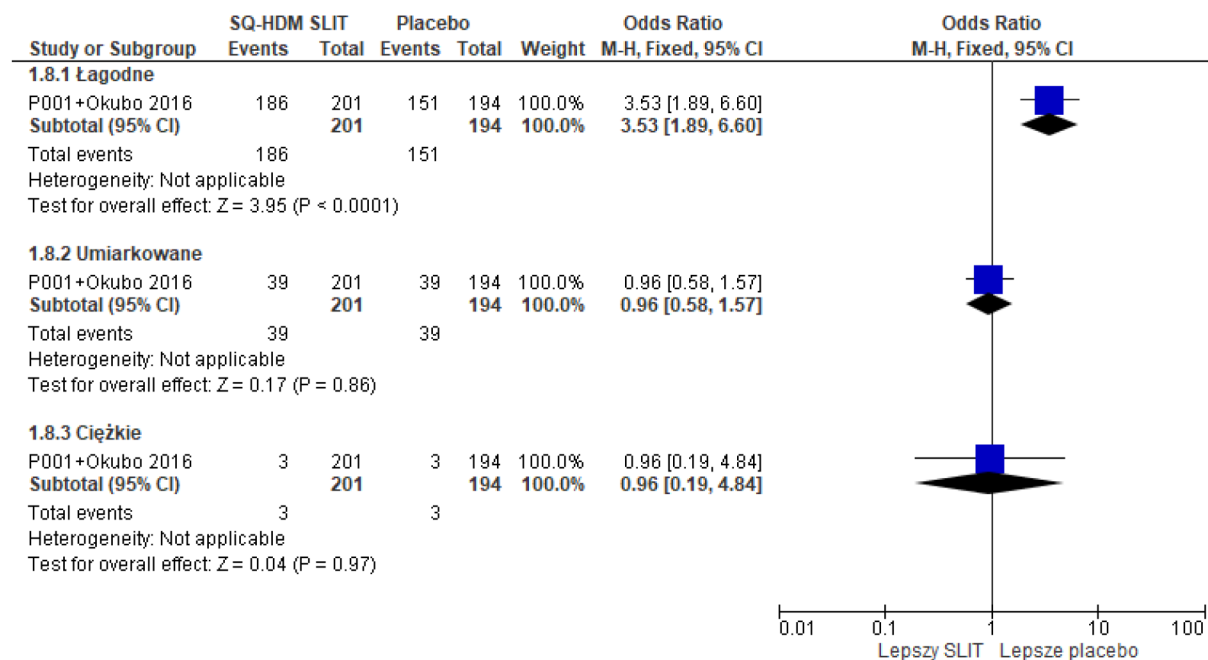
Tab. 27. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na intensywność.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p-value	RD [95%CI]	p-value	NNH [95%CI]
<b>Łagodne zdarzenia niepożądane</b>						
P001+Okubo 2016	201/194	3,53 [1,89; 6,60]	p<0,0001	0,15 [0,08; 0,22]	p<0,0001	6 [4; 12]
<b>Umiarkowane zdarzenia niepożądane</b>						
P001+Okubo 2016	201/194	0,96 [0,58; 1,57]	p=ns	-0,01 [-0,09; 0,07]	p=ns	na
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>						

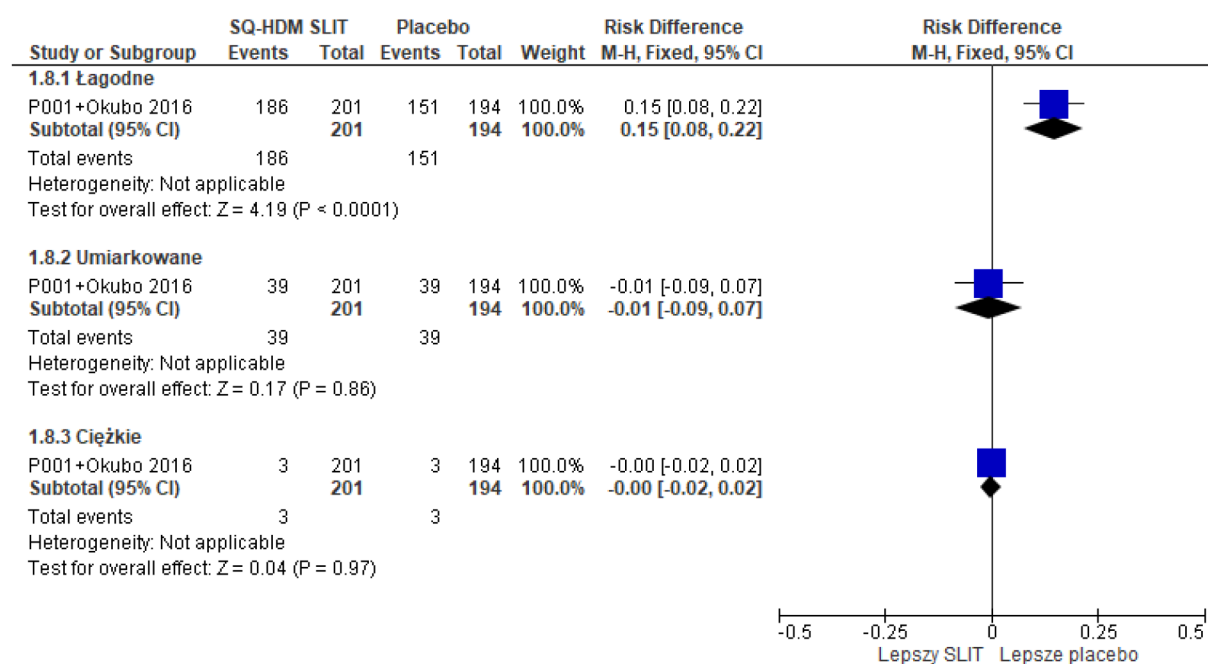


Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p-value	RD [95%CI]	p-value	NNH [95%CI]
P001+Okubo 2016	201/194	0,96 [0,19; 4,84]	p=ns	-0,001 [-0,02; 0,02]	p=ns	na

Rys. 12. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na intensywność (OR).



Rys. 13. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na intensywność (RD).



### 6.1.3 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W publikacji Matsuoka 2017 (połączone wyniki subpopulacji badań P001 i Okubo 2016) częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była równa 79% w grupie chorych przyjmujących SLIT oraz 33% w grupie chorych otrzymujących placebo.

Analiza wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie SLIT w porównaniu do placebo (OR=7,46 [9%CI: 4,76; 11,71]  $p < 0,0001$ , RD=0,46 [95%CI: 0,37; 0,54]  $p < 0,0001$ , NNH<sub>12 mies.</sub>=2 [95%CI: 1;2]).

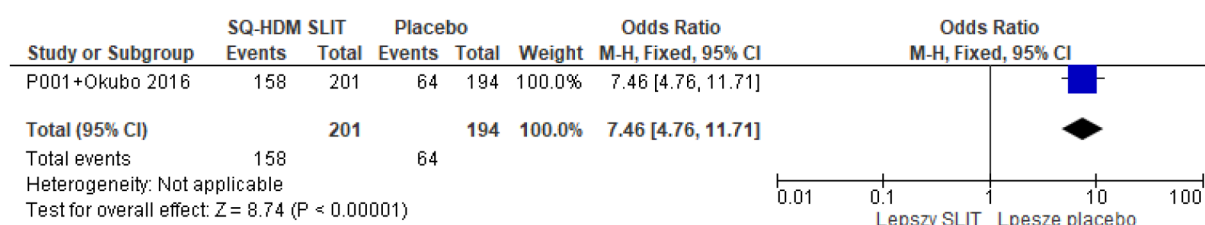
Natomiast w badaniu P008 częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była równa 57% w grupie chorych przyjmujących produkt leczniczy Acarizax® (12 SQ-HDM) oraz 43% w grupie chorych otrzymujących placebo.

Analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy dwoma ramionami badania w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR=1,75 [95%CI: 0,87; 3,50]  $p = ns$ , RD=0,14 [9%CI: -0,03; 0,31]  $p = ns$ ).

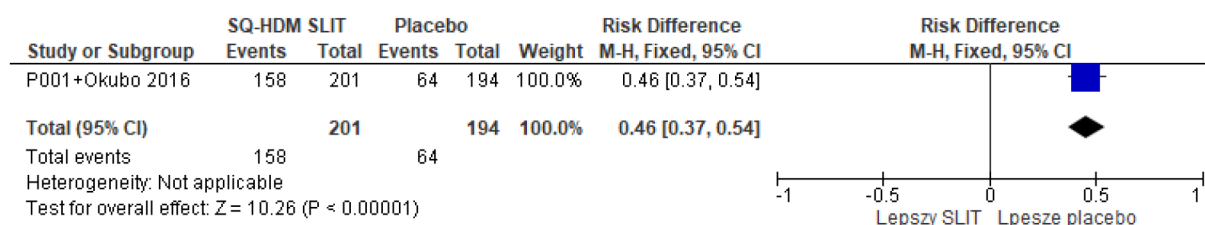
Tab. 28. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo oraz w badaniu P008: Acarizax® vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p-value	RD [95%CI]	p-value	NNH [95%CI]
P001+Okubo 2016	201/194	7,46 [4,76; 11,71]	$p < 0,0001$	0,46 [0,37; 0,54]	$p < 0,0001$	2 [1; 2]
P008	65/65	1,75 [0,87; 3,50]	$p = ns$	0,14 [-0,03; 0,31]	$p = ns$	na

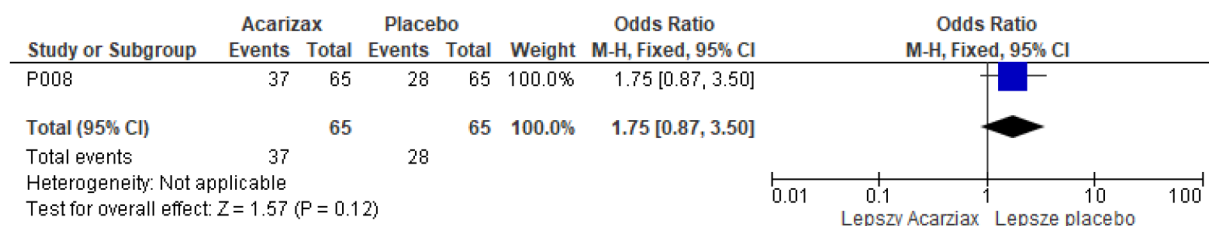
Rys. 14. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR).



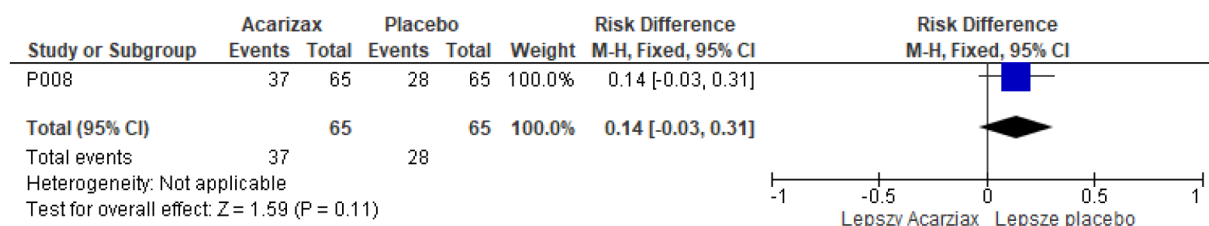
Rys. 15. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).



Rys. 16. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P008: Acarizax® vs placebo Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR).



Rys. 17. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P008: Acarizax® vs placebo Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).



### 6.1.4 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w podziale ze względu na intensywność

W publikacji Matsuoka 2017 (połączone wyniki subpopulacji badań P001 i Okubo 2016) częstość występowania łagodnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była równa 78% w grupie SLIT oraz 32% w grupie placebo. Umiarkowane zdarzenia niepożądane występowały z częstością równą 11% w grupie SLIT oraz 3% w grupie placebo. Natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano tylko w grupie chorych przyjmujących SQ-HDM SLIT z częstością mniejszą niż 1%.

Analiza wykazała istotną statystycznie większą częstość w grupie SQ-HDM SLIT występowania zarówno łagodnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR=7,60 [95%CI: 4,84; 11,92] p<0,0001, RD=0,49 [95%CI: 0,37; 0,55] p<0,0001, NNH<sub>12 mies.</sub>=2 [95%CI: 1; 2]), jak i umiarkowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem [OR=4,88 [95%CI: 1,82; 13,13] p=0,002, RD=0,09 [95%CI: 0,04; 0,14] p=0,0004, NNH<sub>12 mies.</sub>=11 [95%CI: 7; 25)].

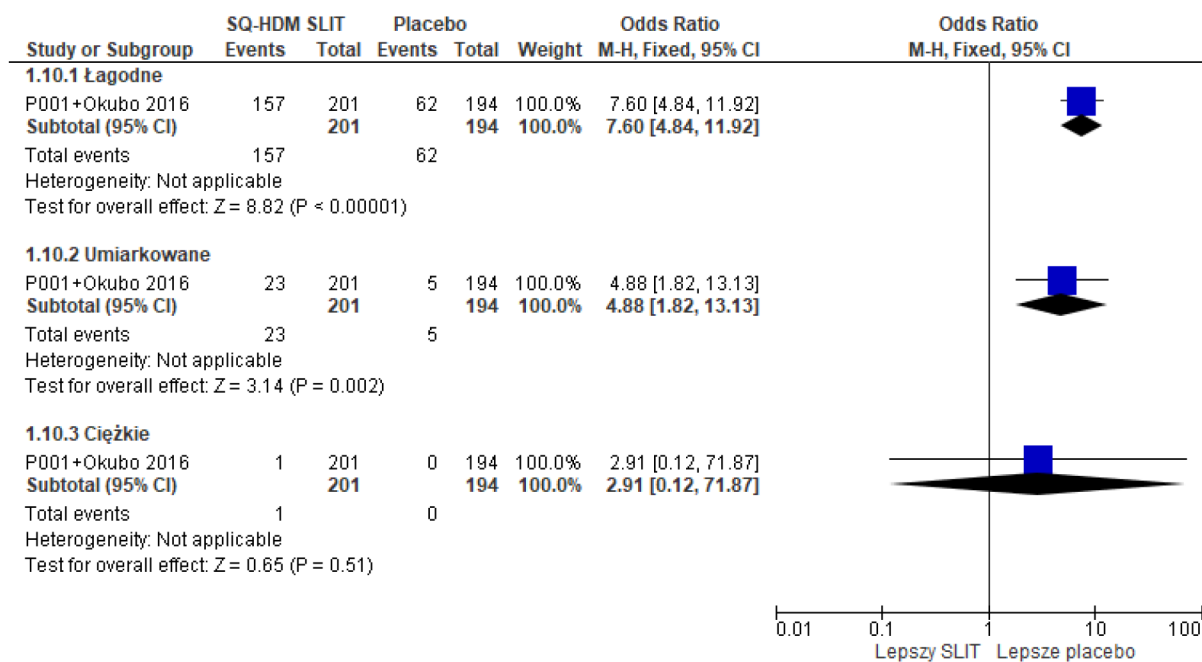
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była porównywalna w grupie chorych przyjmujących immunoterapię podjęzykową i w grupie chorych otrzymujących placebo (OR=2,91 [95%CI: 0,12; 71,87] p=ns, RD=0,005 [95%CI: -0,01; 0,02] p=ns).

Tab. 29. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w podziale ze względu na intensywność.

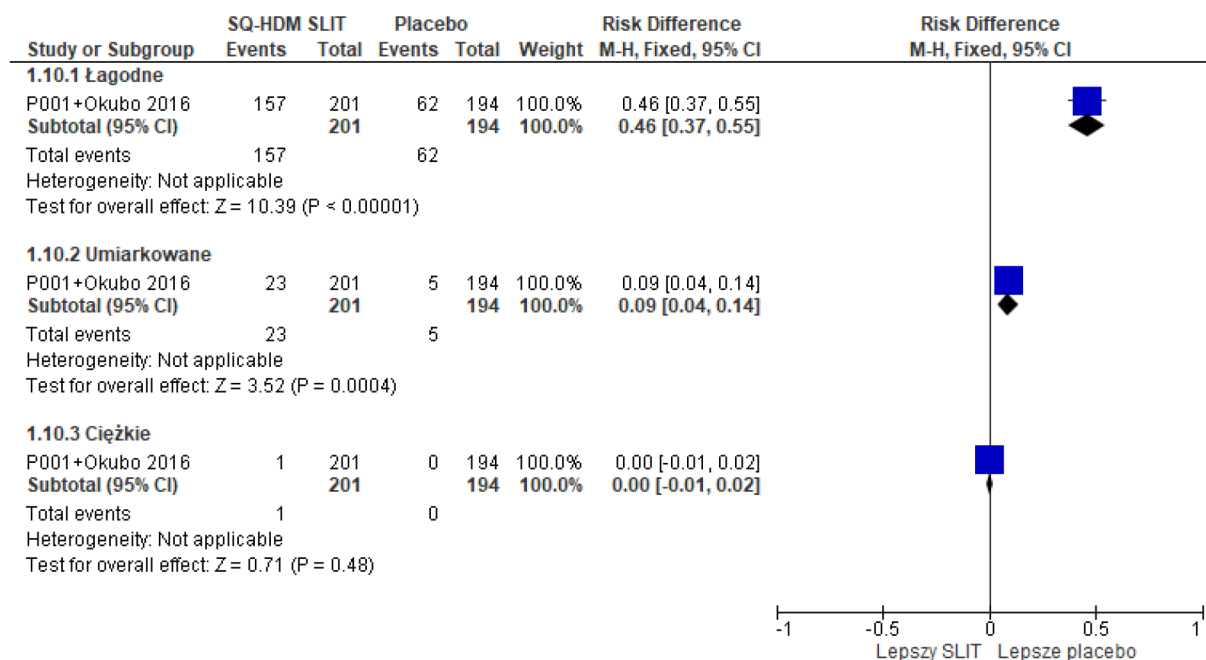
Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p-value	RD [95%CI]	p-value	NNH [95%CI]
<b>Łagodne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>						
P001+Okubo 2016	201/194	7,60 [4,84; 11,92]	p<0,0001	0,49 [0,37; 0,55]	p<0,0001	2 [1; 2]
<b>Umiarkowane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>						

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p-value	RD [95%CI]	p-value	NNH [95%CI]
P001+Okubo 2016	201/194	4,88 [1,82; 13,13]	p=0,002	0,09 [0,04; 0,14]	p=0,0004	11 [7; 25]
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>						
P001+Okubo 2016	201/194	2,91 [0,12; 71,87]	p=ns	0,005 [-0,01; 0,02]	p=ns	na

Rys. 18. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w podziale ze względu na intensywność (OR).



Rys. 19. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w podziale ze względu na intensywność (RD).



### 6.1.5 Poważne zdarzenia niepożądane

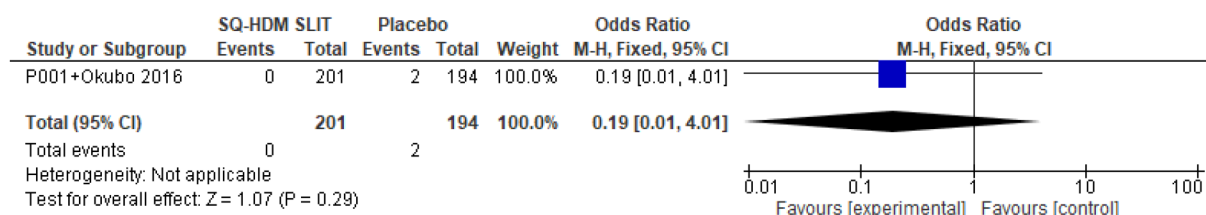
W publikacji Matsuoka 2017 (połączone wyniki subpopulacji badań P001 i Okubo 2016) poważne zdarzenia niepożądane raportowano tylko w grupie chorych otrzymujących placebo z częstością równą 1%.

Analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy dwiema grupami chorych w zakresie występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (OR=0,19 [95%CI: 0,01; 4,01] p=ns, RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01] p=ns).

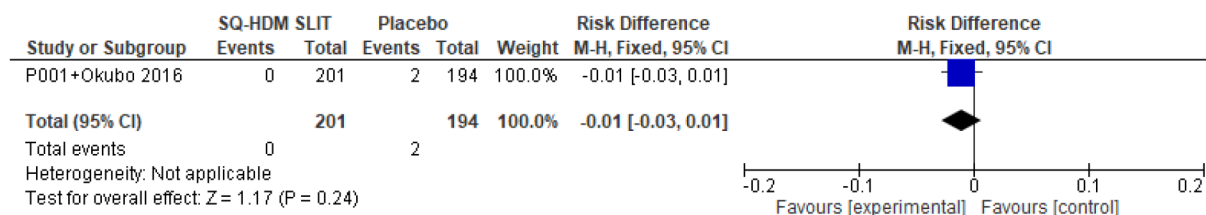
Tab. 30. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p-value	RD [95%CI]	p-value	NNH [95%CI]
P001+Okubo 2016	201/194	0,19 [0,01; 4,01]	p=ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	p=ns	na

Rys. 20. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane (OR).



Rys. 21. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane (RD).



## 6.1.6 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W publikacji Matsuoka 2017 (połączone wyniki subpopulacji badań P001 i Okubo 2016) przedstawiono wyniki dotyczące częstość występowania następujących poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: świąd ucha, ból w nadbrzuchu, glossodynia (palący ból języka), obrzęk warg, obrzęk jamy ustnej, nudności, świąd w okolicy jamy ustnej, obrzęk podniebienia, parestezje w okolicy jamy ustnej, obrzęk języka, owrzodzenie języka, dyskomfort w okolicy jamy ustnej i gardła, obrzęk gardła i podrażnienie gardła.

W badaniu P008 oceniano częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem takich jak: glossodynia (palący ból języka), obrzęk warg, obrzęk jamy ustnej, świąd w okolicy jamy ustnej, parestezje w okolicy jamy ustnej, dyskomfort w okolicy jamy ustnej i gardła, podrażnienie języka, świąd języka i dysfagia.

Analiza wykazała istotną statystycznie większą częstość w grupie SQ-HDM SLIT występowania następujących zdarzeń niepożądanych:

- świądu ucha: OR=6,11 [95%CI: 3,08; 12,11] p<0,0001, RD=0,21 [95%CI: 0,14; 0,28] p<0,0001, NNH<sub>12 mies.</sub>=4 [95%CI: 3; 7],
- glossodynia (palący ból języka) (P001+Okubo 2016): OR=5,84 [95%CI: 1,97; 17,27] p=0,01, RD=0,09 [95%CI: 0,04; 0,14] p=0,0003, NNH<sub>12 mies.</sub>=11 [95%CI: 7; 25],
- obrzęk warg (P001+Okubo 2016): OR=21,33 [95%CI: 2,83; 160,53] p=0,003, RD=0,09 [95%CI: 0,05; 0,14] p<0,0001, NNH<sub>12 mies.</sub>=11 [9%CI: 7; 20],
- obrzęk jamy ustnej (P001+Okubo 2016): OR=10,61 [95%CI: 2,44; 46,03] p=0,002, RD=0,09 [95%CI: 0,05; 0,13] p<0,0001, NNH<sub>12 mies.</sub>=11 [95%CI: 7; 20],
- świąd w okolicy jamy ustnej (P001+Okubo 2016): OR=9,87 [95%CI: 5,44; 17,91] p<0,0001, RD=0,38 [95%CI: 0,30; 0,45] p<0,0001, NNH<sub>12 mies.</sub>=2 [95%CI: 2; 3],
- obrzęk podniebienia: OR=10,10 [95%CI: 1,28; 79,71] p=0,03, RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,08] p=0,006, NNH<sub>12 mies.</sub>=25 [95%CI: 12; 100],
- parestezje w okolicy jamy ustnej (P001+Okubo 2016): OR=39,22 [95%CI: 2,35; 655,49] p=0,01, RD=0,09 [95%CI: 0,05; 0,13] p<0,0001, NNH<sub>12 mies.</sub>=11 [95%CI: 7; 20],
- obrzęk języka: OR=6,65 [95%CI: 1,93; 22,84] p=0,003, RD=0,08 [95%CI: 0,04; 0,12] p=0,0004, NNH<sub>12 mies.</sub>=12 [95%CI: 8; 25],

- owrzodzenie języka (P001+Okubo 2016): OR=4,77 [95%CI: 1,35; 16,86] p=0,02, RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,09] p=0,007, NNH<sub>12 mies.</sub> = 20 [95%CI: 11; 100],
- dyskomfort w okolicy jamy ustnej i gardła (P001+Okubo 2016): OR=25,66 [95%CI: 1,51; 436,46] p=0,02, RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09] p=0,0006, NNH<sub>12 mies.</sub> = 16 [95%CI: 11; 33],
- obrzęk gardła: OR=2,89 [95%CI: 1,12; 7,51] p=0,03, RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,10] p=0,02, NNH<sub>12 mies.</sub> = 20 [95%CI: 10; 100],
- podrażnienie gardła (P001+Okubo 2016): OR= 2,90 [95%CI: 1,83; 4,59] p<0,0001, RD=0,21 [95%CI: 0,13; 0,30] p<0,0001, NNH<sub>12 mies.</sub> =4 [95%CI: 3; 7],
- podrażnienie gardła (P008):OR=3,81 [95%CI: 1,17; 12,41] p=0,03, RD=0,14 [95%CI: 0,03; 0,25] p=0,02, NNH<sub>28 dni</sub>=7 [95%CI: 4; 33].

oraz porównywalną częstość występowania bólu w nadbrzuszu, glossodynia (badanie P008), obrzęk jamy ustnej (badanie P008), nudności, świąd w okolicy jamy ustnej(badanie P008), parestezje w okolicy jamy ustnej (badanie P008), dyskomfort w okolicy jamy ustnej i gardła (badanie P008), dysfagia.

W badaniu P008 w odniesieniu do parametru bezwzględnego częstość występowania obrzęku warg była istotnie statystycznie większa w grupie Acarizax® w porównaniu do placebo. W przypadku parametru względnego nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania obrzęku warg w obu grupach (OR=16,76 [95%CI: 0,94; 300,49] p=ns, RD=0,11 [95%CI: 0,03; 0,19] p=0,008, NNH<sub>28 dni</sub>=9 [95%CI: 5; 33]. Również częstość występowania świądu języka w odniesieniu do parametru bezwzględnego była istotnie statystycznie większa w grupie Acarizax® w porównaniu do placebo, a w przypadku parametru bezwzględnego nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (OR=14,31 [95%CI: 0,79; 259,51] p=ns, RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,17] p=0,02, NNH<sub>28 dni</sub>=11 [95%CI: 5; 50].

Szczegółowe wyniki analizy częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zostały zamieszczone w Aneksie 15.1.1.

## 7 Analiza efektywności praktycznej

W celu odnalezienia badań dotyczących efektywności praktycznej produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu chorych z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego przeszukiwano bazy PubMed (MEDLINE), EMBASE i *the Cochrane library* z datą odcięcia 11 marca 2020 r.

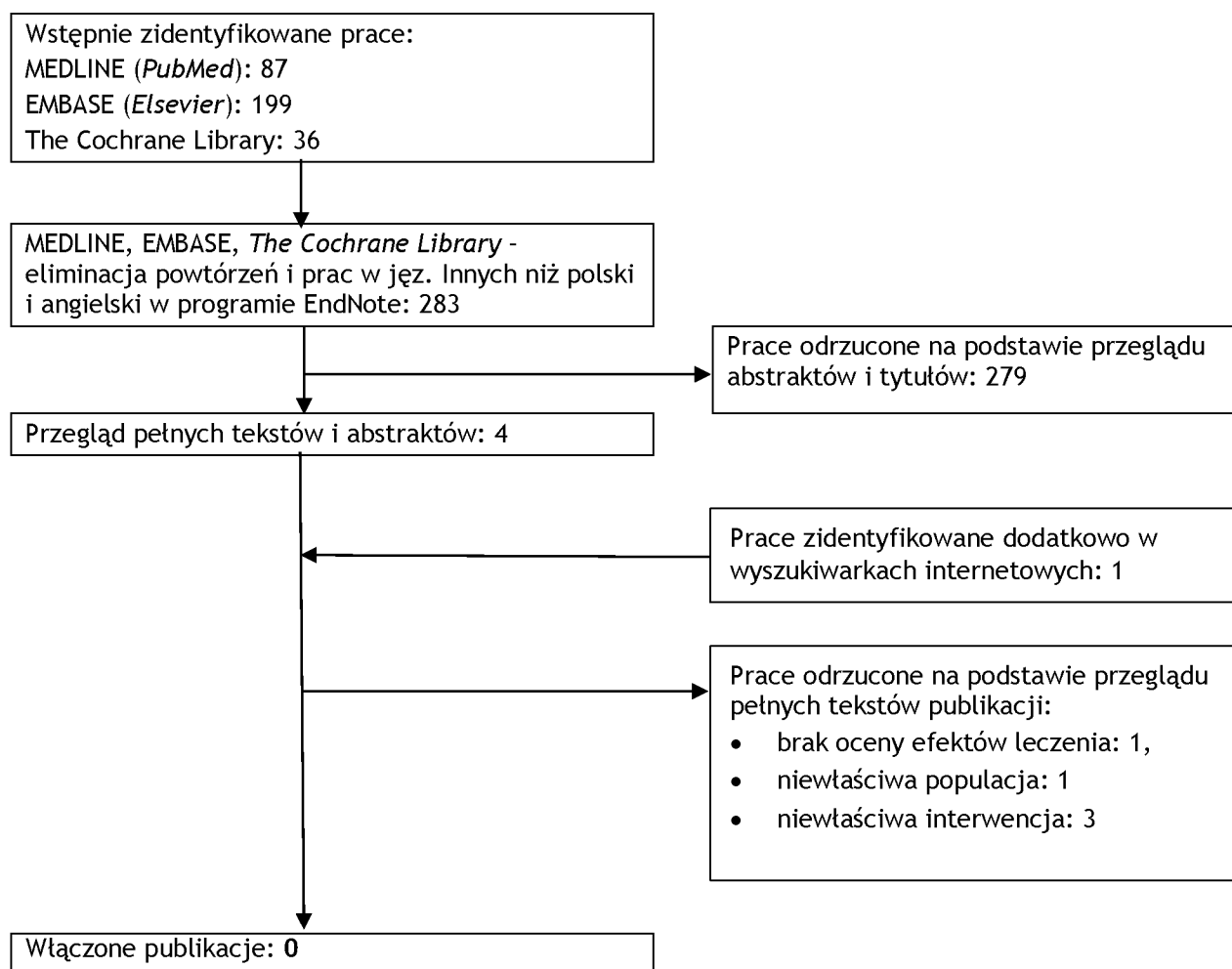
Zidentyfikowano 5 publikacji, które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na poniższym rysunku.

Listy publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 15.5.

Listy publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 15.6.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu, nie odnaleziono badań efektywności praktycznej spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

Rys. 22. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań oceniających efektywność praktyczną produktu leczniczego Acarizax (diagram QUOROM/PRISMA).





## 8 Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa SQ-HDM SLIT

Ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych i wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® w populacji chorych w wieku 12-17 lat, w poniższych rozdziałach przedstawiono dodatkowo wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa SQ-HDM SLIT w populacji szerszej niż wnioskowana (populacje obejmujące chorych w wieku 12-17 lat; na podstawie badań P001 i Okubo 2016, włączonych do przeglądu) oraz w populacji dorosłych chorych (badanie MERIT i badanie P003, wykluczone z przeglądu systematycznego).

### 8.1 Badania przeprowadzone w populacji obejmującej chorych w wieku 12-17 lat

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa analizowanie interwencji w porównaniu do leczenia objawowego (placebo) dla populacji całkowitych badań włączonych do niniejszego przeglądu. Szczegółowy opis badań P001 i Okubo 2016 (z uwzględnieniem metodyki, charakterystyki populacji, kryteriów włączenia i wykluczenia oraz punktów końcowych) przedstawiono w rozdz. 4.2.

#### 8.1.1 Badanie P001

Analiza skuteczności produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu z placebo na podstawie wyników z badania P001 wykazała:

- w zakresie średniego zużycia leków antyalergicznymi i nasilenia objawów AR łącznie (TCRS): istotnie statystycznie większą skuteczność produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do placebo (MD=-0,90 [95%CI: -1,25; -0,55], p<0,0001),
- w zakresie średniego nasilenia objawów AR: istotnie statystycznie większą skuteczność produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do placebo (MD=-0,68 [95%CI: -0,95; -0,41], p<0,00001),
- w zakresie średniego zużycia leków przeciwalergicznymi w alergicznym nieżycie nosa: porównywalną skuteczność produktu leczniczego Acarizax® i placebo (MD=-0,14 [95%CI: -0,41; 0,13], p=ns),
- Średnie nasilenie objawów AR i alergicznego zapalenia spojówek i zużycie leków przeciwalergicznymi łącznie (TCS): istotnie statystycznie większą skuteczność produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do placebo (MD=-1,26 [95%CI: -1,77; -0,75], p<0,00001),
- w zakresie średniego nasilenia objawów astmy: istotnie statystycznie większą skuteczność produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do placebo (MD=-0,30 [95%CI: -0,49; -0,11] p=0,002),

- w zakresie jakości życia ocenianej wg kwestionariusza RQLQ: istotnie statystycznie większą skuteczność produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do placebo (MD=-0,28 [95%CI: -0,45; -0,11], p=0,001).

**Analiza bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu z placebo na podstawie wyników z badania P001 wykazała:**

- istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie SLIT w porównaniu do placebo w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR=7,53 [95%CI: 5,98; 9,62] p<0,00001; RD=0,43 [95%CI: 0,39; 0,47] p<0,00001; NNH<sub>12 mies.</sub>=2 [95%CI: 2; 2]).
- istotną statystycznie różnicę pomiędzy dwoma ramionami badania na korzyść placebo w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia (OR=3,73 [95%CI: 2,76; 5,02] p<0,00001; RD=0,18 [95%CI: 0,14; 0,22] p<0,00001; NNH<sub>12 mies.</sub>=5 [95%CI: 4; 7]),
- istotną statystycznie różnicę pomiędzy dwoma ramionami na korzyść placebo w zakresie występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem:
  - podrażnienie gardła (OR=7,23 [95%CI: 5,73; 9,11] p<0,00001; RD=0,45 [95%CI: 0,41; 0,50] p<0,00001; NNH<sub>12 mies.</sub>=2 [95%CI: 2; 2]),
  - świąd jamy ustnej (OR=10,08 [95%CI: 7,81; 13,01] p<0,00001; RD=0,48 [95%CI: 0,44; 0,52] p<0,00001; NNH<sub>12 mies.</sub>=2 [95%CI: 1; 2]),
  - świąd ucha (OR=8,45 [95%CI: 6,43; 11,08] p<0,00001; RD=0,40 [95%CI: 0,36; 0,44] p<0,00001; NNH<sub>12 mies.</sub>=2 [95%CI: 2; 2]),
  - obrzęk warg (OR=10,61 [95%CI: 6,15; 18,28] p<0,00001; RD=0,16 [95%CI: 0,13; 0,19] p<0,00001; NNH<sub>12 mies.</sub>=6 [95%CI: 5; 7]),
  - glossodynia (palący ból języka) (OR=5,72 [95%CI: 3,57; 9,14] p<0,00001; RD=0,12 [95%CI: 0,09; 0,15] p<0,00001; NNH<sub>12 mies.</sub>=8 [95%CI: 6; 11]),
  - obrzęk języka (OR=9,19 [95%CI: 5,32; 15,89] p<0,00001; RD=0,14 [95%CI: 0,11; 0,17] p<0,00001; NNH<sub>12 mies.</sub>=7 [95%CI: 5; 9]),
  - obrzęk gardła (OR=5,30 [95%CI: 3,30; 8,49] p<0,00001; RD=0,11 [95%CI: 0,08; 0,14] p<0,00001; NNH<sub>12 mies.</sub>=9 [95%CI: 7; 12]),
  - nudności (OR=2,84 [95%CI: 1,92; 4,22] p<0,00001; RD=0,08 [95%CI: 0,05; 0,11] p<0,00001; NNH<sub>12 mies.</sub>=12 [95%CI: 9; 20]),
  - owrzodzenie języka (OR=2,53 [95%CI: 1,37; 4,64] p=0,003; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05] p=0,002; NNH<sub>12 mies.</sub>=33 [95%CI: 20; 100]),
  - ból w nadbrzuszu (OR=2,93 [95%CI: 1,90; 4,51] p<0,00001; RD=0,07 [95%CI: 0,04; 0,10] p<0,00001; NNH<sub>12 mies.</sub>=14 [95%CI: 10; 25]),
  - obrzęk podniebienia (OR=12,95 [95%CI: 5,95; 28,23] p<0,00001; RD=0,10 [95%CI: 0,08; 0,12] p<0,00001; NNH<sub>12 mies.</sub>=10 [95%CI: 8; 12]),
  - owrzodzenie jamy ustnej (OR=3,60 [95%CI: 2,21; 5,86] p<0,00001; RD=0,07 [95%CI: 0,05; 0,09] p<0,00001; NNH<sub>12 mies.</sub>=14 [95%CI: 11; 20]),

- porównywalną częstość występowania systemowych reakcji alergicznych w obu ramionach badania (OR=2,98 [95%CI: 0,12; 73,36] p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,002; 0,01] p=ns),
- brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych związanych z astmą pomiędzy dwoma ramionami badania P001 (OR=0,55 [95%CI: 0,25; 1,19] p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,003] p=ns),
- porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych wymagających podania epinefryny w obu ramionach badania (OR=6,00 [95%CI: 0,72; 49,96] p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,00002; 0,01] p=ns).

## 8.1.2 Badanie Okubo 2016

Analiza skuteczności standaryzowanego wyciągu alergenowego SQ-HDM SLIT w porównaniu z placebo na podstawie wyników z badania Okubo 2016 wykazała:

- w zakresie średniego zużycia leków przeciwalergicznych i nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa łącznie (TCRS): istotnie statystycznie większą skuteczność SLIT w porównaniu do placebo (MD=-1,07 [95%CI: -1,52; -0,62] p<0,00001),
- w zakresie średniego nasilenia objawów w AR (DSS): istotnie statystycznie większą skuteczność SLIT w porównaniu do placebo (MD=-0,87 [95%CI: -1,30; -0,44] p<0,0001),
- w zakresie średniego zużycia leków przeciwalergicznych w AR (DMS): porównywalną skuteczność SLIT i placebo (MD=-0,05 [95%CI: -0,11; 0,01] p=ns),
- w zakresie średniego nasilenia objawów alergicznego zapalenia spojówek i zużycia leków przeciwalergicznych łącznie: istotnie statystycznie większą skuteczność SLIT w porównaniu do placebo (MD=-0,34 [95%CI: -0,55; -0,13] p=0,001),
- w zakresie średniego nasilenia objawów alergicznego zapalenia spojówek: istotnie statystycznie większą skuteczność SLIT w porównaniu do placebo (MD=-0,29 [95%CI: -0,48; -0,10] p=0,003),
- w zakresie średniego zużycia leków przeciwalergicznych w alergicznym zapaleniu spojówek: istotnie statystycznie większą skuteczność SLIT (MD=-0,03 [95%CI: -0,06; -0,00] p=0,003),
- w zakresie występowania dni wolnych od objawów AR: istotną statystycznie różnicę na korzyść immunoterapii podjęzykowej w porównaniu do placebo (OR=1,46 [95%CI: 1,02; 2,09] p=0,04),
- w zakresie występowania dni wolnych od objawów zapalenia spojówek: istotną statystycznie różnicę na korzyść immunoterapii podjęzykowej w porównaniu do placebo (OR=1,52 [95%CI: 1,04; 2,22] p=0,03),
- w zakresie występowania dni z ciężkimi objawami AR: istotną statystycznie różnicę na korzyść placebo (OR=1,52 [95%CI: 1,06; 2,18] p=0,02),
- w zakresie występowania dni z ciężkimi objawami zapalenia spojówek: istotną statystycznie różnicę na korzyść placebo (OR=1,52 [95%CI: 1,05; 2,21] p=0,03).

**Analiza bezpieczeństwa standaryzowanego wyciągu alergenowego SQ-HDM SLIT w porównaniu z placebo na podstawie wyników z badania Okubo 2016 wykazała:**

- istotną statystycznie różnicę pomiędzy dwoma ramionami na korzyść placebo w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (OR=2,33 [95%CI: 1,46; 3,71] p=0,0004; RD=0,10 [95%CI: 0,05; 0,16] p=0,0002; NNH<sub>52 tyg.</sub>=10 [95%CI: 6; 20]),
- istotną statystycznie różnicę pomiędzy dwoma ramionami na korzyść placebo w zakresie częstości występowania zarówno łagodnych zdarzeń niepożądanych (OR=1,59 [95%CI: 1,09; 2,31] p=0,02; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,15] p=0,01; NNH<sub>52 tyg.</sub>=12 [95%CI: 6; 50]),
- brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu umiarkowanych zdarzeń niepożądanych (OR=1,30 [95%CI: 0,74; 2,28] p=ns; RD= 0,02 [95%CI: -0,02; 0,06] p=ns),
- istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie SLIT w porównaniu do placebo (OR=8,61 [95%CI: 5,93; 12,49] p>0,00001; RD=0,47 [95%CI: 0,40; 0,53] p<0,00001; NNH<sub>52 tyg.</sub>=2 [95%CI: 1; 2]),
- istotną statystycznie różnicę pomiędzy dwoma ramionami na korzyść placebo w zakresie częstości występowania łagodnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR=8,16 [95%CI: 5,61; 11,88] p<0,00001; RD=0,45 [95%CI: 0,38; 0,52] p<0,00001; NNH<sub>52 tyg.</sub>=2 [95%CI: 2; 2]),
- brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu umiarkowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR=3,11 [95%CI: 0,83; 11,59] p=ns; RD= 0,02 [95%CI: -0,002; 0,04] p=ns),
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy dwoma ramionami w zakresie występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (OR=1,70 [95%CI: 0,40; 7,19] p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,02] p=ns),
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy dwoma ramionami w występowaniu zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (OR=0,56 [95%CI: 0,18; 1,68] p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,01] p=ns),
- istotną statystycznie różnicę pomiędzy dwoma ramionami na korzyść placebo w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzący do jego przerwania (OR=2,93 [95%CI: 1,04; 8,24] p=0,04; RD=0,03 [95%CI: 0,002; 0,06] p=0,03; NNH<sub>52 tyg.</sub>=33 [95%CI: 16; 500]),
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy dwoma ramionami badaniami Okubo 2016 w zakresie występowania astmy (OR=0,68 [95%CI: 0,11; 4,07] p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,02; 0,01] p=ns).

## 8.2 Badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki badań przeprowadzonych w populacji dorosłych chorych (w wieku powyżej 18 lat), oceniających stosowanie SQ-HDM SLIT (ze szczególnym uwzględnieniem dawki 12 SQ-HDM lub dawki jej odpowiadającej),

Badanie MERIT (Demoly 2016) wykluczono z przeglądu ze względu na niewłaściwą populację (dorośli chorzy), natomiast badanie P003 (Nolte 2015) również ze względu na niewłaściwą populację oraz dodatkowo ze względu na inne warunki prowadzenia badania (komora środowiskowa).

### 8.2.1 Badanie MERIT

Badanie MERIT (Demoly 2016, patrz: Spis badań wykluczonych) to wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii podjęzykowej SQ-HDM vs placebo, u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego.

Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1:1 do odpowiedniego ramienia SLIT lub ramienia kontrolnego oraz stratyfikowano za pomocą randomizacji blokowej. Immunoterapię podjęzykową podawano pacjentom w ramieniu SLIT w dawce 6 SQ-HDM lub 12 SQ-HDM przez 12 miesięcy. Pacjenci w grupie kontrolnej przyjmowali placebo. Do badania włączono 992 pacjentów.

**Analiza skuteczności produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu z placebo na podstawie wyników z badania MERIT wykazała:**

- w zakresie średniego zużycia leków antyalergicznymi i nasilenia objawów AR łącznie (TCRS): istotnie statystycznie większą skuteczność produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do placebo (MD=-1,22 [95%CI: -1,95; -0,49], p=0,01),
- w zakresie średniego nasilenia objawów AR: istotnie statystycznie większą skuteczność produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do placebo (MD=-0,54 [95%CI: -0,89; -0,19], p=0,003),
- w zakresie średniego zużycia leków przeciwalergicznymi w alergicznym nieżycie nosa: istotnie statystycznie większą skuteczność produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do placebo (MD=-0,60 [95%CI: -1,13; -0,07], p=0,03),
- Średnie nasilenie objawów AR i alergicznego zapalenia spojówek i zużycie leków przeciwalergicznymi łącznie (TCS): istotnie statystycznie większą skuteczność produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do placebo (MD=-1,21 [95%CI: -2,29; -0,13], p=0,03),
- w zakresie średniego nasilenia objawów AR i alergicznego zapalenia spojówek: istotnie statystycznie większą skuteczność produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do placebo (MD=-0,68 [95%CI: -1,17; -0,19] p=0,007),

- w zakresie średniego zużycia leków przeciwalergicznymi w AR i alergicznym zapaleniu spojówek: porównywalną skuteczność produktu leczniczego Acarizax® i placebo (MD=-0,65 [95%CI: -1,41; 0,11] p=ns),
- w zakresie średniego nasilenia objawów alergicznego zapalenia spojówek i zużycia leków przeciwalergicznymi łącznie: porównywalną skuteczność produktu leczniczego Acarizax® i placebo (MD=-0,19 [95%CI: -0,53; 0,15] p=ns),
- w zakresie średniego nasilenia objawów alergicznego zapalenia spojówek: porównywalną skuteczność produktu leczniczego Acarizax® i placebo (MD=-0,13 [95%CI: -0,28; 0,02] p=ns),
- w zakresie średniego zużycia leków przeciwalergicznymi w alergicznym zapaleniu spojówek: porównywalną skuteczność produktu leczniczego Acarizax® i placebo (MD=-0,19 [95%CI: -0,40; 0,02] p=ns),
- w zakresie jakości życia wg kwestionariusza RQLQ : istotnie statystycznie większą skuteczność produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do placebo (MD=-0,19 [95%CI: -0,36; -0,02], p=0,03),
- w zakresie jakości życia wg kwestionariusza RQLQ (poszczególne domeny): istotnie statystycznie większą skuteczność produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do placebo w następujących domenach kwestionariusza: problemy ze snem (MD=-0,25, p<0,05), problemy praktyczne (MD=-0,23, p<0,05), objawy ze strony nosa (MD=-0,19, p<0,05) i inne objawy (MD=-0,19, p<0,05),
- w zakresie średniego nasilenia poszczególnych objawów alergicznego nieżyty nosa: istotnie statystycznie większą skuteczność produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do placebo: zatkały nos (MD=-0,16, p<0,05), świąd nosa (MD=-0,14, p<0,05), katar (MD=-0,1, p<0,05), kichanie (MD=-0,13, p<0,05),
- zwiększenie ponad dwukrotnie szansy wystąpienia dni wolnych od objawów w przypadku leczenia za pomocą immunoterapii podjęzykowej (OR=2,28 [95%CI: 1,28; 4,06] p=0,005),
- porównywalną częstość raportowania korzystnych efektów leczenia SLIT w grupie leczonej za pomocą immunoterapii podjęzykowej w porównaniu do placebo (OR=1,42 [95%CI: 0,98; 2,05] p=ns).

**Analiza bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu z placebo na podstawie wyników z badania MERIT wykazała:**

- istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie SLIT w porównaniu do placebo w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR=6,37 [95%CI: 4,39; 9,24] p<0,00001; RD=0,38 [95%CI: 0,31; 0,44] p<0,00001; NNH<sub>12 mies.</sub>=2 [95%CI: 2; 3]),
- porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych wymagających podania epinefryny w obu ramionach badania (OR=3,20 [95%CI: 0,13; 78,80] p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,01; 0,01] p=ns),

- istotną statystycznie różnicę pomiędzy dwoma ramionami na korzyść placebo w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (OR=2,42 [95%CI: 1,77; 3,33]  $p < 0,00001$ ; RD=0,21 [95%CI: 0,14; 0,29]  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>12 mies.</sub>=4 [95%CI: 3; 7]),
- istotną statystycznie różnicę pomiędzy dwoma ramionami na korzyść placebo w zakresie częstości występowania zarówno łagodnych zdarzeń niepożądanych (OR=2,53 [95%CI: 1,84; 3,46]  $p < 0,00001$ ; RD=0,23 [95%CI: 0,15; 0,30]  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>12 mies.</sub>=4 [95%CI: 3; 6]), jak i umiarkowanych zdarzeń niepożądanych [OR=1,64 [95%CI: 1,11; 2,40]  $p = 0,01$ ; RD=0,08 [0,02; 0,14]  $p = 0,01$ ; NNH<sub>12 mies.</sub>=12 [95%CI: 7; 50]),
- porównywalną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmujących Acarizax® oraz w grupie otrzymującej placebo (OR=0,74 [95%CI: 0,28; 1,96]  $p = ns$ ; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,02]  $p = ns$ ),
- istotną statystycznie różnicę pomiędzy dwoma ramionami na korzyść placebo w zakresie częstości występowania zarówno łagodnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR=6,39 [95%CI: 4,31; 9,47]  $p < 0,00001$ ; RD=0,35 [95%CI: 0,28; 0,41]  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>12 mies.</sub>=2 [95%CI: 2; 3]), jak i umiarkowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem [OR=3,29 [95%CI: 1,72; 6,32]  $p = 0,0003$ ; RD=0,08 [0,04; 0,12]  $p = 0,0002$ ; NNH<sub>12 mies.</sub>=12 [95%CI: 8; 25]),
- istotnie statystycznie większą częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w odniesieniu do parametru bezwzględnego w grupie Acarizax® w porównaniu do placebo, a w przypadku parametru względnego brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w obu ramionach (OR=11,88 [0,65; 215,67]  $p = ns$ ; RD=0,002 [95%CI: 0,001; 0,03]  $p = 0,04$ ; NNH<sub>12 mies.</sub>=500 [95%CI: 333; 1 000]),
- występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych istotnie statystycznie częściej w grupie Acarizax® w porównaniu z placebo (OR=18,53 [95%CI: 1,07; 322,43];  $p = 0,045$ ; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,04]  $p = 0,007$ ; NNH<sub>12 mies.</sub>=32 [25; 100]),
- brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych nieustępujących w czasie pomiędzy dwoma ramionami (OR=0,48 [95%CI: 0,18; 1,28]  $p = ns$ ; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,01]  $p = ns$ ),
- brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia pomiędzy dwoma ramionami (OR=2,02 [95%CI: 0,79; 5,12]  $p = ns$ ; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,05]  $p = ns$ ).

## 8.2.2 Badanie P003

Badanie P003 (Nolte 2015) to jednośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie, randomizowane badanie kliniczne II fazy przeprowadzone w Austrii oceniające skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii podjęzykowej (HDM-SLIT) w dawce 6 i 12 DU w porównaniu do placebo w warunkach sztucznej komory alergenowej w leczeniu alergicznego nieżyty nosa u pacjentów dorosłych z nadwrażliwością na roztocza kurzu domowego. W Europie jednostka DU odpowiada jednostce SQ-HDM.

Według danych z publikacji Nolte 2015, po 24 tygodniach leczenia (pierwotna ocena skuteczności) analiza wykazała większą skuteczność HDM-SLIT w dawce 12 DU w zakresie:

- poprawy nasilenia objawów ze strony nosa: względna różnica była istotna statystycznie i wynosiła 48,6% [95%CI: 36,3%; 60,2%],
- poprawy nasilenia objawów ze strony oczu: względna różnica była istotna statystycznie i wynosiła 67,9% [9%CI: 41,2% ; 87,4%],
- poprawy nasilenia objawów łącznie: względna różnica była istotna statystycznie i wyniosła 52,2% [95%CI: 37,0%; 65,0%].

W badaniu P003 nie raportowano żadnych reakcji anafilaktycznych oraz reakcji wymagających podania epinefryny, jak również poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, co wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Ponadto, w grupie przyjmującej HDM-SLIT w dawce 12 DU (N=42) 3 pacjentów leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń, z czego żadne z tych zdarzeń nie uznano za zdarzenie związane z leczeniem.

W badaniu P003 randomizowano 124 pacjentów. Ze 106 pacjentów (placebo, n=34; 6 DU, n=36, 12 DU, n=36), którzy ukończyli 24-tygodniowe leczenie, 51 (placebo, n=16; 6 SQ-HDM, n=19, 12 SQ-HDM, n=16; DU=SQ-HDM) kontynuowało leczenie w komorze EEC (ang. *environmental exposure chamber*) przez rok. Odpowiednie wyniki dla tych pacjentów przedstawiono w publikacji Zieglmayer 2016.

W publikacji Zieglmayer 2016 oceniano skuteczność kliniczną HDM-SLIT. Wyniki przedstawiono jako względną zmianę nasilenia objawów w stosunku do wartości wyjściowych (przed leczeniem) po 24 tygodniach (wyniki badania P003) oraz po roku.

Spośród 106 pacjentów, którzy ukończyli badanie P003, analiza skuteczności wykazała poprawę średniego nasilenia objawów ze strony nosa o 51% w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów przyjmujących HDM SLIT w dawce 12 SQ-HDM oraz brak poprawy u pacjentów otrzymujących placebo. Analiza subpopulacji pacjentów (51 pacjentów), po 24 tygodniach leczenia, wykazała natomiast poprawę średniego nasilenia objawów ze strony nosa o 47% w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów przyjmujących 12 SQ-HDM SLIT oraz pogorszenie średniego nasilenia tych objawów o 11% w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów otrzymujących placebo. Po rocznym okresie obserwacji, zaobserwowano poprawę o odpowiednio 32% i 10% w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów przyjmujących odpowiednio 12 SQ-HDM SLIT i placebo w zakresie średniego nasilenia objawów ze strony nosa. W zakresie średniego nasilenia objawów ze strony oczu również zaobserwowano poprawę w stosunku do wartości wyjściowych zarówno w grupie pacjentów leczonych za pomocą immunoterapii podjęzykowej, jak i w grupie otrzymującej pacjentów placebo po 24 tygodniach oraz po roku leczenia, przy czym obserwowana poprawa była większa w grupie SLIT.

## 8.3 Podsumowanie

Wyniki badań P001, Okubo 2016, MERIT i P003 wykazały większą skuteczność standaryzowanego wyciągu alergenowego SQ-HDM SLIT vs placebo w zakresie następujących punktów końcowych:

- jakość życia wg kwestionariusza RQLQ,
- średnie zużycie leków antyalergicznyc i nasilenie objawów AR łącznie (TCRS),



- średnie nasilenie objawów AR,
- średnie zużycie leków przeciwalergicznych w AR,
- średnie nasilenie objawów AR i alergicznego zapalenia spojówek oraz zużycie leków przeciwalergicznych łącznie (TCS),
- średnie nasilenie objawów AR i alergicznego zapalenia spojówek,
- średnie nasilenia objawów alergicznego zapalenia spojówek i zużycia leków przeciwalergicznych łącznie,
- średnie nasilenia objawów alergicznego zapalenia spojówek,
- średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym zapaleniu spojówek,
- średnie nasilenie objawów astmy,
- dni wolne od objawów.

Ponadto, zgodnie z wynikami przedstawionymi w odpowiednich publikacjach większa skuteczność produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do placebo w zakresie niektórych punktów końcowych jest również istotna klinicznie. Sugerowana przez *The World Allergy Organization* (WAO) minimalna istotna klinicznie różnica względna dla immunoterapii w porównaniu do placebo wynosi 20% (WAO 2009).

Analizy bezpieczeństwa przeprowadzone w odpowiednich badaniach wykazały porównywalną częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych i systemowych reakcji alergicznych. Zdarzenia niepożądane występują głównie w początkowej fazie leczenia, mają charakter łagodny i ustępują spontanicznie. Produkt leczniczy Acarizax® charakteryzuje się więc korzystnym profilem bezpieczeństwa.

**Podsumowując, powyższe wyniki porównania stosowania produktu leczniczego Acarizax® dają podstawy do wnioskowania o przewadze tego leku nad leczeniem objawowym w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego.**

Dodatkowo, wyniki skuteczności w zakresie większości punktów końcowych, a w szczególności w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (TCRS), dla dorosłych (wiek 18-65 lat) na podstawie badania MERIT (Demoly 2016) oraz młodzieży (wiek 12-17 lat) na podstawie publikacji Matsuoka 2017 są spójne (patrz tabela poniżej).

**Można więc wnioskować o porównywalnej skuteczności immunoterapii podjęzykowej w obu populacji chorych w wieku 12-17 lat i populacji dorosłych chorych.**

Tab. 31. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności przedstawionych w badaniu MERIT (Demoly 2016) oraz w publikacji Matsuoka 2017.

Punkt końcowy	badanie MERIT (populacja FAS)		Matsuoka 2017	
	MD [95%CI]	p	MD [95%CI]	p
Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i zużycie leków przeciwalergicznych (TCRS)	-1,22 [-1,95; -0,49]	p=0,001	-1,04 [-1,69; -0,39]	p<0,01
Średnie nasilenie objawów	-0,54 [-0,89; -0,19]	p=0,003	-0,87 [-1,46; -0,28]	p<0,01

Punkt końcowy	badanie MERIT (populacja FAS)		Matsuoka 2017	
alergicznego nieżytu nosa				
Średnie zużycie leków przeciwalergicznyc w AR	-0,60 [-1,13; -0,07]	p=0,03	-0,06 [-0,12; 0,00]	p=0,04
Średnie nasilenie objawów alergicznego w alergicznym zapalenia spojówek	-0,19 [-0,53; 0,15]	ns	-0,28 [-0,53; -0,03]	p=0,03
Średnie zużycie leków przeciwalergicznyc w alergicznym zapaleniu spojówek	-0,13 [-0,28; 0,02]	ns	-0,03 [-0,06; 0,00]	p=ns

## 9 Analiza porównawcza SQ-HDM SLIT vs SCIT

### 9.1 Ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Novo-Helisen Depot®

W wyniku przeglądu niesystematycznego zidentyfikowano dwie publikacje (Chyrek-Borowska 1995 i Ullrich 2007), w których przedstawiono wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania

W publikacji Chyrek-Borowska 1995 analizowano chorych w wieku od 18 do 40 lat, natomiast w badaniu Ullrich 2007 włączono chorych w wieku 5-71 lat (mediana wieku: 24 lata; dzieci do 14 r.ż. w chwili rozpoczęcia AIT stanowili 27%); nie przedstawiono jednak oddzielnych wyników dla analizowanej populacji chorych.

W poniższych rozdziałach, opisano publikacje Chyrek-Borowska 1995 i Ullrich 2007, pomimo niespełnienia kryteriów włączenia do przeglądu w zakresie populacji, ze względu na brak innych dowodów naukowych dla preparatu Novo-Helisen Depot®.

#### 9.1.1 Chyrek-Borowska 1995

W publikacji Chyrek-Borowska 1995 przedstawiono wyniki oceny skuteczności klinicznej i tolerancji preparatu alergenowego Novo-Helisen Depot® stosowanego w swoistej immunoterapii alergenowej. Badaniem objęto 19 chorych z astmą oskrzelową i/lub całorocznym nieżytem nosa uczulonych na roztocza kurzu domowego.

W latach 1992-1994 spośród 19 pacjentów ocena lekarza i pacjenta była bardzo dobra lub dobra u 15 (78,9%) pacjentów, wątpliwa u 2 (10,5%) pacjentów, a u 2 (10,5%) pacjentów nie odnotowano poprawy. Zareportowano wystąpienie jednego niepożądanego objawu miejscowego. Ponadto, u chorych odczulanych preparatem Novo-Helisen Depot® zareportowano ograniczenie stosowania agonistów  $\beta_2$ , a u niektórych również kromoglikanu disodowego ora wykazano stopniowe obniżanie poziomu immunoglobulin E.

#### 9.1.2 Ullrich 2007

Badanie Ullrich 2007 to wielośrodkowe, prospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Niemczech, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® (niemodyfikowane preparaty semi-depot pyłków i roztoczy) w populacji 523 pacjentów (584 terapie) z alergicznym nieżytem nosa z lub bez współtowarzyszącej astmy alergicznej/zapalenia spojówek. Populacja pacjentów obejmowała chorych z alergią na pyłki traw, drzew oraz roztocza kurzu domowego (50% populacji). Charakterystykę badania Ullrich 2007 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 32. Charakterystyka badania Ullrich 2007.

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, n	Czas obserwacji	Populacja	Innterwencje
Ullrich 2007	wieloośrodkowe, prospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (codzienna praktyka alergologiczna)	255 praktyk medycznych w Niemczech	523 chorych (584 terapie*, w tym 549 terapii ukończonych**)	wrzesień 1998- październik 2001	chorzy z alergicznym nieżytem nosa z lub bez współtowarzyszącej astmy alergicznej/zapalenia spojówek ***(alergia na pyłki traw, drzew oraz roztocza kurzu domowego [50% populacji])	Novo-Helisen Depot® (niemodyfikowane preparaty semi-depot pyłków i roztoczy; 584 terapii preparatem NHD^)

bd - brak danych; \*wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej jedną szczepionkę pyłkową lub roztoczoową; \*\*przerwano 35 kuracji (6%) - przyczyny: niezłazanie się pacjentów (21 przypadków), działania niepożądane (2 przypadki), brak skuteczności (1 przypadek), brak danych (11 przypadków); \*\*chorzy, dla których uzyskano kwestonariusze; ^w tym: trawy: 217; drzewa: 100; inne pyłki: 7; roztocza kurzu domowego: 260; szczepionki pyłkowe podawano przedsezonowo (25% odczulanych pacjentów) lub catorocznie (75% odczulanych pacjentów)

Charakterystykę chorych w badaniu Ullrich 2007 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 33. Charakterystyka chorych włączonych do badania Ullrich 2007.

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów, n	523
Wiek, lata	5-71 (mediana 24); 27% dzieci (do 14 r.ż. w chwili rozpoczęcia AIT)
Płeć, n	289 kobiet/dziewcząt (55%); 211 mężczyzn/chłopców (40%); 23 brak danych w ankiecie
Wywiad, %	90% alergiczny nieżyt nosa i/lub 61% zapalenie spojówek i/lub 34% astma oskrzelowa
Zapotrzebowanie na leki przed AIT, %	Antyhistaminiki: 77%; Kortykosteroidy: 32%; $\beta_2$ -mimetyki: 16%; Kromony: 28%
Typ alergii, %	alergia na jedną grupę alergenów: 63%; alergia poliwalentna: 37%

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.

Tab. 34. Dane postamrketiingowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu Novo-Helisen Depot®: zdarzenia niepożądane związane z iniekcją (Ullrich 2007).

Punkt końcowy		Częstość występowania	
		Liczba iniekcji, n	Częstość występowania zdarzenia niepożądanego (% iniekcji)
Reakcje miejscowe	O średnicy 5-10 cm	41	0,8%
	O średnicy >10 cm	40	
	Ograniczające ruch kończyny dolnej	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%
Reakcje systemowe (ciężkie)	Kaszel, duszność, spadek ciśnienia krwi	1	0,04%
	Duszność	3	

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%), natomiast ciężkie reakcje systemowe, obejmujące kaszel, duszność, spadek ciśnienia krwi wystąpiły w przypadku 4 iniekcji.

W badaniu Ullrich 2007 oceniano również skuteczność leczenia na podstawie subiektywnej oceny pacjenta na temat własnego zdrowia. Odnotowano istotną różnicę

efektu klinicznego pomiędzy dziećmi, a dorosłymi co świadczy o lepszej skuteczności immunoterapii alergenowej u dzieci.

## 9.2 Bezpieczeństwo immunoterapii podskórnej ogółem

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot®, jak również badań umożliwiających porównanie pośrednie wymienionych preparatów, wykazanie przewagi immunoterapii podjęzykowej nad immunoterapią podskórną jest ograniczone.

Istnieją jednak dowody naukowe wskazujące na ryzyko wystąpienia zgonów oraz reakcji zagrażających życiu po terapii SCIT. Dane o charakterze retrospektywnym wskazują na to, że w latach 1945-2012 odnotowano łącznie co najmniej 83 przypadki zgonów (Lockey 1987, Reid 1993, Bernstein 2010, Epstein 2011). W latach 1945-2011 na podstawie 3 retrospektywnych ankiet zaraportowano 76 potwierdzonych reakcji zakończonych zgonem (FR) związanych ze SCIT (Lockey 1987, Reid 1993, Bernstein 2010). Oszacowana częstość wystąpienia zgonu wynosi 1 przypadek na 2,5 mln 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 (Lockey 1987). W latach 1985-1989 opisano 15 zgonów związanych ze SCIT, szacując częstość występowania zgonów na 1 na 2,0 miliony iniekcji. W latach 199-2001 udokumentowano 41 przypadków reakcji kończących się zgonem, co można przełożyć na 1 taki przypadek na 2,5 miliona iniekcji (Amin 2006). Po wprowadzeniu nowych rekomendacji dotyczących stosowania immunoterapii i programu monitorującego bezpieczeństwo SCIT w Stanach Zjednoczonych, pomiędzy 2008 a 2012 rokiem odnotowano 1 przypadek zgonu (w 2009) (Epstein 2014). Jednocześnie w ramach tego samego badania w latach 2001-2007 retrospektywnie zaraportowano wystąpienie w sumie 6 zgonów, co oznaczało szacunkowo 1 przypadek zgonu na rok (Bernstein 2010, Epstein 2011). W Wielkiej Brytanii zaraportowano 26 zgonów związanych ze SCIT w wyniku anafilaksji na przestrzeni 10 lat (Bernstein 2010). Częstość występowania zgonów związanych z immunoterapią SCIT pozostała na tym samym poziomie przez ostatnie 40 lat (Amin 2006).

Reakcje zagrażające życiu (NFR) zdefiniowano jako hipotonię lub poważne upośledzenie oddychania - wymagające podania epinefryny. W okresie 1990-2001 zaraportowano 68 potwierdzonych reakcji zagrażających życiu, a więc częstość wyniosła 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). Natomiast 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 więcej 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 (Amin 2006).

W badaniu przeprowadzonym w latach 2008-2012 (po rekomendacji AAAAI/ACAAI i wprowadzeniu monitorowania bezpieczeństwa SCIT w Stanach Zjednoczonych) częstość występowania reakcji systemowych związanych z podaniem SCIT wyniosła 0,1% (82% do 8% lekarzy biorących udział w ankiecie odnotowało wystąpienie reakcji systemowych

u pacjentów po padaniu SCIT). Wynik ten był zgodny z częstością raportowaną w innych długoterminowych badaniach, gdzie raportowana częstość wyniosła 0,06% do 0,23% przypadków reakcji systemowych w przeliczeniu na jedną iniekcję (Epstein 2014). 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 (Epstein 2014). W czwartym roku badania odnotowano 35 przypadków reakcji systemowych stopnia 4, 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 - 1 przypadek na milion iniekcji (Epstein 2014).

Większość reakcji po podaniu SCIT to reakcje wczesne występujące w ciągu 30 minut (Epstein 2014). 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% (Bernstein 2010). Czas wystąpienia poszczególnych reakcji systemowych zaraportowano dla drugiego roku czteroletniego (2008-2012) badania amerykańskiego (Epstein 2011). Zaraportowano 1 816 (86%) wczesnych reakcji systemowych i 289 (14%) późnych reakcji systemowych. 15% (226/1 519) 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, w 93% przypadkach reakcji umiarkowanych i w 94% przypadkach reakcji stopnia 3 (poważnych, zagrażających życiu) (Epstein 2011).

Należy wziąć pod uwagę, że przedstawione badania dotyczące bezpieczeństwa SCIT mają charakter retrospektywny, dlatego istnieje ryzyko niedoszacowania częstości występowania zgonów po zastosowaniu SCIT.

Wśród czynników mających wpływ na występowanie reakcji kończących się zgonem wyróżnia się m. in. błędne dawkowanie i podawanie iniekcji, opóźnienia w podaniu lub brak podania epinefryny, wcześniejsze reakcje systemowe związane ze SCIT, podanie SCIT nieoptymalnych warunkach czy niewystarczający czas monitoringu po podaniu iniekcji (Bernstein 2010).

Należy jednak mieć na uwadze, że przedstawione badania odnoszą się do ogółu preparatów typu SCIT, zawierających różne alergeny, w tym roztocza kurzu domowego, pyłki traw i drzew lub sierść zwierząt.

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

Tab. 35. Porównanie bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® z immunoterapią podskórną (SCIT)

Rodzaj	Rodzaj immunoterapii alergenowej	
	Acarizax®	SCIT
Reakcje niepożądane kończące się zgonem (FR)	Nie raportowano	Lata 1983-1993: 30 przypadków Lata 1990-2001: 17 przypadków

Rodzaj	Rodzaj immunoterapii alergenowej	
		Lata 200-2007: 6 przypadków Lata 2008-2012: 1 przypadek
Reakcje niepożądane zagrażające życiu (NFR)	Nie raportowano	Lata 1990-2001: 1 przypadek na 1 mln iniekcji Lata 2008-2012: 1 przypadek na 1 mln iniekcji

### 9.3 Podsumowanie

Porównując dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® i podskórnej immunoterapii alergenowej, można uznać, że 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.

**Na podstawie przedstawionych powyżej danych można uznać, że preparat Acarizax® do immunoterapii podjęzykowej cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z immunoterapią podskórną. Również liczne wytyczne i stanowiska opinii międzynarodowych wskazują na lepszy profil bezpieczeństwa SLIT w porównaniu do SCIT (AAO HNS 2015, Jutel 2014, WAO 2014, DGAKI 2014, BSACI 2011).**



## 10 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

### 10.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu produktu leczniczego Acarizax® nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa - dostęp 17.03.2020 r.

### 10.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Acarizax® (EMA) - dostęp 17.03.2020 r.

### 10.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Acarizax® (FDA) - dostęp 17.03.2020 r.

### 10.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących produkt leczniczy Acarizax® odnalezione w bazie *VigiAccess*<sup>TM</sup> (WHO-UMC 2018) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 17.03.2020 r.

Tab. 36. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących produkt leczniczy Acarizax®.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	14
Zaburzenia serca	81
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia ucha i błędnika	235
Zaburzenia endokrynologiczne	2
Zaburzenia oka	189

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 797
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	866
Zaburzenia wątroby	4
Zaburzenia układu immunologicznego	331
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	211
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	352
Nieprawidłowe wyniki badań	108
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	19
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	60
Choroby nowotworowe	2
Zaburzenia układu nerwowego	283
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	7
Problemy związane z produktem	18
Zaburzenia psychiczne	101
Zaburzenia nerek i układu moczowego	8
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	8
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	1 396
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	632
Sytuacje społeczne	11
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	18
Zaburzenia naczyniowe	87
<b>Łącznie</b>	<b>6 841</b>

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 17.03.2020 r.

## 11 Ograniczenia

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżyty nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu alergicznego nieżyty nosa oraz obecną praktykę kliniczną, uznano, że odpowiednimi komparatorami dla standaryzowanego wyciągu alergenowego 12 SQ-HDM (Acarizax®) w leczeniu alergicznego nieżyty nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego są: preparat Novo-Helisen Depot® (komparator główny), zawierający wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, stosowany w immunoterapii podskórnej (SCIT) oraz leczenie objawowe alergicznego nieżyty nosa (komparator dodatkowy).

Do dnia 11 marca 2020 r. nie odnaleziono dedykowanych młodzieży w określonym wieku badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo, co stanowi zidentyfikowane ograniczenie przeprowadzonej analizy. Nie odnaleziono również badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot®. Wyniki przeglądu sugerują więc, że preparat Novo-Helisen Depot® jest stosowany w Polsce pomimo braku udowodnionej skuteczności w badaniach klinicznych.

Zidentyfikowano badania P001 i Okubo 2016, w których uwzględniono chorych w wieku 12-17 lat, ale nie przedstawiono oddzielnych wyników dla subpopulacji chorych. Wyniki badań (w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych) przedstawiono jednak w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Odnaleziono również publikację, w której przedstawiono łączne wyniki z obu badań (Matsuoka 2017).

Badania P001 i Okubo 2016 zakwalifikowane do przeglądu systematycznego skuteczności klinicznej SQ-HDM SLIT w leczeniu alergicznego nieżyty nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego były wielośrodkowym, kontrolowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją, prowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. **Badania włączone do analizy charakteryzowały się wysoką jakością.** Badanie P001 zostało ocenione na 5 pkt w skali Jadad za randomizację chorych i jej opis, zaślepienie badania z opisem oraz opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Natomiast badanie Okubo 2016 zostały ocenione na 4 pkt w skali Jadad ze względu na brak dokładnego opisu procesu randomizacji chorych. Zgodnie z oceną Cochrane badanie P001 włączone do analizy charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen z wyjątkiem domeny „Zaślepienie oceny efektów”, w której ryzyko błędu systematycznego było nieznane ze względu na brak informacji odnośnie oceny efektów w publikacji. Z kolei badanie Okubo 2016 charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu w zakresie 4 domen oraz nieznanym ryzykiem błędu systematycznego w zakresie następujących domen: „Randomizacja”

i „Ukrycie kodu randomizacji” (ze względu na niewystarczający opis metody randomizacji i ukrycia kodu randomizacji w badaniu) oraz „Zaślepienie oceny efektów” (ze względu na brak odpowiednich informacji w badaniu, jak w badaniu P001).

W badaniu P001 w czasie trwania badania zaobserwowano zmniejszenie nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa i/lub zużycia leków przeciwalergicznych w grupie chorych otrzymujących placebo. Zmniejszenie nasilenia objawów może wynikać ze stosowania dostępnej, standardowej farmakoterapii, w tym leków łagodzących objawy, lub niższej ekspozycji na roztocza kurzu domowego. Natomiast w badaniu Okubo 2016 chorzy zostali poinstruowani do stosowania leków przeciwalergicznych tylko w przypadku objawów trudnych do zniesienia.

Dodatkowym ograniczeniem w badaniu P001 był brak pomiaru oraz kontroli ekspozycji na roztocza kurzu domowego. Wpływ ekspozycji na roztocza kurzu domowego u poszczególnych chorych, różniący się w zależności od sezonu, korzystania z klimatyzacji oraz poszewek na materac lub poduszkę lub innych czynników środowiskowych, mógł zakłócać wyniki badania. W badaniu Okubo 2016 nie odniesiono się do ewentualnego pomiaru i kontroli ekspozycji na roztocza kurzu domowego.

Ograniczenie analizy przedstawionej w publikacji Matsuoka 2017 stanowi różnica kryteriów włączenia badań w badaniach P001 i Okubo 2016 w zakresie poziomu specyficznych przeciwciał IgE w surowicy (wyższy w Okubo 2016) oraz pozytywnego wyniku prowokacyjnej próby donosowej (Okubo 2016). Może to prowadzić do uzyskania w badaniu wrażliwszej populacji, biorąc pod uwagę wyniki badań dla immunoterapii podjęzykowej alergenami traw, wskazujące na tendencję do uzyskania większej skuteczności u chorych z wyższym poziomem specyficznych IgE przed leczeniem. **Ponadto, jest to analiza post-hoc, a więc powinna być interpretowana z ostrożnością.**

W bazach przeszukiwanych pod kątem badań wtórnych nie odnaleziono badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. badań, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® w analizowanej populacji chorych w porównaniu do preparatu Novo-Helisen Depot®. Zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne Blanco 2018, **nie spełniające kryteriów włączenia do przeglądu** oraz **nie spełniające cech przeglądu systematycznego** (przeгляд systematyczny przeprowadzony tylko w jednej bazie), w którym uwzględniono badania włączone do niniejszego przeglądu (badania P001 i Okubo 2016). Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych również nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

W ramach analizy efektywności praktycznej, nie zidentyfikowano żadnych badań oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego 12 SQ-HDM (produkt leczniczy Acarizax®) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego w analizowanej populacji chorych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

## 12 Dyskusja

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżyty nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami tj. preparatem Novo-Helisen Depot® (komparator główny) oraz leczeniem objawowym alergicznego nieżyty nosa (komparator dodatkowy).

Produkt leczniczy Acarizax® (tabletki, immunoterapia podjęzykowa) jest produktem leczniczym zarejestrowanym w doustnym leczeniu alergicznych chorób oddechowych związanych z roztoczymi kurzu domowego. Jego skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzono w badaniach klinicznych, włączających kilka tysięcy pacjentów.

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

Do dnia 11 marca 2020 r. nie odnaleziono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dedykowanych młodzieży w określonym wieku, jak również badań bezpośrednio porównujących stosowanie produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot® w analizowanej populacji, a także badań porównujących preparat Novo-Helisen Depot® vs leczenie objawowe, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. W związku, z tym w głównej części analizy skupiono się na ocenie skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu z leczeniem objawowym alergicznego nieżyty nosa (komparator dodatkowy).

Zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące produkt leczniczy Acarizax® z placebo (badanie P001) oraz jedno porównujące standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego SQ-HDM SLIT z placebo (badanie Okubo 2016). Okres obserwacji w badaniach wynosi 12 miesięcy, co pozwala na ocenę działania klinicznego ocenianego leku. Początku działania klinicznego należy wówczas oczekiwać po 8-14 tygodniach leczenia wg ChPL Acarizax.

Badania P001 i Okubo 2016 to randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne z grupą kontrolną. Badania charakteryzowały się wysoką jakością w skali Jadad (4-5 pkt; brak dokładnego opisu procesu randomizacji chorych w badaniu Okubo 2016) oraz niskim ryzykiem błędu systematycznego zgodnie z oceną Cochrane w zakresie większości domen. W badaniu P001 w domenie „Zaślepienie oceny efektów” ryzyko błędu systematycznego było nieznanne ze względu na brak informacji odnośnie oceny efektów w publikacji. Natomiast badanie Okubo 2016 charakteryzowało się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego w zakresie następujących domen: „Randomizacja” i „Ukrycie kodu

randomizacji” (ze względu na niewystarczający opis metody randomizacji i ukrycia kodu randomizacji w badaniu) oraz „Zaslepienie oceny efektów” (ze względu na brak odpowiednich informacji w badaniu, jak w badaniu P001).

W zidentyfikowanych badaniach nie przedstawiono jednak osobnych wyników dla analizowanej subpopulacji chorych w wieku 12-17 lat. Analizę skuteczności oparto na wynikach z tych badań umieszczonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Acarizax) oraz w publikacji Matsuoka 2017 (łącznie wyniki dla subpopulacji dwóch badań). Profil bezpieczeństwa przedstawiono w oparciu o analizę przedstawioną w publikacji Matsuoka 2017 oraz badanie I fazy oceniające bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® (badanie P008).

**Analiza skuteczności na podstawie publikacji Matsuoka 2017 w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (średnie nasilenie objawów AR i zużycie leków przeciwalergicznymi łącznie) wykazała istotną statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej SQ-HDM SLIT w porównaniu do placebo (MD=-1,04 [95%CI: -1,69; -0,39], p<0,01).**

Analiza wykazała również istotną statystycznie różnicę na korzyść SLIT w zakresie średniego nasilenia objawów AR (MD=-0,87 [95%CI: -1,46; -0,28] p<0,01), średniego zużycia leków przeciwalergicznymi w AR (MD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,00] p=0,04) oraz średniego nasilenia objawów alergicznego zapalenia spojówek (MD=-0,28 [95%CI: -0,53; -0,03] p=0,03). Ponadto, dla wszystkich punktów końcowych wartość różnicy względnej wahała się od 20% do 60% na korzyść SLIT (Matsuoka 2017), a więc była istotna klinicznie biorąc pod uwagę minimalną istotną klinicznie różnicę względną immunoterapii alergenowej w porównaniu do placebo zaproponowaną przez *The World Allergy Organization* (WAO) równą 20% (WAO 2009).

Okres obserwacji w badaniach włączonych do analizy był krótszy w porównaniu z badaniami, w których ocenia się standardową immunoterapię (3 lata). Jednak na podstawie efektów immunologicznych leczenia osiągniętych za pomocą produktu Acarizax® oraz tabletek SQ SLIT zawierających alergeny pyłków traw w pierwszym roku leczenia, można wnioskować o skuteczności leczenia długoterminowego ocenianą interwencją (Durham 2012).

Warto zaznaczyć, że w badaniach P001 i Okubo 2016 immunoterapia stosowana była jako *add-on* do swobodnie dostępnego leczenia objawowego. Wyniki opracowane na podstawie tych badań wskazują więc, nie tylko na większą skuteczności produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do placebo, ale również na **brak możliwości uzyskania podczas leczenia objawowego takich efektów zdrowotnych jak przy immunoterapii podjęzykowej.**

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań, w których oceniano efektywność praktyczną produktu leczniczego Acarizax® w analizowanej populacji chorych z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego oraz opracowań wtórnych bezpośrednio porównujących stosowanie produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot® w analizowanej populacji chorych.

Zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne Blanco 2018 nie spełniające kryteriów włączenia do przeglądu oraz dodatkowo nie spełniające cech przeglądu

**systematycznego** (przeгляд systematyczny przeprowadzony tylko w jednej bazie), uwzględniające jednak badanie P001 i badanie Okubo 2016.

**W badaniu tym wykazano, że immunoterapia podjęzykowa powoduje niewiele skutków ubocznych, a jej stosowanie może być związane ze znacznym zmniejszeniem nasilenia objawów choroby oraz zużycia leków, co doprowadziło do rejestracji wyciągów m. in. roztoczy kurzu domowego jako leków.**

Dotychczas nie przeprowadzono badań *head-to-head* porównujących produkt leczniczy Acrizax® z immunoterapią podskórną alergenami roztoczy kurzu domowego (HDM SCIT). **Bezpośrednie porównania immunoterapii podskórnej i podjęzykowej, wymagają bardziej złożonego podejścia metodologicznego i włączania dużej liczby pacjentów (obserwuje się wysoki odsetek utraty pacjentów), co z kolei powoduje zwiększenie nakładów finansowych, w konsekwencji czego, badania takie nie są i prawdopodobnie nie będą przeprowadzone (Fрати 2014b).**

Dane literaturowe wskazują również na ograniczoną możliwość przeprowadzania porównań pośrednich SCIT vs SLIT. W przeglądzie systematycznym Calderon 2013 wykazano istotną heterogeniczność badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii alergenowej, w tym SCIT. Przeprowadzenie porównania SLIT vs SCIT, w którym obserwowany efekt wynika ze zróżnicowania charakterystyki pacjentów, nie doprowadziłoby do oszacowania prawdziwych różnic (Calderon 2013). Biorąc to pod uwagę, nawet w przypadku, gdy przeprowadzenie syntezy ilościowej dla porównania Acrizax® vs aktywny komparator byłoby możliwe, wyniki takiego porównania byłyby obarczone dużą niepewnością i należałoby je interpretować z ostrożnością.

Ze względu na niezidentyfikowanie w ramach przeglądu systematycznego badań spełniających kryteria włączenia dla aktywnego komparatora, tj. Novo-Helisen Depot®, przeprowadzono opisowe porównanie z immunoterapią podskórną na podstawie różnych badań opublikowanych na przestrzeni ostatnich lat (patrz rozdz. 9). Profil bezpieczeństwa leku Acrizax® został oceniony kompleksowo w różnych badaniach klinicznych, a dane dotyczące bezpieczeństwa immunoterapii podskórnej dostępne są jedynie w formie opisowej, dlatego jak w przypadku skuteczności porównanie ilościowe nie jest możliwe. Według danych literaturowych, większa częstość występowania reakcji systemowych obserwowana jest w przypadku stosowania SCIT w porównaniu do SLIT (ok. 0,2% reakcji systemowych/iniekcję) (Morris 2012). 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. Częstość występowania śmiertelnych reakcji oszacowano na 1 na 2,5 miliona iniekcji, z średnią zgonów 3,4/rok. Dlatego też immunoterapia powinna być podawana w gabinetach lekarskich z zachowaniem odpowiednich procedur celem zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji anafilaktycznych (Bernstein 2004).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno kontrolowane, randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność immunoterapii podjęzykowej (w postaci kropeł) z immunoterapią podskórną w populacji pediatrycznej (wiek 5-10 lat) z astmą/alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez HDM. W badaniu wykazano porównywalną skuteczność SLIT i SCIT w kontrolowaniu stopnia ciężkości choroby, na

podstawie zmniejszania nasilenia choroby zarówno w grupie SLIT, jak i SCIT w porównaniu do grupy leczonej za pomocą farmakoterapii. W trakcie leczenia, raportowano wystąpienie dwóch reakcji systemowych w grupie pacjentów przyjmujących SCIT (Eifan 2010).

**Podsumowując, efekt kliniczny produktu leczniczego Acarizax® potwierdzono w wysokiej jakości badaniach, tj. podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych, a preparat Novo-Helisen Depot® jest aktualnie stosowany pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatami Novo-Helisen Depot®. Biorąc pod uwagę miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu alergicznego nieżytku nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego.**

Ponadto, warto podkreślić, że produkt leczniczy Acarizax® jest rekomendowany przez *Haute Autorité de Santé* (Francja; HAS 2019) oraz *Zorginstituut Nederland* (Holandia; NHCI 2017) do umieszczenia na liście leków refundowanych do stosowania w leczeniu młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego. Również międzynarodowe wytyczne i rekomendacje sugerują, że immunoterapia podjęzykowa (SLIT) wydaje się być technologią lepiej odpowiadającą preferencjom pacjenta, z uwagi na brak konieczności częstych wizyt lekarskich, lepszą tolerancję leczenia oraz rzadsze występowanie reakcji systemowych (WAO 2014, Jutel 2015, AAO HNS 2015).

Zgodnie ze stanowiskiem Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii - prof. K. Jahn-Różyk (Stanowisko Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii w sprawie prowadzenia swoistej immunoterapii alergenowej oraz leczenia biologicznego astmy ciężkiej w okresie epidemii COVID-19; *Medycyna Praktyczna*, 19.03.2020 r), **immunoterapia podjęzykowa (a więc również terapia produktem leczniczym Acarizax®) może być stosowana na obecnych zasadach w okresie epidemii COVID-19, co dodatkowo wyróżnia analizowaną interwencję w porównaniu do immunoterapii podskórnej, w przypadku której Konsultant Krajowy zaleca zakończenie (terapia powyżej 3 lat) oraz odroczenie lub czasowe przerwanie (terapia krótsza niż 3 lata) szczepień, co może mieć wpływ na efekt terapeutyczny stosowanej terapii.**

Mając na uwadze powyższe, doustne leczenie Acarizax®, które jest pozbawione ograniczeń terapii podskórnej, jest opcją preferowaną i powinno być dostępny w ramach listy leków refundowanych. Pozytywną decyzję można osadzić w szerokim kontekście korzyści epidemiologicznych i ekonomicznych, wynikających z ograniczeń liczby wizyt lekarskich, której do tej pory są często związane wyłącznie z podaniem leku.



## 13 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) z alergicznym nieżytem nosa, o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim, wywołanym przez roztocza kurzu domowego, w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami tj. preparatem Novo-Helisen Depot® (komparator główny) oraz leczeniem objawowym alergicznego nieżyty nosa (komparator dodatkowy).

Do dnia 11 marca 2020 r. **nie odnaleziono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo** dedykowanych młodzieży w określonym wieku, ale również badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot®.

Zidentyfikowano **dwie randomizowane badania kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego SQ-HDM SLIT i leczenia objawowego (placebo)**, przeprowadzono w populacji chorych odpowiednio w wieku  $\geq 12$  lat (badanie P001) oraz 12-64 lat (badanie Okubo 2016) z alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztocza kurzu domowego.

**Nie przedstawiono w nich jednak osobnych wyników dla subpopulacji chorych w wieku 12-17 lat.** Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego przedstawiono w ChPL Acarizax, a wyniki dla czterech drugorzędowych punktów końcowych z obu badań zebrano w odnalezionej publikacji Matsuoka 2017 (łącznie wyniki dla subpopulacji chorych w wieku 12-17 lat badań P001 i Okubo 2016).

Analiza skuteczności przedstawiona w ChPL Acarizax wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej w porównaniu do placebo w zakresie średniej dziennych objawów (TCRS):

- w badaniu P001 w subpopulacji chorych w wieku 12-17 lat (MD=-1,2 [95%CI: -2,3; -0,1]  $p<0,05$ ) oraz
- w badaniu Okubo 2016 w subpopulacji chorych w wieku 12-17 lat (MD=-1,0 [95%CI: -1,9; -0,1]  $p=0,037$ ).

W publikacji Matsuoka 2017 (łącznie wyniki dla subpopulacji badań P001 i Okubo 2016) analiza skuteczności wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej SQ-HDM SLIT w porównaniu do placebo w zakresie następujących punktów końcowych:

- średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i zużycie leków przeciwalergicznym (MD=-1,04 [95%CI: -1,69; -0,39]  $p<0,01$ ).
- średnie nasilenie objawów AR (MD=-0,87 [95%CI: -1,46; -0,28]  $p<0,01$ ),
- średnie zużycie leków w AR (MD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,003]  $p=0,04$ ),
- średnie nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek (MD=-0,28 [95%CI: -0,53; -0,03],  $p=0,03$ ),

oraz brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy dwoma ramionami w zakresie średniego zużycia leków przeciwalergicznymi w alergicznym zapaleniu spojówek (MD=-0,03 [95%CI: -0,06; 0,001] p=ns).

W publikacji Matsuoka 2017 przedstawiono również wyniki ilościowych zmian w trakcie trwania leczenia specyficznych przeciwciał IgG4 w stosunku do wartości wyjściowych. W grupie chorych otrzymujących placebo nie zaobserwowano żadnych zmian, natomiast w grupie p chorych przyjmujących SQ-HDM SLIT ilość specyficznych przeciwciał IgG<sub>4</sub> znacznie wzrosła. Różnica pomiędzy grupami w zakresie analizowanego parametru była istotnie statystyczna w 4, 20 oraz 52 tygodniu leczenia. Wyniki przedstawiono na wykresie jako zależność logarytmu stosunku ilości przeciwciał w ostatnim tygodniu do wartości początkowej od czasu trwania leczenia. Na koniec leczenia (52 tydzień) różnica w wartościach logarytmu pomiędzy dwoma ramionami była równa 0,50 (SD=0,02, p<0,01).

Analiza bezpieczeństwa (Matsuoka 2017) wykazała:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie występowania następujących punktów:
  - umiarkowanych zdarzeń niepożądanych (OR=0,96 [95%CI: 0,58; 1,57] p=ns, RD=-0,01 [95%CI: -0,09; 0,07] p=ns),
  - ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR=0,96 [95%CI: 0,19; 4,84] p=ns, RD=-0,001 [95%CI: -0,02; 0,02] p=ns),
  - ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR=2,91 [95%CI: 0,12; 71,87] p=ns, RD=0,005 [95%CI: -0,01; 0,02] p=ns),
  - poważnych zdarzeń niepożądanych (OR=0,19 [95%CI: 0,01; 4,01] p=ns, RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01] p=ns),
- istotną statystycznie większą częstość w grupie SQ-HDM SLIT występowania następujących punktów:
  - zdarzenia niepożądane łącznie (OR=3,41 [95%CI: 1,75; 6,64] p=0,0003; RD=0,13 [95%CI: 0,06; 0,19] p=0,0001; NNH<sub>12 mies.</sub>=7 [95%CI: 5; 16]),
  - łagodne zdarzenia niepożądane (OR=3,53 [95%CI: 1,89; 6,60] p<0,0001; RD=0,15 [95%CI: 0,08; 0,22] p<0,0001; NNH<sub>12 mies.</sub>=6 [95%CI: 4; 12]),
  - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR=7,46 [9%CI: 4,76; 11,71] p<0,0001, RD=0,46 [95%CI: 0,37; 0,54] p<0,0001, NNH<sub>12 mies.</sub>=2 [95%CI: 1; 2]),
  - łagodne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR=7,60 [95%CI: 4,84; 11,92] p<0,0001, RD=0,49 [95%CI: 0,37; 0,55] p<0,0001, NNH<sub>12 mies.</sub>=2 [95%CI: 1; 2]),
  - umiarkowane zdarzenia niepożądane związane leczeniem (OR=4,88 [95%CI: 1,82; 13,13] p=0,002, RD=0,09 [95%CI: 0,04; 0,14] p=0,0004, NNH<sub>12 mies.</sub>=11 [95%CI: 7; 25]).

W badaniu P008 analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy 12 SQ-HDM (Acarizax®) i placebo w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR=1,75 [95%CI: 0,87; 3,50] p=ns, RD=0,14 [9%CI: -0,03; 0,31] p=ns). Ponadto, w badaniu P008 nie raportowano żadnych reakcji

anafilaktycznych, systemowych reakcji alergicznych, zdarzeń niepożądanych wymagających podania epinefryny czy poważnych zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowo analiza bezpieczeństwa w badaniu P008 i analiza bezpieczeństwa przedstawiona w publikacji Matsuoka 2017 wykazały istotną statystycznie większą częstość w grupie SQ-HDM SLIT występowania następujących zdarzeń niepożądanych

- świądu ucha (P001+Okubo 2016): OR=6,11 [95%CI: 3,08; 12,11]  $p < 0,0001$ , RD=0,21 [95%CI: 0,14; 0,28]  $p < 0,0001$ , NNH<sub>12 mies.</sub>=4 [95%CI: 3; 7],
- glossodynia (pałący ból języka) (P001+Okubo 2016): OR=5,84 [95%CI: 1,97; 17,27]  $p = 0,01$ , RD=0,09 [95%CI: 0,04; 0,14]  $p = 0,0003$ , NNH<sub>12 mies.</sub>=11 [95%CI: 7; 25],
- obrzęk warg (P001+Okubo 2016): OR=21,33 [95%CI: 2,83; 160,53]  $p = 0,003$ , RD=0,09 [95%CI: 0,05; 0,14]  $p < 0,0001$ , NNH<sub>12 mies.</sub>=11 [9%CI: 7; 20],
- obrzęk jamy ustnej (P001+Okubo 2016): OR=10,61 [95%CI: 2,44; 46,03]  $p = 0,002$ , RD=0,09 [95%CI: 0,05; 0,13]  $p < 0,0001$ , NNH<sub>12 mies.</sub>=11 [95%CI: 7; 20],
- świąd w okolicy jamy ustnej (P001+Okubo 2016): OR=9,87 [95%CI: 5,44; 17,91]  $p < 0,0001$ , RD=0,38 [95%CI: 0,30; 0,45]  $p < 0,0001$ , NNH<sub>12 mies.</sub>=2 [95%CI: 2; 3],
- obrzęk podniebienia (P001+Okubo 2016): OR=10,10 [95%CI: 1,28; 79,71]  $p = 0,03$ , RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,08]  $p = 0,006$ , NNH<sub>12 mies.</sub>=25 [95%CI: 12; 100],
- parestezje w okolicy jamy ustnej (P001+Okubo 2016): OR=39,22 [95%CI: 2,35; 655,49]  $p = 0,01$ , RD=0,09 [95%CI: 0,05; 0,13]  $p < 0,0001$ , NNH<sub>12 mies.</sub>=11 [95%CI: 7; 20],
- obrzęk języka (P001+Okubo 2016): OR=6,65 [95%CI: 1,93; 22,84]  $p = 0,003$ , RD=0,08 [95%CI: 0,04; 0,12]  $p = 0,0004$ , NNH<sub>12 mies.</sub>=12 [95%CI: 8; 25],
- owrzodzenie języka (P001+Okubo 2016): OR=4,77 [95%CI: 1,35; 16,86]  $p = 0,02$ , RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,09]  $p = 0,007$ , NNH<sub>12 mies.</sub>= 20 [95%CI: 11; 100],
- dyskomfort w okolicy jamy ustnej i gardła (P001+Okubo 2016): OR=25,66 [95%CI: 1,51; 436,46]  $p = 0,02$ , RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09]  $p = 0,0006$ , NNH<sub>12 mies.</sub>= 16 [95%CI: 11; 33],
- obrzęk gardła (P001+Okubo 2016): OR=2,89 [95%CI: 1,12; 7,51]  $p = 0,03$ , RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,10]  $p = 0,02$ , NNH<sub>12 mies.</sub>= 20 [95%CI: 10; 100],
- podrażnienie gardła (P001+Okubo 2016): OR= 2,90 [95%CI: 1,83; 4,59]  $p < 0,0001$ , RD=0,21 [95%CI: 0,13; 0,30]  $p < 0,0001$ , NNH<sub>12 mies.</sub>=4 [95%CI: 3; 7],
- podrażnienie gardła (P008): OR=3,81 [95%CI: 1,17; 12,41]  $p = 0,03$ , RD=0,14 [95%CI: 0,03; 0,25]  $p = 0,02$ , NNH<sub>28 dni</sub>=7 [95%CI: 4; 33].

oraz porównywalną częstość występowania: bólu w nadbrzuszu (P001+Okubo 2016), glossodynia (badanie P008), obrzęk jamy ustnej (badanie P008), nudności, świąd w okolicy jamy ustnej (badanie P008), parestezje w okolicy jamy ustnej (badanie P008), dyskomfort w okolicy jamy ustnej i gardła (badanie P008), dysfagia.

W badaniu P008 w odniesieniu do parametru bezwzględnego częstość występowania obrzęku warg była istotnie statystycznie większa w grupie Acarizax® w porównaniu do placebo. W przypadku parametru względnego nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania obrzęku warg w obu grupach (OR=16,76 [95%CI: 0,94;

300,49] p=ns, RD=0,11 [95%CI: 0,03; 0,19] p=0,008, NNH<sub>28 dni</sub>=9 [95%CI: 5; 33]. Również częstość występowania świądu języka w odniesieniu do parametru bezwzględnego była istotnie statystycznie większa w grupie Acarizax® w porównaniu do placebo, a w przypadku parametru bezwzględnego nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (OR=14,31 [95%CI: 0,79; 259,51] p=ns, RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,17] p=0,02, NNH<sub>28 dni</sub>=11 [95%CI: 5; 50].

## 14 Wnioski

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżyty nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami tj. preparatem Novo-Helisen Depot® (komparator główny) oraz leczeniem objawowym alergicznego nieżyty nosa (komparator dodatkowy).

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżyty nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego w porównaniu z preparatem Novo-Helisen Depot® oraz w porównaniu z leczeniem objawowym.

Do dnia 11 marca 2020 r. nie odnaleziono dedykowanych młodzieży w określonym wieku badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo. Nie odnaleziono również badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot®.

Zidentyfikowano badania P001 i Okubo 2016 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do placebo, w których włączono chorych w wieku 12-17 lat. Wyniki dla subpopulacji chorych przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz publikacji Matsuoka 2017.

Analizy przedstawione w ChPL Acarizax i Matsuoka 2017 wykazały istotną statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej w porównaniu do leczenia objawowego (placebo) w zakresie nasilenia objawów AR oraz nasilenia objawów alergicznego zapalenia spojówek. Dodatkowo wykazano mniejsze zużycie leków przeciwalergicznym.

W publikacji Matsuoka 2017 oraz badaniu P008 wykazano porównywalne częstości w zakresie częstości występowania umiarkowanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych czy poszczególnych zdarzeń niepożądanych, co potwierdza korzystny profil bezpieczeństwa SQ-HDM SLIT.

Biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego, należy uznać, że **preparat Novo-Helisen Depot® jest aktualnie stosowany i refundowany w Polsce, pomimo braku potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych wysokiej jakości.** Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot®, a także badań porównujących stosowanie preparatu Novo-Helisen Depot® w porównaniu z leczeniem objawowym umożliwiających porównanie pośrednie **wnioskowanie o przewadze immunoterapii podjęzykowej nad obecnie stosowaną immunoterapią podskórną jest ograniczone.**

Jedyne źródło informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Novo-Helisen Depot® do SCIT stanowią badania charakteryzujące się niską jakością raportowania

wyników. Dodatkowo, rozbieżności w definiowaniu punktów końcowych wykluczają analizę ilościową z wykorzystaniem narzędzi statystycznych. Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wykazanie przewagi jednej technologii nad drugą. **Mając na uwadze miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu alergicznego nieżytku nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego. Immunoterapia podjęzykowa w postaci tabletek (w tym produktem leczniczym Acarizax®) charakteryzuje się jednak korzystnym profilem bezpieczeństwa, dzięki czemu możliwe jest leczenie w domu oraz ograniczenie liczby wizyt u specjalisty istotnych w immunoterapii podskórnej. Należy również podkreślić, że dla SCIT wiedza o skuteczności leczenia nie została w pełni potwierdzona wiarygodnymi badaniami klinicznymi.**

## 15 Aneks

### 15.1 Analiza bezpieczeństwa: Acarizax® vs leczenie objawowe

#### 15.1.1 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Tab. 37. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo oraz w badaniu P008: Acarizax® vs placebo. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Zdarzenie	Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p-value	RD [95%CI]	p-value	NNH [95%CI]
Świąd ucha	P001+Okubo 2016	201/194	6,11 [3,08; 12,11]	p<0,0001	0,21 [0,14; 0,28]	p<0,0001	4 [3; 7]
Ból w nadbrzuszu	P001+Okubo 2016	201/194	1,37 [0,65; 2,88]	p=ns	0,02 [-0,03; 0,08]	p=ns	na
Glossodynia (palący ból języka)	P001+Okubo 2016	201/194	5,84 [1,97; 17,27]	p=0,001	0,09 [0,04; 0,14]	p=0,0003	11 [7; 25]
	P008	65/65	7,34 [0,37; 144,92]	p=ns	0,05 [-0,01; 0,10]	p=ns	na
Obrzęk warg	P001+Okubo 2016	201/194	21,33 [2,83; 160,53]	p=0,003	0,09 [0,05; 0,14]	p<0,0001	11 [7; 20]
	P008	65/65	16,79 [0,94; 300,49]	p=ns	0,11 [0,03; 0,19]	p=0,008	9 [5; 33]
Obrzęk jamy ustnej	P001+Okubo 2016	201/194	10,61 [2,44; 46,03]	p=0,002	0,09 [0,05; 0,13]	p<0,0001	11 [7; 20]
	P008	65/65	7,34 [0,37; 144,92]	p=ns	0,05 [-0,01; 0,10]	p=ns	na
Nudności	P001+Okubo 2016	201/194	2,15 [0,90; 5,10]	p=ns	0,04 [-0,004; 0,09]	p=ns	na
Świąd w okolicy jamy ustnej	P001+Okubo 2016	201/194	9,87 [5,44; 17,91]	p<0,0001	0,38 [0,30; 0,45]	p<0,0001	2 [2; 3]

Zdarzenie	Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p-value	RD [95%CI]	p-value	NNH [95%CI]
	P008	65/65	2,44 [0,80; 7,49]	p=ns	0,09 [-0,02; 0,20]	p=ns	na
Obrzęk podniebienia	P001+Okubo 2016	201/194	10,10 [1,28; 79,71]	p=0,03	0,04 [0,01; 0,08]	p=0,006	25 [12; 100]
Parestezje w okolicy jamy ustnej	P001+Okubo 2016	201/194	39,22 [2,35; 655,49]	p=0,01	0,09 [0,05; 0,13]	p<0,0001	11
	P008	65/65	5,33 [0,61; 46,98]	p=ns	0,06 [-0,01; 0,13]	p=ns	na
Obrzęk języka	P001+Okubo 2016	201/194	6,65 [1,93; 22,84]	p=0,003	0,08 [0,04; 0,12]	p=0,0004	12 [8; 25]
Owrzodzenie języka	P001+Okubo 2016	201/194	4,77 [1,35; 16,86]	p=0,02	0,05 [0,01; 0,09]	p=0,007	20 [11; 100]
Dyskomfort w okolicy jamy ustnej i gardła	P001+Okubo 2016	201/194	25,66 [1,51; 436,46]	p=0,02	0,06 [0,03; 0,09]	p=0,0006	16 [11; 33]
	P008	65/65	7,34 [0,37; 144,92]	p=ns	0,05 [-0,01; 0,10]	p=ns	na
Obrzęk gardła	P001+Okubo 2016	201/194	2,89 [1,12; 7,51]	p=0,03	0,05 [0,01; 0,10]	p=0,02	20 [10; 100]
Podrażnienie gardła	P001+Okubo 2016	201/194	2,90 [1,83; 4,59]	p<0,0001	0,21 [0,13; 0,30]	p<0,0001	4 [3; 7]
	P008	65/65	3,81 [1,17; 12,41]	p=0,03	0,14 [0,03; 0,25]	p=0,02	7 [4; 33]
Świąd języka	P008	65/65	14,31 [0,79; 259,51]	p=ns	0,09 [0,02; 0,17]	p=0,02	11 [5; 50]
Dysfagia	P008	65/65	7,34 [0,37; 144,92]	p=ns	0,05 [-0,01; 0,10]	p=ns	na



### 15.1.2 Czas trwania miejscowych zdarzeń niepożądanych

W badaniu P008, oceniano częstość występowania predefiniowanych miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu pierwszej dawki leku, jak również czas ich trwania. Do najczęściej występujących miejscowych zdarzeń niepożądanych należało podrażnienie gardła i świąd w okolicy jamy ustnej. Analizowane zdarzenia niepożądane w większości przypadków ustępowały po krótkim czasie. Czas trwania miejscowych zdarzeń niepożądanych wynosił od 1 do 43 minut. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 38. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu P008: Acarizax® vs placebo. Czas występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie	Interwencja	Liczba zdarzeń	Czas trwania w minutach, mediana (zakres)*
Świąd ucha	Acarizax® (N=65)	1	1 (0,5-0,5)
	Placebo (N=65)	0	-
Podrażnienie gardła	Acarizax® (N=65)	10	10 (3-30)
	Placebo (N=65)	2	24 (23-25)
Świąd języka	Acarizax® (N=65)	5	10 (2-49)
	Placebo (N=65)	0	-
Obrzęk języka	Acarizax® (N=65)	2	20 (20-20)
	Placebo (N=65)	0	-
Świąd w okolicy jamy ustnej	Acarizax® (N=65)	9	20 (0,5-36)
	Placebo (N=65)	3	5 (1-15)
Obrzęk gardła	Acarizax® (N=65)	3	26 (15-30)
	Placebo (N=65)	1	43 (43-43)
Obrzęk warg	Acarizax® (N=65)	2	42 (37-46)
	Placebo (N=65)	0	-

### 15.1.3 Czas występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych

W badaniu P008 oceniano również czas występowania predefiniowanych miejscowych zdarzeń niepożądanych. Większość miejscowych zdarzeń niepożądanych w grupie chorych leczonych produktem Acarizax® występowała w pierwszym dniu w tym: podrażnienie gardła, świąd w okolicy jamy ustnej, świąd języka, obrzęk języka, obrzęk gardła i świąd ucha. Mediana czasu występowania pozostałych miejscowych zdarzeń niepożądanych wahała się od 2 do 10 dni. Szczegółowe dane przedstawiono poniższej tabeli.

Tab. 39. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu P008: Acarizax® vs placebo. Czas występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie	Interwencja	Liczba zdarzeń	Początek występowania w dniach, mediana (zakres)
Obrzęk języka	Acarizax® (N=65)	3	1 (1-2)
	Placebo (N=65)	0	-
Obrzęk gardła	Acarizax® (N=65)	3	1 (1-1)
	Placebo (N=65)	1	1 (1-1)
Świąd w okolicy jamy ustnej	Acarizax® (N=65)	11	1 (1-8)
	Placebo (N=65)	5	1 (1-29)
Podrażnienie gardła	Acarizax® (N=65)	13	1 (1-10)
	Placebo (N=65)	4	2 (1-4)
Świąd języka	Acarizax® (N=65)	6	1 (1-2)
	Placebo (N=65)	0	-
Świąd ucha	Acarizax® (N=65)	1	1 (1-1)
	Placebo (N=65)	1	3 (3-3)
Obrzęk warg	Acarizax® (N=65)	9	4 (1-25)
	Placebo (N=65)	0	-
Obrzęk jamy ustnej	Acarizax® (N=65)	3	5 (5-13)
	Placebo (N=65)	0	-
Obrzęk podniebienia	Acarizax® (N=65)	1	10 (10-10)
	Placebo (N=65)	0	-

## 15.2 Strategie wyszukiwania badań - efektywność praktyczna

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie produktu leczniczego Acarizax® w analizowanej populacji chorych. Elektroniczne bazy danych przeszukiwano z datą odcięcia 11 marca 2020 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby ██████████. W procesie wyszukiwania badań klinicznych badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 40, Tab. 41, Tab. 42, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier) i *The Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Tab. 40. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących efektywności praktycznej produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 11.03.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	rhinitis, allergic [MH]	21 108

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#2	rhinitis, allergic OR allergic rhinitis OR allergic rhinitides OR rhinitides, allergic	30 722
#3	#1 OR #2	30 722
#4	Pyroglyphidae [MH]	2 900
#5	Dermatophagoides pteronyssinus [MH]	3 445
#6	Dermatophagoides farinae [MH]	3 389
#7	antigens, dermatophagoides [MH]	3 121
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	4 977
#9	Pyroglyphidae	3 032
#10	Dermatophagoides pteronyssinus	5 199
#11	Dermatophagoides farinae	4 746
#12	antigens, dermatophagoides OR antigens, dermatophagoides	5 369
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	7 119
#14	#8 OR #13	7 119
#15	mite [TW] OR dust [TW]	54 057
#16	allergy [TW] OR hypersensitivity [TW]	199 444
#17	#15 AND #16	7 209
#18	#14 OR #17	12 012
#19	#3 AND #18	2 572
#20	Acarizax OR sq-hdm OR sq hdm OR SLIT OR sublingual	28 923
#21	#19 AND #20	305
#22	real world [tw]	38 222
#23	practic* [tw]	1 386 390
#24	effectiveness [tw]	441 190
#25	retrospective [tw]	963 230
#26	#22 OR #23 OR #24 OR #25	2 658 930
#27	#21 AND #26	87

Tab. 41. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących efektywności praktycznej produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 11.03.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'allergic rhinitis'/exp OR 'allergic rhinitis'	51 179
#2	'allergic rhinitides' OR 'rhinitis allergic'	468
#3	#1 OR #2	51 219
#4	'pyroglyphidae'/exp	11 705
#5	'dermatophagoides pteronyssinus'/exp	5 171
#6	'dermatophagoides farinae'/exp	2 460
#7	'dermatophagoides pteronyssinus antigen p 1'/exp	35
#8	'dermatophagoides farinae antigen f 1'/exp	20
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	11 725
#10	pyroglyphidae	559

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#11	'dermatophagoides pteronyssinus'	6 253
#12	'dermatophagoides farinae'	3 211
#13	'antigens, dermatophagoides' OR 'dermatophagoides antigens'	25
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	8 029
#15	#9 OR #14	12 995
#16	mite OR dust	79 374
#17	allergy OR hypersensitivity	510 175
#18	#16 AND #17	19 057
#19	#15 OR #18	24 323
#20	#3 AND #19	5 847
#21	'acarizax'/exp	411
#22	acarizax OR sublingual OR sqhdm OR 'sq hdm' OR 'sq-hdm'	25 060
#23	#21 OR #22	25 344
#24	#20 AND #23	933
#25	'retrospective study'/de	888 435
#26	real AND world	92 861
#27	effectiveness	822 838
#28	practical	295 289
#29	#25 OR #26 OR #27 OR #28	2 009 309
#30	#24 AND #29	210
#31	#24 AND #29 AND [embase]/lim	199

Tab. 42. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących efektywności praktycznej produktu leczniczego Acarizax w systemie bazy *The Cochrane Library*, dane na dzień 11.03.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees	3 016
#2	rhinitides, allergic OR rhinitis, allergic	7 835
#3	#1 OR #2	7 835
#4	MeSH descriptor: [Pyroglyphidae] explode all trees	237
#5	MeSH descriptor: [Dermatophagoides pteronyssinus] explode all trees	65
#6	MeSH descriptor: [Dermatophagoides farinae] explode all trees	39
#7	MeSH descriptor: [Antigens, Dermatophagoides] explode all trees	268
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	404
#9	Pyroglyphidae	173
#10	Dermatophagoides pteronyssinus	505
#11	Dermatophagoides farinae	220
#12	antigens, dermatophagoides	302
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	793
#14	#9 OR #13	793
#15	mite OR dust	2 480

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#16	allergy OR hypersensitivity	28 311
#17	#15 AND #16	1 456
#18	#14 OR #17	1 804
#19	#3 AND #18	714
#20	sublingual OR Acarizax OR sq-hdm OR sq hdm OR SLIT	6 157
#21	#19 AND #20	276
#22	retrospective study	24 099
#23	real AND world	6 747
#24	practical	11 115
#25	effectiveness	149 822
#26	#22 OR #23 OR #24 OR #25	181 736
<b>#27</b>	<b>#21 AND #26</b>	<b>36</b>
#28	#21 in Cochrane Reviews	3
#29	#21 in Cochrane Protocols	2
#30	#21 in Clinical Trials	30
#31	#21 in Special Collections	1

## 15.3 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 43. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja		Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby		Tak/Nie	1 lub 0	
	Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu		Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)				

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials, 1996;17:1-12.

## 15.4 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,

- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
  - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu.



## 15.5 Spis badań włączonych

Tab. 44. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
<b>Badania pierwotne - publikacje pełnotekstowe</b>		
1	Badanie P001 (Nolte 2016)	Nolte H., Bernstein D. I., Nelson H. S., Kleine Tebbe J., Sussman G. L., 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, <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2016, 138(6), 1631-1638.
2	Okubo 2016	Okubo K., Masuyama K., Imai T., Okamiya K., Stage B. S., Seitzberg D., Konno A. K., Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis, <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2017, 139, 6, 1840-1484.e10.
3	Matsuoka 2017	Matsuoka T., Bernstein D. I., Mauyama K., Nolte H., Okaziya K., Seitzberg D., Nelson H. S., Pooled efficacy and safety data for house dust mite sublingual immunotherapy tablets in adolescents, <i>Pediatric Allergy and Immunology</i> , 2017, 28, 661-667.
4	Badanie P008 (Maloney 2016)	Maloney J., Prenner B. M., Bernstein D. I., 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, <i>Annals of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> , 2016, 116, 59-65.
<b>Badania pierwotne - abstrakty</b>		
1	Bente 2018	Bente R., Matsukoa T., Bernstein D. I., Mauyama K., Nolte H., Okamiya K., Villesen H., Nelson H. S., Clinical relevance of the SQ HDM SLIT-tablet in adolescents with moderate-to-severe house dust mite allergic rhinitis, <i>Clinical and Translational Allergy</i> , 2018, 8 (Suppl 2): D21.
2	Lund 2017	Lund K., Okamiya K., Masuyama K., Bente R., The SQ HDM Slit-Tablet Reduces Symptoms of House Dust Mite Allergic Rhinitis in Adolescents; A Subgroup Analysis of Results from a Dbpc Phase III Trial (to-203-3-2), <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2017, 139, 2, AB61.
3	Nolte 2016	Nolte H., Bernstein D. I., Kleine-Tebbe J. R., Sussman G. L., Seitzberg D., Rehm D., Kaur A., Li Z., Li S., Nelson H. S., Efficacy and Safety of the SQ-House Dust Mite Sublingual Immunotherapy Tablet in North American Children and Adults: Findings from a Large Randomized, Placbo-Controlled Clinical Trial, <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2016, 137, 2, Supplement, AB409.
4	Nolte 2016b	Nolte H., Bernstein DI, Kleine-Tebbe J, Sussman GL, Seitzberg D, Rehm D, et al., Effect of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet on rhinitis and asthma symptoms in North American adolescents and adults: A randomized, placebo-controlled trial. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2016;71:59.
5	Prenner 2017	Prenner B., Dahlgren S., Nolte H., Rehm D., Corren J., Clinical Relevance of this SQ HDM SLIT-tablet in moderate-to-severe house dust mite allergic rhinitis, <i>Annals of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> , 2017, 119, S90-S91.
6	Villessen 2017	Villesen H. H. , Nelson H. S., Bernstein D. I., Nolte H., Seitzberg D., Stage B. S., Okamiya K., Masuyama K., Matsuoka T., A house dust mite SLIT-tablet reduces symptoms of house dust mite allergic rhinitis in adolescents - pooled subgroup analysis of results from two DBPC trials, <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2017, 72, 276-277.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
<b>Badania włączone do porównania pośredniego</b>		
-	-	-
<b>Opracowania wtórne, raporty HTA</b>		
-	-	-

## 15.6 Spis badań wykluczonych

Tab. 45. Spis badań wykluczonych z badań.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
<b>Badania pierwotne - efektywność kliniczna</b>		
1	de Bot C., Moed H., Berger M. Y., Roder E., de Groot H., de Jongste J. C., van Wijk R. G., van der Wouden J. C., Randomized double-blind placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy in children with house dust mite allergy in primary care: study design and recruitment, <i>BMC Family Practice</i> , 2008, 9:59.	Niewłaściwa interwencja (inny produkt leczniczy)
2	de Bot C., Moed H., Berger M. Y., Roder E., Hop W. C. J., de Groot H., de Jongste J. C., van Wijk R. G., Bindels P. J. E., van der Wouden J. C., Sublingual immunotherapy not effective in house dust mite-allergic children in primary care, <i>Pediatric Allergy and Immunology</i> , 2012, 23(2), 150-158.	Niewłaściwa interwencja (inny produkt leczniczy)
3	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 SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized double-blind, placebo-controlled phase III trial, <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2016, 137 (2), 444-451.	Niewłaściwa populacja (chorzy powyżej 18 lat)
4	Eifan A. O., Akkoc T., Yildiz A., Keles S., Ozdemir C., Bahceciler N. N., Barlan I. B., Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial, <i>Clinical &amp; Experimental Allergy</i> , 2010, 40, 922-932.	Niewłaściwa interwencja (inny produkt leczniczy)
5	El-Maksoud A. A., Abu El-EWnin M. A., Belal F., Elmazny W. N., Moghannem S. A. M., Clinical outcome of allergen specific subcutaneous immunotherapy vaccines in respiratory allergic diseases: 2 -year study at Mansoura university, Egypt, <i>Current Trends in Immunology</i> , 2017, 18, 43-55.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.
6	Ferreira B., Santos S., Santos P., Carols P., Barbosa P., Carlos P., Efficacy and safety of specific immunotherapy with a modified mite extract, <i>Allergologia et immunopathologia</i> , 2015, 33(2), 80-85.	Niewłaściwa interwencja (inny produkt leczniczy)
7	Fujisawa T., Shimoda T., Masuyama K., Okubo K., Honda K., Okano M., Katsunuma T., Urisu A., Kondo Y., Odajima H., Kurihara K., Nagata M., Taniguchi M., TANIUCHI s., Doi S., Matsumoto T., Hashimoto S., Tanaka A., Natsui K., Abe N., Ozaki H., Long-term safety of subcutaneous immunotherapy with TO-204 in Japanese patients with house dust mite-induced allergic rhinitis and allergic bronchial asthma: Multicenter, open label clinical trial, <i>Allergology International</i> , 2018, 67, 347-356.	Niewłaściwa interwencja (inny produkt leczniczy)
8	Guo Y., Li Y., Wang D., Liu Q., Liu Z., Hu L., A randomized, double-blind, placebo controlled trial of sublingual immunotherapy with house-dust mite extract for allergic rhinitis, <i>American Journal of</i>	Niewłaściwa interwencja (inny produkt leczniczy)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Rhinology & Allergy, 2017, 31, 4, e42-e47	
9	Hirsch T., Sahn M., Leupold W., DoubleOblind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (D. pt.) in children, Pediatric Allergy and Immunology, 1997, 8, 21-27.	Niewłaściwa interwencja (inny produkt leczniczy)
10	Mungan D., Misirligil Z., Gurbuz L., Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patiensts with rhinitis and asthma - a placebo controlled study, Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 1999, 82, 485-490.	Niewłaściwa interwencja (inny produkt leczniczy)
11	Song Y., Song J., Wang T., Xie J., Wang M., Tan G., Long-term efficacy of standardised specific subcutaneous immunotherapy in children with persistent allergic rhinitis due to multiple allergens including house dust mite, The Journal of Laryngology & Otology, 2018, 132 (3), 230-235.	Niewłaściwa interwencja (inny produkt leczniczy)
12	Tahamiler R., Saritzali G., Canakcioglu S., Long-Term Efficacy of Sublingual Immunotherapy in Patients With Perennial Rhinitis, The Lryngoscope, 2017, 117(6), 965-969.	Niewłaściwa interwencja (inny produkt leczniczy)
13	Tahamiler R., Saritzali G., Canakcioglu S., Ozcora E., Dirican A., Comparison of the Long-Term Efficacy of Subcutaneous and Sublingual Immunotherapies in Perennial Rhinitis, ORL Journal for oto-rhino-laryngology and its related specialities, 2008, 70(3), 144-150.	Niewłaściwa interwencja (inny produkt leczniczy)
14	Tseng SH., Fu LS., Nong BR., Weng JD., Shyur SD., Changes in Serum Specific IgG4 and IgG4/IgE Ratio in Mite-Sensitized Taiwanese Children with Allergic Rhinitis Receiving Short-Trem Sublingual-Swallow Immunotherapy: A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial, Asuan Pacific Journal of Allergy and Immunology, 2008, 26, 105-112.	Niewłaściwa interwencja (inny produkt leczniczy)
15	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 Controlled Trial, The Laryngoscope, 123(6), 13334-1340.	Niewłaściwa interwencja (inny produkt leczniczy)
16	Yonekura S., Okamoto Y., Sakurai D., Horiguchi S., Hanazawa T., Nakano A., Kudou F., Nakamaru Y., Honda K., Hoshioka A., Shimojo N., Kohno Y., Sublingual Immunotherapy with House Dust Extract for House Dust-Mite Allergic Rhinitis in Children, Allergology Internatiola, 2010, 59, 381-388.	Niewłaściwa interwencja (inny produkt leczniczy)
17	Yukselen A., Kendirli S. G., Yilmaz M., Altintas D. U., Karakoc G. B., Effect of One-Year Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy on Clinical and Laboratory Parameters in Children with Rhinitis and Asthma: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Double Dummy Study, International Archieves of Allergy and Immunology, 2012, 157(3), 288-298.	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji)
18	Yukselen A., Kendirli S. G., Yilmaz M., Altintas D. U., Karakoc G. B., Two year follow-up of clinical and inflammation parameters in children monosensitized to mites undergoing subcutaneous and sublingual immunotherapy, Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology, 2013, 31, 233-241.	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji)
19	Xian M., Feng M., Dong Y., Wei N., Su Q., Li J., Changes in CD4+CD25+FoxP3+ Regulatory T Cells and Serum Cytokines in Sublingual and Subcutaneous Immunotherapy in Allergic Rhinitis with or without Asthma, International archieves of allergy an immunology, 2020, 181(1), 71-80.	Niewłaściwa interwencja (inny produkt leczniczy)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
20	Li J., Wu Y., Yang Y., Huang N., Li W., Zhang S., Jiang Q., Yang L., Zhu R., The efficacy and safety of two commercial house dust mite extracts for allergic rhinitis: a head-to-head study, International Journal of Allergy & Rhinology, 2019, 9(8), 876-882.	Niewłaściwa interwencja (tylko komparator)+niewłaściwa populacja (brak wyników w subpopulacji chorych w wieku 12-17 lat)
21	Nolte H., Maloney J., Nelson H. S., Bernstein D. I., Lu S., Li Z., Kaur A., Zieglmayer P., Zieglmayer R., Ing D., Lemell P, Horak F., Onset and dose-related efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in an environmental exposure chamber, The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2015, 135(6), 1494-1501.e6.	Niewłaściwa populacja (dorośli chorzy)
<b>Badania pierwotne - efektywność praktyczna</b>		
1	Ciprandi G., Natoli V., Puccinelli P., Incorvaia C., and Italian Cometa Study Group, Allergic rhinitis: the eligible candidate to mite immunotherapy in the real world, Allergy, Asthma and Clinical Immunology, 2017, 13:11.	Brak oceny efektów leczenia.
2	Trebuchon F., Lhéritier-Barrand M., David M., Demoly P., Characteristics and management of sublingual allergen immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma induced by house dust mite allergens, Clinical and Translational Allergy, 2014, 4:15.	Niewłaściwa interwencja (inny produkt leczniczy)
3	Unal D., Effects of Perennial Allergen Immunotherapy in Allergic Rhinitis in Patients with/without Asthma: A-Randomized Controlled Real-Life Study, International Archives of Allergy and Immunology, 2020, 181(2), 141-148.	Niewłaściwa populacja (dorośli chorzy)
4	Chan A., Luk W. P., Fung L. H., Lee T. H., The effectiveness of sublingual immunotherapy for house dust mite-induced allergic rhinitis and its co-morbid conditions, Immunotherapy, 2019, 11(16), 1387-1397.	Niewłaściwa interwencja (inny produkt leczniczy)
5	Kim J. Y., Han D. H., Won TB., Kim H. J. Lee C. H., Rhee CS., Kim DY., Immunologic Modification in Mono- and Poly-sensitized Patients After Sublingual Immunotherapy, Laryngoscope, 2019, 129, 5, E170-E177.	Niewłaściwa interwencja (inny produkt leczniczy)
<b>Opracowania wtórne</b>		
1	<b>Blanco 2018</b> Blanco C., Bazire R., Argiz L., Hernandez-Pena J., Sublingual allergen immunotherapy for respiratory allergy: a systematic review, Drugs in Context, 2018, 7: 212552.	Brak cech przeglądu systematycznego.
2	Chelladurai Y., Suarez-Cuervo C., Erekosima N., Kim J. M., Ramanathan M., Segel J. B., Lin S. Y., Effectiveness of Subcutaneous Versus Sublingual Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and Asthma: A Systematic Review, The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2013, 1, 4, 361-369.	Przegląd nie uwzględnia badań pierwotnych włączonych do analizy.
3	Dhami S., Nurmatov U., Arasi S., Khan T., Asaria M., Zaman H., Agarwal A., Netuveli G., Roberts G., Pfaar O., Muraro A., Ansotegui I. J., Calderon M., Cingi C., Durham S., Gerth van Wijk R., Halcken S., Hamelmann E., Helling P., Jacobsen L., Knol E., Larenas-Linnemann D., Lin S., Maggina P., Mosges R., Oude Elberink H., Pajno G., Pawankar R., Pastorello E., Penagos M., Pitsios C., Rotiroti G., Timmermans F., Tsilochristou O., Varga EM., Schmidt-Weber C., Wilkinson J., Williams A., Worm M., Zhang L., Sheikh A.,	Przegląd nie uwzględnia badań pierwotnych włączonych do analizy.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis, <i>Allergy</i> , 2017, 72(11), 1597-1631.	
4	Di Lorenzo G., Leto-Barone M. S., La Piana S., Plaia A., Di Bona D., The effect of allergen immunotherapy in the onset of new sensitizations: a meta-analysis, <i>International Forum of Allergy &amp; Rhinology</i> , 2017, 7, 7, 660-669.	Przegląd nie uwzględnia badań pierwotnych włączonych do analizy.
5	Feng B., Wu J., Chen B., Xiang H., Chen R., Li B., Chen S., Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in pediatric patients: A meta-analysis of randomized controlled trials, <i>American Journal of Rhinology &amp; Allergy</i> , 2017, 31, 27-35.	Przegląd nie uwzględnia badań pierwotnych włączonych do analizy.
6	Hoeks S. B., de Groot H., Hoekstra M. O., Sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinoconjunctivitis: not enough evidence because of poor quality of studies; a systematic review of literature, <i>Nederlands tijdschrift voor geneeskunde</i> , 2018, 152(5), 261-268.	Publikacja w języku holenderskim, brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.
7	Larenas-Linnemann D., Sublingual immunotherapy in children: complete and updated review supporting evidence of effect, <i>Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology</i> , 2009, 9, 168-176.	Brak cech przeglądu systematycznego, przegląd nie uwzględnia badań pierwotnych włączonych do analizy.
8	Larenas-Linnemann D., Blaiss M., Van Bever H. P., Compalati E., Baena-Cagnani C. E., Pediatric sublingual immunotherapy efficacy: evidence analysis, 2009-2012, <i>Annals of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> , 2013, 110, 402-415.	Przegląd nie uwzględnia badań pierwotnych włączonych do analizy.
9	Lee M., Lee B. W., Vichyanond P., Wang JY., Van Bever H., Sublingual immunotherapy for house dust mite allergy in Southeast Asian children, <i>Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology</i> , 2013, 31, 190-197.	Przegląd nie uwzględnia badań pierwotnych włączonych do analizy.
10	Penagos M., Compalati E., Tarantini F., Baena-Cagnani R., Huerta J., Passalacqua G., Canonica G. W., Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials, <i>Annals of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> , 2006, 97, 141-148.	Przegląd nie uwzględnia badań pierwotnych włączonych do analizy.
11	Radulovic S., Calderon M. A., Wilson D., Durham S., Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Review), <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2010, 12.	Przegląd nie uwzględnia badań pierwotnych włączonych do analizy.
12	Richards J. R., Stumpf J. L., House Dust Mite Sublingual Immunotherapy for Pediatric Patients With Allergic Asthma, <i>Annals of Pharmacotherapy</i> , 2018, 52(10), 1019-1030.	Przegląd nie uwzględnia badań pierwotnych włączonych do analizy.
13	Sopo S. M., Macchiaiolo M., Zorzi G., Tripodi S., Sublingual immunotherapy in asthma and rhinoconjunctivitis; systematic review of paediatric literature, <i>Archives of Diseases in Childhood</i> , 2004, 29, 620-624.	Przegląd nie uwzględnia badań pierwotnych włączonych do analizy.
14	Telia A. A., Telia A. Z., Machavariani K., Telia Z., Sublingual immunotherapy for allergic asthma and rhinitis, <i>Georgian Medical News</i> , 2018, 276, 3, 123-130.	Przegląd nie uwzględnia badań pierwotnych włączonych do analizy.
15	Wilson D. Torres-Lima, M., Durham S., Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Review), <i>The Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2003, 2.	Przegląd nie uwzględnia badań pierwotnych włączonych do analizy.
16	Wilson D. R., Torres-Lima M., Durham S. R., Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-	Przegląd nie uwzględnia badań pierwotnych

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	analysis, <i>Allergy</i> , 2005, 60, 4-12.	włączonych do analizy.

## 15.7 Skale zastosowane w badaniach włączonych do analizy

### 15.7.1 Skala oceny nasilenia objawów (ang. *symptom score*) i skala oceny zużycia leków przeciwalergicznym (ang. *medication score*)

W badaniach P001 i Okubo 2016 do oceny nasilenia objawów alergicznego nieżyty nosa i/lub alergicznego zapalenia spojówek oraz zużycia leków przeciwalergicznym zastosowano skalę punktową, w której występowanie poszczególnych objawów lub przyjmowanie konkretnych leków przeciwalergicznym oceniane było osobno.

Skala oceny nasilenia objawów:

- 0 - brak objawów,
- 1 - łagodne objawy,
- 2 - umiarkowane objawy,
- 3 - objawy ciężkie.

Skala oceny zużycia leków w AR:

- doustne leki przeciwhistaminowe (max 1 tabletkę raz na dobę): 4 pkt za tabletkę,
- sterydy donosowe (max 2 inhalacje do nozdrza na dobę): 2 pkt za inhalację.

Skala oceny zużycia leków w zapaleniu spojówek:

- doustne leki przeciwhistaminowe (max 1 tabletkę raz na dobę): 4 pkt za tabletkę,
- leki przeciwhistaminowe do oczu (max 2 krople na oko na dobę): 1,5 pkt na kroplę;

W ocenie punktów końcowych uwzględniono nasilenie odpowiednich objawów i/lub zużycie konkretnych leków przeciwalergicznym (Tab. 46).

Tab. 46. Skala oceny nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa i/lub alergicznego zapalenia spojówek oraz zużycia leków przeciwalergicznych w badaniach P001 i Okubo 2016.

Symptom/Leki przeciwalergiczne	TCRS	Nasilenie objawów AR	Zużycie leków w AR	Nasilenie objawów zapalenia spojówek	Zużycie leków w zapaleniu spojówek	Nasilenie objawów zapalenia spojówek i zużycie leków łącznie
Katar	0-3	0-3				
Zatkany nos	0-3	0-3				
Kichanie	0-3	0-3				
Świąd nosa	0-3	0-3				
Czerwone oczy, świąd oczu				0-3		0-3
Łzawienie oczu				0-3		0-3
Doustne leki przeciwhistaminowe	0-4		0-4		0-2	0-2
Leki przeciwhistaminowe do oczu					0-6	0-6
Sterydy donosowe	0-8		0-8			
Łącznie	0-24	0-12	0-12	0-6	0-8	0-14

## 15.8 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 47. Krytyczna ocena badania P001.

P001					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	182 ośrodki w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie	chorzy z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego, z lub bez współistniejącego zapalenia spojówek, wymagającym leczenia przez ostatni rok (52 tygodnie)	wyciąg alergenowy 12 SQ-HDM, N= 740*, Placebo, N=741**.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TCRS (ang. Total Combined Rhinitis Score), łączna ocena objawów alergicznego nieżyty nosa oraz zużycia leków antyalergiczných,</li> <li>• nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa (DSS, ang. daily symptom score),</li> <li>• zużycie leków przeciwalergiczných w alergicznym nieżycie nosa (DMS, ang. daily medication score),</li> <li>• TCS (ang. Total Combined Score), łączna ocean objawów oraz zużycia leków antyalergiczných w alergicznym nieżyci nosa i zapaleniu spojówek (ang. rhinoconjunctivitis),</li> <li>• nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek ocenione w skali VAS,</li> <li>• nasilenie objawów astmy (DSS dla astmy),</li> <li>• jakość życia zależna od zdrowia zgodnie z kwestionariuszem Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities for Subjects ≥ 12 years of age (RQLQ[S]12+),</li> <li>• parametry immunologiczne.</li> </ul>	AOTMIT: IIA, JADAD: 5
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek ≥ 12 lat,</li> <li>• historia AR z lub bez współtowarzyszącym zapaleniem spojówek trwającego ≥ 1 rok, który wymagał leczenia przez ostatni rok przed włączeniem do badania,</li> <li>• nie wykluczono chorych z prawidłowo kontrolowaną astmą (FEV1 ≥ 80% wartości należnej), stosujących ICS,</li> <li>• dodatni wynik testów skórnych w kierunku roztoczy <i>D. pteronyssinus</i> i/lub <i>D. farinae</i> (średnica bąbla ≥ 5 mm),</li> <li>• dodatni wynik testu dla swoistych przeciwciał IgE przeciwko <i>D. pteronyssinus</i> i/lub <i>D. farinae</i> (IgE ≥ 0,7 KUA/L),</li> <li>• uzyskanie wyniku ≥ 6 punktów/ dziennie w skali objawowej (DSS dla AR) lub ≥ 5 punktów dziennie z występowaniem</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• niestabilna lub ciężka astma oskrzelowa,</li> <li>• chorzy z nadwrażliwością na inne alergeny całoroczne, z ekspozycją ww. alergeny w fazie run-in oraz okresie oceny skuteczności,</li> <li>• okresowy alergiczny nieżyt nosa z/bez zapalenia spojówek z narażeniem na alergen mogący zachodzić na okres run-in lub okres oceny skuteczności,</li> <li>• inne schorzenia jamy nosowej mogące potencjalnie wpływać na ocenę skuteczności/bezpieczeństwa,</li> <li>• chorzy z astmą otrzymujący wysokie dawki ICS w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>• chorzy z astmą, u których wystąpiło pogorszenie wymagające natychmiastowej pomocy, hospitalizacji lub leczenia kortykosteroidami w okresie 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania i okresu run-in,</li> <li>• historia anafilaksji z objawami krążeniowo-oddechowymi o nieznaney przyczynie, przy odczulaniu za pomocą AIT (alergeny wziewne).</li> </ul>		



<b>P001</b>	
jednego z ciężkich objawów AR przez co najmniej 5 kolejnych dni w okresie 7 dni poprzedzających randomizację (wymagany okres wash-out przed ustaleniem nasilenia objawów).	
Komentarz:	
-	

\*do analizy bezpieczeństwa włączono 743 chorych,

\*\* do analizy bezpieczeństwa włączono 738 chorych

**Tab. 48. Krytyczna ocena badania Okubo 2016.**

Okubo 2016					
Metoda badania	Liczba lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	90 ośrodków	chorzy z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego (52 tygodnie)	SLIT, 10 000 JAU (N=313), SLIT, 20 000 JAU (N=314), Placebo (N=319).	<ul style="list-style-type: none"> <li>TCRS (ang. Total Combined Rhinitis Score), łączna ocena objawów alergicznego nieżyty nosa oraz zużycia leków antyalergiczných,</li> <li>jakość życia według kwestionariusza JRQLQ (The Japanese Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire): nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa, zużycie leków przeciwalergiczných w AR, nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek i zużycie leków przeciwalergiczných łącznie, nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek i zużycie leków przeciwalergiczných w alergicznym zapaleniu spojówek,</li> <li>dni wolne od objawów,</li> <li>dni z ciężkimi objawami choroby.</li> </ul>	AOTMI: IIA, JADAD: 4
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek - od 12 do 64 lat,</li> <li>umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa wywołany przez roztocza kurzu domowego trwającym minimum rok przed badaniem oraz z utrzymującymi się objawami AR pomimo stosowania leczenia objawowego,</li> <li>objawy umiarkowanego do ciężkiego AR wywołanego przez roztocza kurzu domowego definiowany poprzez uzyskanie wyniku <math>\geq 7</math> punktów/dziennie przez minimum 7 dni w 14 dniowym okresie run-in bez stosowania leczenia objawowego,</li> <li>pozytywny wynik testu próby donosowej zdefiniowany jako pozytywny wynik dla minimum 2 z 3 objawów (kichanie/świąd nosa, wodnista wydzielina, obrzęk błony śluzowej nosa),</li> <li>obecność przynajmniej jednej z domen JRQLQ wywołanych przez</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy, u których wykryto uczulenie na inny alergen w oparciu o poziom IgE powyżej 50 kU/L lub większy przeciwko jednemu z następujących alergenów: cedr, cyprys, olcha, kupkówka, ambrozja, byłica, japoński chmiel, karaluchy, gatunki <i>Candida</i>, gatunki <i>Aspergillus</i>, gatunki <i>Alternaria</i>, sierść kota lub psa,</li> <li>chorzy z klinicznie istotnym objawowym AR wywołanym przez alergeny wspomniane wyżej, nawet jeśli poziom IgE wahał się od 0,7 do 50 kU/L, z wyjątkiem sezonowych alergenów wiosennych (cedru, cyprysu i olchy),</li> <li>chorzy z astmą, włączając stosowanie w ciągu ostatnich 2 lat leków na astmę i/lub wystąpienie zaostrzeń astmy</li> </ul>		

Okubo 2016	
<p>AR-HDM pierwszego dnia fazy run-in: zmniejszona wydajność w pracy/domu, zaburzenia zdolności czytania książki lub gazety, ograniczenie zajęć na świeżym powietrzu (np. sport, piknik), ograniczenie możliwości wyjścia, zaburzenia snu, ograniczony kontakt z przyjaciółmi lub innymi osobami przez telefon lub rozmowę, ograniczone odwiedzanie przez przyjaciół i krewnych,</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• dodatni wynik testu dla swoistych przeciwciał IgE przeciwko <i>D. pteronyssinus</i> i/lub <i>D. farinae</i> (IgE<math>\geq</math>3,5 kU/L),</li><li>• brak stałego narażenia na kontakt z psem i/lub kotem (np. zwierzę domowe lub praca w sklepie zoologicznym) nawet jeśli chory nie ma objawów, poziom swoistych przeciwciał IgE w zakresie 0,7-50 kU/L w stosunku do sierści psa lub kota.</li></ul>	
Komentarz:	
-	

JAU - japońska jednostka alergologiczna (ang. *Japanese Allergy Unit*).

## 15.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 49. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	
	metodyki badań?	3.1	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2	Tak, populacja wnioskowana stanowi subpopulację chorych w badaniach.
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	1, 2.2, 4.2, 9	Porównanie opisowe z refundowaną technologią opcjonalną.
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	15.5	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3, 15.2	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2, 7	
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią	4.2.1	

	<b>Analiza kliniczna</b>	<b>Rozdział</b>	<b>Komentarz</b>
	opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1	
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	10	
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	5, 6	
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

## Spis rysunków

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla wyciągu alergenowego 12 SQ-HDM (diagram QUOROM/PRISMA). .....	31
Rys. 2. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach P001 i Okubo 2016 (odpowiednie subpopulacje) na podstawie publikacji Matsuoka 2017 (OR). .....	45
Rys. 3. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach P001 i Okubo 2016 (odpowiednie subpopulacje) na podstawie publikacji Matsuoka 2017 (RD). .....	45
Rys. 4. Analiza skuteczności w badaniu P001 i Okubo 2016 (subpopulacje chorych łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo na podstawie publikacji Matsuoka 2017. TCRS, średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i zużycie leków przeciwalergicznym łącznie (MD). ...	48
Rys. 5. Analiza skuteczności w badaniu P001 i Okubo 2016 (subpopulacje chorych łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo na podstawie publikacji Matsuoka 2017. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa (MD). .....	49
Rys. 6. Analiza skuteczności w badaniu P001 i Okubo 2016 (subpopulacje chorych łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo na podstawie publikacji Matsuoka 2017. Średnie zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa (MD). .....	50
Rys. 7. Analiza skuteczności w badaniu P001 i Okubo 2016 (subpopulacje chorych łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo na podstawie publikacji Matsuoka 2017. Średnie nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek (MD). .....	50
Rys. 8. Analiza skuteczności w badaniu P001 i Okubo 2016 (subpopulacje chorych łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo na podstawie publikacji Matsuoka 2017. Średnie zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym zapaleniu spojówek (MD). .....	51
Rys. 9. Zmiana logarytmu stosunku ilości przeciwciał IgG <sub>4</sub> w ostatnim tygodniu do wartości początkowej w zależności od czasu trwania leczenia (4, 20 i 52 tygodnie) (Matsuoka 2017). 52	
Rys. 10. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Zdarzenia niepożądane (OR). .....	55
Rys. 11. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Zdarzenia niepożądane (RD). .....	55
Rys. 12. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na intensywność (OR). .....	56
Rys. 13. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na intensywność (RD). .....	56
Rys. 14. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR). ...	57
Rys. 15. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD). ...	57
Rys. 16. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P008: Acarizax® vs placebo Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR). .....	58
Rys. 17. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P008: Acarizax® vs placebo Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD). .....	58

- Rys. 18. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w podziale ze względu na intensywność (OR). ..... 59
- Rys. 19. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w podziale ze względu na intensywność (RD). ..... 60
- Rys. 20. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane (OR). ..... 60
- Rys. 21. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane (RD). ..... 61
- Rys. 22. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań oceniających efektywność praktyczną produktu leczniczego Acarizax (diagram QUOROM/PRISMA)..... 63

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	14
Tab. 2. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 11.03.2020 r. ....	22
Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 11.03.2020 r. ....	23
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> , dane na dzień 11.03.2020 r. ....	24
Tab. 5. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1. ....	35
Tab. 6. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2. ....	36
Tab. 7. Charakterystyka badania Matsuoka 2017, cz. 1. ....	38
Tab. 8. Charakterystyka badania Matsuoka 2017, cz. 2. ....	38
Tab. 9. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT). ....	40
Tab. 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011). ....	40
Tab. 11. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych. ....	41
Tab. 12. Charakterystyka chorych w publikacji Matsuoka 2017 (badanie P001 i Okubo 2016). ....	43
Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy. ....	44
Tab. 14. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach P001 i Okubo 2016 w populacji chorych w wieku od 12 do 17 lat na podstawie publikacji Matsuoka 2017. ....	45
Tab. 15. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrial.gov - data ostatniego przeszukiwania: 16.03.2020 r. ....	46
Tab. 16. Analiza skuteczności SQ-HDM SLIT w badaniach P001 i Okubo 2016 w subpopulacji chorych w wieku 12-17 lat (ChPL Acaraizax). ....	47
Tab. 17. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniach P001 i Okubo 2016: SQ-HDM SLIT vs placebo w populacji chorych w wieku 12-17 lat w ciągu ostatnich 8 tygodni leczenia (Matsuoka 2017). ....	47
Tab. 18. Analiza skuteczności w badaniu P001 i Okubo 2016 (subpopulacje chorych łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo na podstawie publikacji Matsuoka 2017. TCRS, średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i zużycie leków przeciwalergicznych łącznie. ....	48
Tab. 19. Analiza skuteczności w badaniu P001 i Okubo 2016 (subpopulacje chorych łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo na podstawie publikacji Matsuoka 2017. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa. ....	49
Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu P001 i Okubo 2016 (subpopulacje chorych łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo na podstawie publikacji Matsuoka 2017. Średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa. ....	49

Tab. 21. Analiza skuteczności w badaniu P001 i Okubo 2016 (subpopulacje chorych łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo na podstawie publikacji Matsuoka 2017. Średnie nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek. ....	50
Tab. 22. Analiza skuteczności w badaniu P001 i Okubo 2016 (subpopulacje chorych łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo na podstawie publikacji Matsuoka 2017. Średnie zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym zapaleniu spojówek. ....	51
Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu P001 i Okubo 2016 (subpopulacje chorych łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo na podstawie publikacji Matsuoka 2017. Prawdopodobieństwo wystąpienia dnia z zaostrzeniami nieżyty nosa; prawdopodobieństwo wystąpienia dnia z łagodnymi objawami. ....	51
Tab. 24. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu P001 i Okubo 2016 (odpowiednie subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo (Matsuoka 2017). ....	53
Tab. 25. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu P008: Acarizax® vs placebo. ....	54
Tab. 26. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Zdarzenia niepożądane. ....	54
Tab. 27. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na intensywność. ....	55
Tab. 28. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo oraz w badaniu P008: Acarizax® vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ....	57
Tab. 29. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w podziale ze względu na intensywność. ....	58
Tab. 30. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane. ....	60
Tab. 31. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności przedstawionych w badaniu MERIT (Demoly 2016) oraz w publikacji Matsuoka 2017.....	72
Tab. 32. Charakterystyka badania Ullrich 2007.....	75
Tab. 33. Charakterystyka chorych włączonych do badania Ullrich 2007. ....	76
Tab. 34. Dane postmarketingowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu Novo-Helisen Depot®: zdarzenia niepożądane związane z iniekcją (Ullrich 2007). ....	76
Tab. 35. Porównanie bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® z immunoterapią podskórną (SCIT).....	78
Tab. 36. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących produkt leczniczy Acarizax®.....	80
Tab. 37. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P001 i Okubo 2016 (subpopulacje łącznie): SQ-HDM SLIT vs placebo oraz w badaniu P008: Acarizax® vs placebo. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ....	94
Tab. 38. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu P008: Acarizax® vs placebo. Czas występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych. ....	96
Tab. 39. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu P008: Acarizax® vs placebo. Czas występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych. ....	97
Tab. 40. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących efektywności praktycznej produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 11.03.2020 r. ...	97



Tab. 41. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących efektywności praktycznej produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 11.03.2020 r. ....	98
Tab. 42. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących efektywności praktycznej produktu leczniczego Acarizax w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> , dane na dzień 11.03.2020 r.	99
Tab. 43. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	101
Tab. 44. Spis badań włączonych do przeglądu.....	104
Tab. 45. Spis badań wykluczonych z badań. ....	105
Tab. 46. Skala oceny nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa i/lub alergicznego zapalenia spojówek oraz zużycia leków przeciwalergicznym w badaniach P001 i Okubo 2016.....	110
Tab. 47. Krytyczna ocena badania P001. ....	111
Tab. 48. Krytyczna ocena badania Okubo 2016. ....	112
Tab. 49. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).....	114

## Bibliografia

- AAO HNS 2015** Seidman M. D., Gurgel R. K., Lin S. Y., Schwartz S. R., Baroody F. M., Bonner J. R., Dawson D. E., Dykewicz M. S., Hackell J. M., Han J. K., Ishman S. L., Krouse H. J., Malekzadeh S., Mims J. W., Omole F. S., Reddy W. D., Wallace D. V., Walsh S. A., Warren B. E., Wilson M. N., Nnacheta L. C., *Clinical Practise Guidelines: Allergic Rhinitis, Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2015, 152 (IS), S1-S43.
- Amin 2006** Amin H. S., Liss G. M., Bernstein D. I., Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2006, 117, 1, 169-175.
- Analiza problemu decyzyjnego** [redacted] Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020.
- Analiza wpływu na budżet** [redacted] Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego. Analiza wpływu na budżet. Watszawa, 2020.
- Bauchau 2004** Bauchau V., Durham S. R., Prevalence and rate diagnosis of allergic rhinitis in Europe, *European Respiratory Journal*, 2004, 24, 758-764.
- Bant 2008** Bant A., Kruszewski J., Increased Sensitization Prevalence to Common Inhalant and Food Allergies in Young Adult Polish Males, *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 2008, 15, 21-27.
- Bernstein 2004** Bernstein D. I., Wanner M., Borish L., Liss G. M., The 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, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2004, 113, 6, 1129-1136.
- Bernstein 2010** Benstein D. I., Epstein T., Muphy-Berendts K., Liss G. M., Surveillance of systematic reactions to subcutaneous immunotherapy injections: year 1 outcomes of the ACAAI and AAAAI Collaborative Study, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2010, 104, 530-535.
- BSACI 2011** Walker S. M., Durham S. R., Till S. J., Roberts G., Corrigan C. J., Leech S. C., Krishna M. T., Rajakulasingham R. K., Williams A., Chantrell J., Dixon L., Frew A., Nasser S. M., BSACI Guidelines. Immunotherapy for allergic rhinitis, *Clinical & Experimental Allergy*, 2011, 41, 1177-1200.
- Calderon 2013** Calderon M. A., Casale T. B., Nelson H. S., Demoly P., An evidence-based analysis of house dust mite allergen immunotherapy: A call for more rigorous clinical studies, *The Journal of Allergy an Clinical Immunology*, 132, 6, 1322-1336.
- ChPL Acarizax** Acarizax®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33016> [dostęp: 18.03.2020 r.]
- Chyrek-Borowska 1995** Chyrek-Borowska S., Rogalewska A., Szymański W., Złotnik I., Michalska I., Skuteczność i tolerancja preparatów alergenowych Allergovit i Novo-Helisen Depot w immunoterapii chorób alergicznych, *Pneumologia i Alergologia*, 1995, 63, supl. 2, 32-41.
- DGAKI 2014** Pfaar O., Bachert C., Buef 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 M. V., Merk H., Rabe U., Saloga J., Schimd-Grendelmeier P., Schuster A., Schwerk N., Sitter H., Umpfenbach U., Wedi B., Wohrl S., Worm M., Kleine-Tebbe, Guideline on alergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases, *Allergo Journal International*, 2014, 23(8), 282-319.

- Durham 2012** Durham S. R., Emminger W., Kapp A., de Monchy J. G. R., Rak S., Scadding G. K., Wurtzen P. A., Andersen J. S., Tholstrup B., Riis B., Dahl R., SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: Conformation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial, *The Journal of Allergy and Clinical Immunotherapy*, 2012, 129, 3, 717-725.e5.
- Epstein 2011** Epstein T. G., Liss G. M., Murphy-Berendts K., Bernstein D. I., Immediate and delayed-onset systematic reactions after subcutaneous immunotherapy injections: ACAAI/AAAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy-year 2, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2011, 107, 426-431.
- Epstein 2014** Epstein T. G., Liss G. M., Murphy-Berendts K., Bernstein D. I., AAAAI/ACAAI Surveillance Study of Subcutaneous Immunotherapy, Years 2008-2010: An Update on Fatal and Nonfatal Systematic Allergic Reactions, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014, 2, 2, 161-167.e3.
- Frati 2014** Frati F., Dell'Albani I., Passalacqua G., Bonini S., Rossi O., Senna G., Incorvaia C. on behalf of The Adult SURF Study Group, A Survey of Clinical Features of Allergic Rhinitis in Adults, *Medical Science Monitor*, 2014, 20, 2151-2156.
- Frati 2014b** Frati F., Dell'Albani I., Incorvaia C., Why are direct comparisons of subcutaneous and sublingual immunotherapy so rare?, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014, 133, 3, 936.
- HAS 2019** HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 9 janvier 2019. ACARIZAX 12 SQ-HDM, lyophilisat oral. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16945\\_ACARIZAX\\_PIC\\_EIT\\_adolescent\\_Avis3\\_CT16945.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16945_ACARIZAX_PIC_EIT_adolescent_Avis3_CT16945.pdf) [dostęp 06.03.2020 r.]
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org).
- Jutel 2014** Jutel M., Bartkowiak-Emeryk M., Bręborowicz A., Cichocka-Jarosz E., Emeryk A., Gawlik R., Gonerko P., Rogala B., Nowak-Węgrzyn A., Samoliński B., inni członkowie Sekcji IT PTA, Podjęzykowa immunoterapia alergenowa - stanowisko Sekcji Immunoterapii Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2014, 30-37.
- Khan 2014** Khan D. A, Allergic rhinitis and asthma: Epidemiology and common pathophysiology, *Allergy and Asthma Proceedings*, 2014, 35, 357-361.
- Kuthan 2014** Kuthan R., *Epidemiologia, immunologia i leczenie alergicznego nieżyty nosa*, *Lek w Polsce*, 2014, 24, 07-08'14 (279), 6-13.
- Liebhart 2014** Liebhart J., Dobek R., Matolepszy J., Wojtyniak B., Pisiewicz K., Płusa T., Gładysz U., The Prevalence of Allergic Diseases in Poland - the Results of the PMSEAD Study in Relation to Gender Differences, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2014, 23, 5, 757-762.
- Lockey 1987** Lockey R. F., Benedict L. M., Turkeltaub P. C., Bukantz S. C., Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST), *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1987, 79, 4, 660-677.
- Morris 2012** Morris E., Marshall Jr G. D., Safety of allergen immunotherapy: a review of premedication and dose adjustment, *Immunotherapy*, 2012, 4(3), 315-322.
- NHCI 2017** Zorginstituut Nederland. Acarizax®. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/07/24/gvs-advies-acarizax-bij-allergische-rhinitis-door-huisstofmijt> [dostęp: 06.03.2020 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.

- <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> [dostęp 06.03.2020 r.]
- Reid 1993** Reid M. J., Lockey R. F., Turkeltaub P. C., Platts-Mills T. A. E., Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1993, 92, 1, part 1, 6-15.
- Rutkowski 2008** Rutkowski R., Koszyła-Hojna B., Rutkowska J., Alergiczny nieżyt nosa-problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku, *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 2008, 76, 348-352.
- Samoliński 2009** Samoliński B., Sybilski A. J., Raciborski F., Tomaszewska A., Samel-Kowalik P., Walkiewicz A., Lusawa A., Borowicz J., Gutowska-Ślesik J., Trzpił L., Marszałkowska J., Jakubik N., Krzych E., Komorowski J., Lipiec A., Gotlib T., Samolińska-Zawisza U., Hałat Z., Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study, *Otolaryngologia Polska*, 2009, 63, 4, 324-330.
- Samoliński 2014** Samoliński B., Raciborski F., Lipiec A., Tomaszewska A., Krzych-Falta E., Samel-Kowalik P., Walkiewicz A., Lusawa A., Borowicz J., Komorowski J., Samolińska-Zawisza U., Sybilski A. J., Piekarska B., Nowicka A., *Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP)*, *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2014, 10-18.
- Szczeklik 2016** *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
- Ullrich 2007** Ullrich D., Thum-Oltmer S., Mussler S., Jaeschke B., Succsesfull specific subcutaneous immunotherapy (SCIT) with nonmodified semi-depot pollen and mite preparation, *Allergo Journal*, 2007, 16, 193-198.  
z Ullrich D., Thum-Oltmer S., Mussler S., Jaeschke B., Efektywna immunoterapia swoista (SCIT) niemodyfikowanymi preparatami semi-depot pyłków i roztoczy: wyniki postmarketingowego badania bezpieczeństwa, *Alergologia współczesna*, 2007, 2 (20), 18-22.
- Valero 2011** Valero A., Justicia J. L., Anton E., Dordal T., Fernandez-Parra B., Lluch M., Montoro J., Navarro A. M., Epidemiology of allergic rhinitis caused by grass pollen or house-dust mites in Spain, *American Journal of Rhinology and Allergy*, 2011, 25, e123-e128.
- WAO 2009** Canonica G. W., Bousquet J., Castle T., Lockey R. F., Baena-Cagnani C. E., Pawankar R., Potter P. C., Sib-lingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009, *Allergy*, 2009, 64, Suppl. 91, 1-59.
- WAO 2014** Canonica G. W., Cox L., Pawankar R., Baena-Vagnani C. E., Blaiss M., Bonini S., Bousquet J., Calderon M., Compalati E., Durham S. R., van Wijk R. G., Larenas-Linnemann D., Nelson H., Passalacqua G., Pfaar O., Rosario N., Ryan D., Rosenwasser L., Schmid-Grendelmeier P., Senna G., Valovrita E., Bever H. V., Vichyanond P., Wahn U., Yusuf O., Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update, *World Allergy Organization Journal*, 2014, 7:6.
- Zieglamyer 2016** Zieglamyer P., Nolte H., Nelson H. S., Bernstein D. I., Kaur A., Jacobi H., Lemell P., Schmutz R., Zieglmayer R., Horak F., Long-term effects of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in environmental exposure chamber trial, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2016, 117, 690-696.