

**Oralair[®] w leczeniu alergicznego nieżytu
nosa wywołanego przez pyłki traw
– analiza efektywności klinicznej**

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, 2015



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	6
Indeks skrótów	7
1. Streszczenie	8
2. Metodyka	14
2.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	14
2.2. Pytanie kliniczne.....	15
2.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	15
2.4. Metody identyfikacji badań.....	17
2.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	17
2.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	18
2.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	19
2.4.4. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	19
2.5. Ocena jakości danych	20
2.5.1. Wiarygodność wewnętrzna	20
2.5.2. Wiarygodność zewnętrzna	21
2.6. Analiza ilościowa	21
2.6.1. Parametry efektywności klinicznej.....	21
2.6.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	21
2.6.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	22
2.7. Metaanaliza statystyczna	22
2.7.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy.....	22
2.7.2. Analiza heterogeniczności	23
2.7.3. Wybór modelu oceny efektu	23
2.7.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich.....	23
2.8. Porównanie pośrednie	24
3. Opublikowane przeglądy systematyczne	25
4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	26
5. Analiza porównawcza efektywności klinicznej Oralair® 300 IR z placebo w populacji dzieci z sezonowym alergicznym nieżytem nosa i (lub) bez zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłki traw	27
5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	27
5.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	28
5.3. Charakterystyka interwencji	29
5.4. Skuteczność kliniczna	30
5.4.1. Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS)	31
5.4.2. Współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS).....	32
5.4.3. Odsetek dni walnych od objawów	32
5.4.4. Odsetek dni z użyciem leku objawowego.....	32
5.5. Bezpieczeństwo	33
5.5.1. Przerwanie leczenia	33
5.5.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	33
5.5.3. Zdarzenia niepożądane ogółem	34

5.5.1. Paszczególne zdarzenia niepożądane (TEAE).....	34
6. Analiza porównawcza efektywności klinicznej Oralair® 300 IR z placebo w populacji dorosłych.....	36
6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji.....	36
6.2. Heterogeniczność metodologiczna.....	38
6.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	40
6.4. Charakterystyka interwencji.....	42
6.5. Heterogeniczność kliniczna.....	43
6.6. Skuteczność kliniczna.....	45
6.6.1. Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS).....	50
6.6.2. Zużycie leków objawowych stasowanych doraźnie (RMS).....	51
6.6.3. Średnia nasilenia objawów i zużycia leków (CS).....	53
6.6.4. Średnia nasilenia objawów skarygowana zużyciem leków (AAdSS).....	54
6.6.5. Odsetek dni z użyciem leku objawowego.....	55
6.6.6. Odsetek dni walnych ad objawów.....	55
6.6.7. Odsetek dni walnych ad objawów i bez użycia leku objawowego.....	56
6.6.8. Jakość życia.....	56
6.7. Bezpieczeństwo.....	58
6.7.1. Zgony.....	59
6.7.2. Przerwanie leczenia.....	59
6.7.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE).....	62
6.7.4. Zdarzenia niepożądane ogółem.....	63
6.7.5. Paszczególne zdarzenia niepożądane (TEAE).....	68
7. Analiza porównawcza efektywności klinicznej refundowanych produktów immunoterapii alergenowej podawanych podskórnie (rSCIT) z placebo u dzieci i młodzieży do 18 roku życia ..	71
7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji.....	71
8. Analiza porównawcza efektywności klinicznej refundowanych produktów immunoterapii alergenowej podawanych podskórnie (rSCIT) z placebo w populacji dorosłych.....	72
8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji.....	72
8.2. Heterogeniczność metodologiczna.....	73
8.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	74
8.4. Charakterystyka interwencji.....	79
8.5. Heterogeniczność kliniczna.....	84
8.6. Skuteczność kliniczna.....	86
8.6.1. Nasilenie objawów oraz zużycie leków (SMS).....	87
8.6.2. Nasilenie objawów (SS).....	89
8.6.3. Zużycie leków stasowanych doraźnie (MS).....	92
8.7. Jakość życia.....	95
8.8. Bezpieczeństwo.....	96
8.8.1. Zgony.....	96
8.8.2. Przerwanie leczenia ogółem.....	96
8.8.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE).....	98
8.8.4. Pazostałe reakcje niepożądane (AE).....	98
8.8.5. Parametry laboratoryjne i życiowe.....	101
9. Wyniki porównania pośredniego Oralair® 300 IR vs rSCIT w populacji dzieci i młodzieży... 	102
9.1. Wstęp.....	102
9.1.1. Nasilenie objawów (SS).....	104
9.1.2. Zużycie leków stasowanych doraźnie (MS).....	104
9.1.3. Przerwanie leczenia ogółem.....	105

10. Wyniki porównania pośredniego Oralair® 300 IR vs rSCIT w populacji dorosłych	107
10.1. Wstęp.....	107
10.2. Nasilenie objawów oraz zużycie leków (SMS).....	109
10.3. Nasilenie objawów (SS)	109
10.4. Zużycie leków stosowanych doraźnie (MS)	110
10.5. Jakość życia	111
10.6. Zgony	111
10.7. Przerwanie leczenia ogółem	111
10.8. Reakcje w miejscu podania	112
10.9. Reakcje systemowe.....	113
11. Analiza skuteczności praktycznej Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw.....	114
11.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	114
11.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	114
11.3. Charakterystyka interwencji	115
11.4. Skuteczność praktyczna	115
11.4.1. Zmiana stopnia nasilenia choroby wg klasyfikacji ARIA.....	116
11.4.2. Zużycie leków stosowanych doraźnie (MS)	116
11.4.3. Choroby współistniejące	116
11.4.4. Satysfakcja pacjenta z zastosowanego leczenia	117
12. Analiza skuteczności (utrzymania efektu leczenia) po zakończeniu terapii Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw.....	118
12.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	118
12.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	118
12.3. Skuteczność po zakończeniu terapii Oralair®	119
12.3.1. Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS)	119
12.3.2. Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS).....	120
12.3.3. Średnia nasilenia objawów skarygowana zużyciem leków (AAdSS).....	120
12.3.4. Jakość życia.....	120
12.4. Bezpieczeństwo	121
12.4.1. Utrata pacjentów ogółem.....	121
12.4.2. Zdarzenia niepożądane po zakończeniu leczenia (PTAEs)	122
13. Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	123
13.1. Cel.....	123
13.2. Zakres oceny bezpieczeństwa	123
13.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	124
13.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPL.....	126
.....	126
13.6. Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie opublikowanych przeglądów	128
13.6.1. Bezpieczeństwa Oralair® w badaniach klinicznych.....	128
13.6.1.1. Bezpieczeństwo w subpopulacjach	131
13.6.2. Zdarzenia niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu Oralair® do obrotu.....	133
13.6.2.1. Badania post-marketingowe.....	133
13.6.2.2. Zgłoszenia spontaniczne.....	134
13.7. Ocena bezpieczeństwa w oparciu o badania obserwacyjne dla Oralair®	135
13.7.1. Wyniki wyszukiwania	135
13.7.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	135
13.7.3. Charakterystyka interwencji	136

13.7.4. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa	137
14. Porównanie bezpieczeństwa Oralair® vs SCIT na podstawie danych post-marketingowych	140
15. Wnioski	142
16. Ograniczenia	143
17. Dyskusja	145
17.1. Wyszukiwanie	145
17.2. Wybór komparatora	146
17.3. Wiarygodność zewnętrzna	146
17.4. Wiarygodność wewnętrzna	147
17.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądaniami	148
18. Załączniki	150
18.1. Opis kwerend	150
18.1.1. Strategia wyszukiwania badań	150
18.2. Diagram wyszukiwania publikacji	158
18.3. Ocena wiarygodności badań wg Jadad	159
18.4. Formularze ekstrakcji danych	161
18.4.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)	161
18.4.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)	161
18.4.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychatamicznych (1/2)	162
18.4.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychatamicznych (2/2)	162
18.4.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)	163
18.4.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)	163
18.5. Skale	164
18.5.1. Skale oceny jakości badań	164
18.6. Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego	164
19. Piśmiennictwo	168
19.1. Badania włączone	169
19.2. Badania wykluczone	170
19.3. Badania niedostępne	178
Spis tabel	179
Spis Wykresów	182

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Udział
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Data zakończenia analizy: maj 2015 r.

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

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Stallergenes Polska sp. z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

AIT/ITA	Immunoterapia alergenowa (ang. <i>allergen immunotherapy</i>)
ANN	Alergiczny nieżyt nosa
ANNIS	Alergiczny nieżyt nosa z towarzyszącym alergicznym zapaleniem spojówek
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARTSS	Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ang. <i>average rhinoconjunctivitis total symptom score</i>)
AAAdSS	Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (ang. <i>average adjusted symptom score</i>)
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CS	Średnia nasilenia objawów i zużycia leków (ang. <i>combined score</i>)
DBRCT	Badanie randomizowane przeprowadzone techniką podwójnie ślepej próby
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	ang. <i>full analysis set</i>
FEV	Pierwszosekundowa natężona objętość wydechu
GKS	Glikokortykosteroidy
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IgE	Immunoglobulina E
IgI	Immunoglobulina I
IgG	Immunoglobulina G
MS	Zużycie leków stosowanych doraźnie (ang. <i>medication score</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PLC	Placebo
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RMS	Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie (ang. <i>rescue medication score</i>)
RTSS	Skala do oceny nasilenia objawów (ang. <i>rhinoconjunctivitis total symptom score</i>)
RQoL/RQOL	Skala służąca do oceny jakości życia (ang. <i>rhinoconjunctivitis quality of life</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SCIT	Immunoterapia podskórna (ang. <i>subcutaneous specific immunotherapy</i>)
rSCIT	Refundowana w Polsce alergenowa immunoterapia podskórna (ang. <i>reimbursed subcutaneous specific immunotherapy</i>)
SLIT	Immunoterapia podjęzykowa (ang. <i>sublingual specific immunotherapy</i>)
SS	Ocena nasilenia objawów (ang. <i>symptom score</i>)
SMS	Ocena nasilenia objawów i zużycia leków stosowanych doraźnie (ang. <i>symptom-medication score</i>)
TEAE	Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)
TK	Tomografia komputerowa
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WAO	Światowa Organizacja Alergii (ang. <i>World Allergy Organization</i>)

I. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Oralair® 300 IR będącego przedstawicielem podjęzykowej immunoterapii alergenowej z refundowanymi przedstawicielami podskórnej immunoterapii alergenowej tj. Allergovit®, Catalet T®, Novo-Helisen Depot®, Phostal®, Pollinex Rye®, Purethal®) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw wśród dorosłych oraz młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Stallergenes Polska sp. z o.o.

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi wytycznymi HTA oraz Cochrane Collaboration (ang. Cochrane Reviewer's Handbook).

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Oralair®, przeglądu wskaźników epidemiologicznych oraz najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej, a także rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego produktu leczniczego ze środków publicznych. Przedstawiono również informacje dotyczące interwencji opcjonalnych, tj. refundowanych w Polsce przedstawicieli podskórnej immunoterapii alergenowej tj. Allergovit®, Phostal®, Catalet T®, Novo-Helisen Depot®, Phostal®, Pollinex Rye®, Purethal®).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (DBRCT) bezpośrednio porównujących efekty leczenia Oralair® z wybranymi komparatorami w omawianym wskazaniu. Jedynie dostępne randomizowane próby kliniczne porównują efekty leczenia Oralair® z placebo. W związku z powyższym dokonano poszerzenia kryteriów włączenia w celu identyfikacji badań DBRCT porównujących rSCIT względem placebo w omawianym wskazaniu.

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz rejestr trwających badań klinicznych *clinicaltrials.gov* w celu odnalezienia nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.05.2015 r.

W poszerzonej ocenie bezpieczeństwa dokonano identyfikacji możliwych działań/ zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego, bazy EMA, URPL, FDA (Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków), danych nadesłanych przez Firmę Zlecającą oraz literatury.

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali Jadad. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (evidence based medicine). Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego Excel Microsoft Office. W celu przeprowadzenia porównania pośredniego wykorzystano metodę Buchera.

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną Oralair® z rSCIT w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw wśród dorosłych oraz młodzieży i dzieci z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby. Po modyfikacji kryteriów włączenia odnaleziono łącznie cztery randomizowane próby kliniczne porównujące analizowaną interwencję z placebo oraz osiem badań z randomizacją porównujących interwencję alternatywną z placebo.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej Oralair® 300 IR z placebo w populacji dzieci

Jedno podwójnie zaślepienie badanie randomizowane *Wahn 2009*, porównującej leczenie za pomocą Oralair® versus placebo u dzieci i młodzieży z sezonowym alergicznym nieżytem nosa i/lub bez zapaleniem spojówek (ANNiS) wywołanym przez pyłki traw, z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby spełniało kryteria włączenia do analizy.

Leczenie zastosowano łącznie u 266 pacjentów, z czego Oralair® podawano 131 dzieciom a placebo 135. Terapia rozpoczynała się 4 miesiące przed sezonem pylenia i trwała przez jeden sezon pylenia. Analiza statystyczna wykazała, że leczenie Oralair® w populacji dzieci ANNiS wywołanym przez pyłki traw jest terapią o lepszej skuteczności niż terapia placebo. Istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji otrzymano dla następujących punktów końcowych:

- średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS) – w populacji ITT różnica średnich wynosi -1,13 (95%: 1,96; -0,56)); wynik ten jest **znamienny** statystycznie i **klinicznie** na korzyść analizowanej interwencji (zgodnie z wytycznymi WAO),
- współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS) – różnica średnich RMS wynosi -1,20 (95%: -0,34; -0,06) na korzyść Oralair® 300 IR;
- odsetek dni w których konieczne było zastosowanie leków łagodzących objawy choroby – niższy w grupie Oralair® 300 IR, wynosi 35,4%, a w grupie PLC -46,5% (p=0,0146).

Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego (AE) wynosił 5,8% w grupie Oralair i 2,9% w grupie placebo – różnica była nieznamienista statystycznie. Brak również istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami. Większość zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia (TEAEs) miała charakter łagodny lub umiarkowany. W grupie Oralair® 300 IR wystąpiły **znamiennie** statystycznie częściej: świąd jamy ustnej i obrzęk ust.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej Oralair® 300 IR z placebo w populacji dorosłych

W procesie wyszukiwania odnaleziono trzy podwójnie zaślepienie badania randomizowane (*Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012*) spełniające kryteria włączenia do analizy, w których porównano wyniki leczenia Oralair® i placebo pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa i/lub bez zapaleniem spojówek (ANNiS) wywołanym przez pyłki traw, z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby. Włączone do analizy badania cechowały się wysoką wiarygodnością wewnętrzną oraz dużą liczebnością próby. Łącznie analizą objęto 1115 pacjentów, z czego 552 pacjentów przypisano do grupy poddanej terapii Oralair 300 IR, a 563 pacjentów do grupy placebo. We wszystkich badaniach pacjenci przyjmowali tabletki podjęzykowe Oralair® w dawce 300 IR (w jednym z ramion) lub placebo.

Czas trwania badania w pracach *Didier 2007* i *Cox 2012* zaplanowano na jeden sezon pylenia, podczas gdy w badaniu *Didier 2011* pacjenci byli poddani leczeniu przez 3 kolejne sezony pylenia. Dodatkowo w *Didier 2011* utrzymywanie się efektów leczenia zostało ocenione rok po zakończeniu terapii. Długość okresu leczenia (do 3 lat) oraz liczebność badanej populacji pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Ze względu na niewielką heterogeniczność metodologiczną i kliniczną włączonych badań przeprowadzono agregację wyników w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa dla pierwszego roku leczenia. Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że leczenie Oralair® 300 IR w populacji dorosłych pacjentów z ANNiS jest względem placebo terapią o lepszej skuteczności w zakresie:

- redukcji objawów ANNiS wyrażonej średnią nasilenia objawów w sezonie pylenia (ARTSS) - różnica średnich dla pierwszego roku wynosi -1,15 (95% CI: -1,62; -0,68); wynik jest **istotny klinicznie** na korzyść analizowanej interwencji,
- redukcji zużycia leków wspomagających stosowanych doraźnie (RMS) – różnica średnich RMS wynosi -1,15 (95% CI: -1,62; -0,68)) na korzyść Oralair® 300 IR ,
- redukcji średniej nasilenia objawów i zużycia leków (CS) wynosi -0,16 (95% CI: -0,22; -0,10 na korzyść Oralair® 300 IR,
- jakości życia ocenianej wg kwestionariusza RQLQ wynosi -0,28 (95% CI: -0,37; -0,20), na korzyść Oralair® 300 IR.

Znamienne statystycznie różnice na korzyść Oralair® 300 IR we wszystkich ocenianych punktach końcowych w zakresie skuteczności otrzymano również dla trzyletniej terapii Oralair® 300 IR. Efekt trzyletniej terapii Oralair® 300 IR utrzymywał się również rok po zaprzestaniu leczenia – wykazano istotne statystycznie i klinicznie (wg WAO – granicą jest różnica względna 20% w redukcji nasilenia objawów w skali RTSS) różnice na korzyść Oralair® 300 IR w zakresie ARTSS, RMS, średniej nasilenia objawów skorygowanej zużyciem leków (AAAdSS) oraz w jakości życia.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżyty nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

W zakresie bezpieczeństwa oceniono następujące punkty końcowe: zgony, przerwanie leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs). W żadnym z włączonych badań nie odnotowano wystąpienia zgonów ani przypadków wstrząsów anafilaktycznych. W większości działania niepożądane, prowadzące do przedwczesnego wycofania z badania, były związane z reakcjami w miejscu podania. Działania te miały charakter łagodny lub umiarkowany i nie były ciężkie. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w pierwszym roku leczenia. Iloraz szans wystąpienia co najmniej jednego TEAE ogółem w pierwszym roku wynosi 1,66 (95% CI 1,26; 2,18). W porównaniu do działań niepożądanych zgłaszanych w pierwszym okresie leczenia, podczas drugiego i trzeciego okresu leczenia zgłoszono mniej rodzajów i mniejszą częstość występowania działań niepożądanych u dorosłych, którzy w badaniu klinicznym stosowali Oralair® 300 IR podczas trzech kolejnych sezonów pylenia. W grupie Oralair® 300 IR występowały znamienne statystycznie częściej: świąd jamy ustnej i podrażnienie gardła. Większość TEAEs miało charakter łagodny lub umiarkowany i dotyczyło miejsca podania.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej rSCIT z placebo w populacji dzieci i młodzieży

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w schemacie podwójnie ślepej próby, które porównywałyby efektywność kliniczną wybranych komparatorów (Allergovit®, Catalet T®, Novo-Helisen depot®, Phostal®, Pollinex Rye®, Purethal®) z placebo w populacji dzieci i młodzieży do 18 roku życia z sezonowym alergicznym nieżytem nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem skórniego i/lub obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej rSCIT z placebo w populacji dorosłych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie osiem badań typu DBRCT bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną wybranych komparatorów z placebo w leczeniu sezonowego alergicznego nieżyty nosa z lub bez zapaleniem spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby. Cztery prace oceniały efektywność kliniczną produktu leczniczego Allergovit® (*Corrigan 2005, Hauser 1997 Ciebiada 2011, Kepil 2014*), jedno badanie kliniczne przeprowadzono celem oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Novo-Helisen depot® (*Hauser 1995*), jedna praca dotyczyła oceny produktu leczniczego Phostal® – *Leynadier 2001*, kolejna preparatu Purethal® – *Brewczynski 1999*, ostatnia zidentyfikowana produktu leczniczego Pollinex Rye® – *Różniecka 1995*. Czas trwania badania w zdecydowanej większości odnalezionych prac nie przekraczał 1 roku, wyjątkiem są badania *Corrigan 2005* oraz *Ciebiada 2011*, gdzie czas trwania badania zaplanowano na dwa kolejne sezony pylenia traw. We wszystkich zidentyfikowanych badaniach oceniano nasilenie objawów w czasie trwania badania, w większości zaś zużycie leków stosowanych doraźnie. Dane dotyczące przerwania leczenia przedstawiono w sześciu badaniach, podczas gdy informacje dotyczące reakcji niepożądanych po iniekcji jedynie w pracach *Brewczynski 1999, Corrigan 2005, Leynadier 2001*. Definicje, sposób oceny i przedstawienia wyników dotyczących skuteczności rSCIT vs PLC różnił się pomiędzy badaniami, co wpłynęło w sposób znaczący na możliwości agregacji danych w zakresie skuteczności.

Oceny **nasilenia objawów oraz zużycia leków stosowanych doraźnie (SMS)** dokonano w trzech badaniach. Wyniki przedstawione przez autorów tych prac są zbieżne i wskazują, iż zastosowanie immunoterapii podskórnej w porównaniu do placebo związane jest z istotnie mniejszym nasileniem objawów wśród pacjentów podczas trwania sezonu pylenia traw a co za tym idzie na zmniejszenie konieczności podania leków stosowanych doraźnie w celu złagodzenia objawów. W badaniu *Corrigan 2005* różnica średnich dla SMS dla 1 roku terapii wynosiła -84,13 ($p = 0,0258$), w pracy *Leynadier 2001* - -37,8 ($p = 0,03$), podczas gdy w próbie klinicznej *Kepil 2014* – względna różnica wynosiła - 52,9% ($p = 0,01$).

We wszystkich badaniach oceniano **nasilenie objawów (SS) podczas trwania** sezonu pylenia. Istotną statystycznie różnicę na korzyść rSCIT zaraportowano w zdecydowanej większości badań włączonych. Wyjątek stanowiły praca *Leynadier 2001* gdzie przeprowadzona analiza statystyczna wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w nasileniu objawów towarzyszących chorobie oraz badanie *Różniecka 1995*, gdzie istotną statystycznie różnicę obserwowano jedynie dla zmniejszenia nasilenia objawów kichania, podczas gdy w ocenie niedrożności nosa oraz wycieku z nosa nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. Wynik przeprowadzonej agregacji danych z badań *Brewczynski 1999* oraz *Corrigan 2005* wskazuje, iż zastosowanie podskórnej immunoterapii alergenowej (rSCIT) zamiast placebo wiąże się z istotnie mniejszym nasileniem objawów towarzyszących chorobie w czasie sezonu pylenia traw. Różnica pomiędzy grupami wyrażona, jako SMD wynosi -0,46 (95% CI: -0,76; -0,16).

W pięciu włączonych próbach klinicznych oceniono **zużycie leków stosowanych doraźnie (MS)**. Wynik przeprowadzonej agregacji danych z badań *Brewczynski 1999* oraz *Corrigan 2005* wskazuje, iż zastosowanie podskórnej immunoterapii alergenowej (rSCIT) w porównaniu z placebo wiąże się z istotnie mniejszą koniecznością stosowania leków doraźnie łagodzących objawy choroby w czasie sezonu pylenia traw. Różnica pomiędzy grupami wyrażona jako SMD wynosi -0,33 (95% CI: -0,64; -0,03). Pozostałe wyniki badań są zbieżne i wskazują, iż zużycie leków stosowanych doraźnie jest istotnie

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

statystycznie niższe w grupie pacjentów stosujących immunoterapię podskórną (rSCIT) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Oceny jakości życia pacjentów dokonano w badaniach *Corrigan 2005* oraz *Kepil 2014*. Wyniki pierwszej pracy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie jakości życia pomiędzy porównywanymi grupami. Autorzy drugiej pracy podali jedynie, iż po I sezonie leczenia nastąpiła istotna poprawa jakości życia jedynie w grupie chorych poddanych immunoterapii podskórnej (rSCIT), podczas gdy w grupie placebo brak było istotnej poprawy jakości życia.

W ocenie bezpieczeństwa rSCIT vs PLC wzięto pod uwagę wszystkie dostępne dane przedstawione przez autorów badania. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w częstości występowania przerwania leczenia ogółem. Obliczony w wyniku agregacji danych z pięciu badań iloraz szans wynosi $OR = 0,98$ (95% CI: 0,48; 1,98). Jedynie w pracy *Corrigan 2005* podali, iż podczas dwuletniego okresu badania nie odnotowano ciężkich związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych (SAE) w żadnej z ocenianych grup pacjentów. Dane dotyczące wystąpienia miejscowych AE raportowano w badaniach *Brewczynski 1999* oraz *Leynadier 2001*. Przedstawione przez autorów wyniki wskazują, iż częstość występowania miejscowych AE jest istotnie wyższa w grupie pacjentów przyjmujących szczepionkę podskórną niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo. Oceny częstości występowania ogólnych AE dokonano w trzech badaniach. Przeprowadzona agregacja danych z tych badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ogólnych reakcji niepożądanych pomiędzy grupą chorych przyjmujących alergenową immunoterapię podskórną (SCIT) a grupą placebo. Obliczony iloraz szans wynosi $OR = 3,37$ (95% CI: 0,96; 11,13). Należy mieć jednak na uwadze, dość lakoniczny charakter raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa w badaniach poświęconych ocenie efektywności rSCIT vs PLC.

Wyniki porównania pośredniego Oralair® 300 IR vs rSCIT w populacji dzieci i młodzieży

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań DBRCT spełniających kryteria włączenia do przeglądu rSCIT vs PLC dla dzieci. W związku z powyższym porównanie pośrednie Oralair® 300 IR vs wybrane produkty lecznicze stosowane w alergenowej immunoterapii podskórnej (rSCIT) zostanie przeprowadzone w oparciu o wyniki badania *Wahn 2009* (Oralair® 300 IR vs PLC w populacji dzieci) oraz wyniki badań oceniających efektywność kliniczną wybranych komparatorów w porównaniu z placebo w populacji dorosłych.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic zarówno w zakresie skuteczności jak również bezpieczeństwa terapii. Jednakże ze względu na brak szczegółowego zaraportowania danych dotyczących bezpieczeństwa w badaniach dla rSCIT przeprowadzenie pełnego porównania w zakresie bezpieczeństwa jest niemożliwe.

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy Oralair® 300 IR a rSCIT dla I roku immunoterapii wykazano dla następujących punktów końcowych:

- Nasilenie objawów podczas sezonu pylenia (SS) - $SMD_{95\%CI} = 0,03$ (-0,36; 0,42);
- Zużycie leków stosowanych doraźnie (MS) - $SMD_{95\%CI} = 0,03$ (-0,35; 0,42);
- Przerwanie leczenia ogółem - $OR_{95\%CI} = 2,11$ (0,51; 8,64).

Wyniki porównania pośredniego Oralair® 300 IR vs rSCIT w populacji dorosłych

Dwie z trzech włączonych prób klinicznych (*Didier 2007* oraz *Cox 2012*) oceniają efektywność kliniczną Oralair® 300 IR po I roku immunoterapii, podczas gdy wyniki badania *Didier 2011* przedstawiając wyniki efektywności Oralair® vs PLC po III roku immunoterapii.

Próby kliniczne oceniające efektywność kliniczną wybranych komparatorów zaprojektowano na czas jednego sezonu, dlatego też przedstawione dane prezentują skuteczność kliniczną Oralair® 300 IR vs SCIT po I roku leczenia.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic zarówno w zakresie skuteczności jak również bezpieczeństwa terapii pomiędzy porównywanymi grupami. Jednakże ze względu na brak szczegółowego zaraportowania danych dotyczących bezpieczeństwa w badaniach dla rSCIT przeprowadzenie pełnego porównania w zakresie bezpieczeństwa jest niemożliwe.

- Nasilenie objawów i zużycie leków (SMS) - $SMD_{95\%CI} = 0,09$ (-0,27; 0,44);
- Nasilenie objawów podczas sezonu pylenia (SS) - $SMD_{95\%CI} = 0,16$ (-0,17; 0,50);
- Zużycie leków stosowanych doraźnie (MS) - $SMD_{95\%CI} = 0,06$ (-0,27; 0,40);
- Jakość życia (RQOL) - $MD_{95\%CI} = -0,05$ (-0,51; 0,41);
- Przerwanie leczenia ogółem - $OR_{95\%CI} = 1,73$ (0,77; 3,91);
- Reakcji związanych z miejscem podania - $OR_{95\%CI} = 0,22$ (0,01; 4,58);
- Reakcji systemowych - $OR_{95\%CI} = 2,84$ (0,12; 67,98).

Analiza skuteczności praktycznej pośredniego Oralair® 300 IR w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Odnaleziono jedno badanie obserwacyjne o akronimie ORS, w którym oceniano efektywność praktyczną produktu leczniczego Oralair® u pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw. Do badania włączono 47 pacjentów ze zdiagnozowanym ANN, u których objawy choroby nie były dostatecznie kontrolowane przez leczenie objawowe. Łącznie włączono 9 dzieci oraz 34 dorosłych. Wszyscy pacjenci przyjmowali Oralair® w dawce zarejestrowanej przez jeden sezon. W badaniu oceniano zużycie leków podawanych doraźnie, zmianę stopnia nasilenia choroby jak również ogólną satysfakcję pacjentów z leczenia. Podanie Oralair® wiązało się z niespełną 50% spadkiem użycia leków antyhistaminowych, podczas gdy leków drażniących górne drogi oddechowe o 21,3%. Ponadto, po roku leczenia 70% pacjentów, z przewlekłą umiarkowaną do ciężkiej postacią ANN objawy choroby ustąpiły w stopniu pozwalającym na zakwalifikowanie ich do grupy z łagodną postacią ANN. Wprowadzenie immunoterapii alergenowej z zastosowaniem produktu leczniczego Oralair® wiązało się również z istotną poprawą satysfakcji pacjenta z zastosowanej terapii.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Oralair® charakteryzuje się wzorowym profilem bezpieczeństwa. Zebrane dowody dotyczące bezpieczeństwa Oralair® oprócz badań klinicznych pochodzą z badań porejestacyjnych oraz ponad sześcioletniego stosowania produktu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-life*).

W ramach badań klinicznych 1514 pacjentów przyjmowało Oralair® a 998 placebo. Większość zareportowanych AEs w trakcie leczenia Oralair® miała charakter łagodny do umiarkowanego, a częstość ich występowania i stopnia nasilenia zmniejsza się w kolejnych latach leczenia. Do najczęściej występujących AEs należały reakcje w miejscu podania, w tym świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła, obrzęk ust, które występowały z podobną częstością u dorosłych i dzieci. Większość najczęściej raportowanych TEAEs wystąpiło w trakcie pierwszego dnia lub w pierwszym tygodniu leczenia. Nie odnotowano przypadku zgonu oraz wstrząsu anafilaktycznego.



Badania post-marketingowe potwierdzają poznane w badaniach klinicznych bezpieczeństwo stosowania Oralair®.

W ChPL dla Oralair® do bardzo często występujących zdarzeń niepożądanych ($\geq 1/10$) odnotowanych w czasie leczenia zaliczono: podrażnienie gardła, świąd w jamie ustnej, ból głowy. Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występowały m.in. zaburzenia ze strony układu oddechowego jak kaszel, obrzęk gardła, zaburzenia ze strony żołądka i jelit jak ból brzucha, biegunka oraz pokrzywka, dyskomfort w klatce piersiowej, świąd ucha i świąd oka. Ze zwiększoną częstością zgłaszano występowanie w populacji pediatrycznej w porównaniu z populacją dorosłych: kaszlu, zapalenia nosa i gardła, obrzęku jamy ustnej (bardzo często), zespołu alergii jamy ustnej, zapalenia czerwień warg, zapalenia języka, uczucia występowania guzka w gardle, uczucia dyskomfortu w uchu (często).

Nie odnaleziono żadnych alertów dotyczących bezpieczeństwa na stronach agencji rejestracyjnych tj. URPL i EMA, informujących o wystąpieniu nowych, dotychczas niezidentyfikowanych zdarzeń niepożądanych. Na stronie FDA odnaleziono alert dotyczący ryzyka wystąpienia eozynofilowego zapalenia przełyku. Stwierdzono związek stosowania SLIT z eozynofilowym zapaleniem przełyku i uznano, że diagnoza eozynofilowego zapalenia przełyku jest przeciwwskazaniem do stosowania produktu Oralair®.

Wnioski

Alergiczny nieżyt nosa stanowi problem zdrowotny o zasięgu globalnym, dotyczący około 10-25% populacji. Pomimo iż nie jest to z reguły choroba o ciężkim przebiegu, wpływa jednak istotnie na życie społeczne pacjentów, generując dodatkowe koszty społeczne związane z większą absencją dzieci w szkole, a w przypadku chorych dorosłych zmniejszając wydajność w pracy. Źle dobrane leczenie skutkuje nie tylko zwiększeniem nasilenia niekorzystnych objawów, ale w dłuższej perspektywie zwiększa ryzyko astmy oraz innych chorób o charakterze alergicznym.

Podjęzykowa immunoterapia alergenowa, której przedstawicielem jest produkt leczniczy Oralair® powstała w odpowiedzi na rosnącą liczbę zgonów, które wystąpiły w latach 80 tych ubiegłego stulecia po podaniu immunoterapii podskórnej. SLIT miała stanowić bezpieczniejszą alternatywę dla SCIT. Do roku 2010 [129] przeprowadzono ponad 60 badań typu DBRCT oceniających efektywność SLIT w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw. Wykazano znaczącą redukcję objawów choroby oraz konieczności użycia leków łagodzących objawy choroby, co potwierdza wysoką skuteczność terapii SLIT. SLIT charakteryzuje się również istotnie lepszym profilem bezpieczeństwa, dotychczas nie odnotowano przypadków zgonów po podaniu SLIT.

Wyniki analizy klinicznej, wskazują, iż leczenie produktem leczniczym Oralair® będącym przedstawicielem podjęzykowej immunoterapii alergenowej (SLIT) jest tak samo skuteczne jak dotychczas stosowane finansowane ze środków publicznych

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

produkty lecznicze będące przedstawicielami podskórnej immunoterapii alergenowej (rSCIT). Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Oralair® został uznany jako wzorowy. Większość z obserwowanych zdarzeń niepożądanych towarzyszących leczeniu ma charakter łagodny i przemijający. W przeciwieństwie do SCIT podanie Oralair® nie wiąże się z ryzykiem wystąpienia zgonów jak również przypadków wstrząsu anafilaktycznego. Stosowanie produktu Oralair® w podgrupie pacjentów z astmą nie jest związane ze wzrostem ryzyka zdarzeń niepożądanych w porównaniu z populacją ogólną.

Finansowanie produktu Oralair® będącego przedstawicielem podjęzykowej formy immunoterapii alergenowej wypełni lukę terapeutyczną w szczególności w przypadku populacji pediatrycznej, pozbawiając dzieci nieprzyjemnych procedur związanych z iniekcją szczepionki, podczas gdy w populacji dorosłych ułatwi dostęp do terapii dla chorych, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia ITA a mają trudności w dotrzymaniu terminów wizyt (których zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego przez PTA jest około 52% [5]).

2. METODYKA

2.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytocznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2, 3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [4];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

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

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

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [5].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Porównanie pośrednie wyników;
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [6].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [7].

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

2.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Oralair 100 & 300 IR i Oralair 300 IR będącego przedstawicielem podjęzykowej immunoterapii alergenowej z refundowanymi przedstawicielami podskórnej immunoterapii alergenowej tj. Allergovit®, Phostal®, Catalet T®, Novo-Helisen Depot®, Phostal®, Pollinex Rye®, Purethal®) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw wśród dorosłych oraz młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Stallergenes Polska sp. z o.o.

2.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

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

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego

Składowe PICO	Kryteria włączenia	Kryteria włączenia
Populacja	Dzieci, młodzież (1) oraz dorośli (2) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem skórniego i/lub obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby	Chorzy cierpiący na całoroczny nieżyt nosa
Interwencja	Oralair® w dawce 300 IR (rozpoczęcie leczenia na okres czterech miesięcy przed planowanym sezonem pylenia traw do zakończenia sezonu pylenia). Leczenie prowadzono w warunkach naturalnej ekspozycji na alergeny pyłku traw	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia dawkowanie, sposób podania, warunki prowadzenia badania (sztuczna komora alergenowa)
Komparatory	Allergovit®, Catalet T®, Novo-Helisen® depot, Phostal®, Pollinex®, Purethal® (różne schematy leczenia)	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia, brak nazwy wykorzystanego w badaniach produktu leczniczego
Punkty końcowe	Co najmniej jeden z następujących punktów końcowych: Ocena nasilenia objawów, Zużycie leków stosowanych doraźnie, Jakość życia chorych, Bezpieczeństwo	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Rodzaj badań	Randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Badania nierandomizowane, obserwacyjne, wtórne, przedkliniczne, opis przypadku
Status publikacji	Badania opublikowane, publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim	Badania dostępne jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty, postery), oraz badania opublikowane w innych niż wskazane językach

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head to head* bezpośrednio porównujących efekty leczenia Oralair® z wybranymi komparatorami w omawianym wskazaniu. Jedyne dostępne randomizowane próby kliniczne porównują efekty leczenia Oralair® z placebo. Dlatego też kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu zostały zmodyfikowane, pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator – placebo.

Poniżej przedstawiono zmodyfikowane kryteria włączenia umożliwiające identyfikację badań do porównania pośredniego.

Tabela 2. Zmodyfikowane kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego (dla celów przeprowadzenia porównania pośredniego)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria włączenia
Populacja	Dzieci, młodzież (1) oraz dorośli (2) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem skórniego i/lub obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby	Chorzy cierpiący na całoroczny nieżyt nosa
Interwencja	Oralair® w dawce 300 IR (rozpoczęcie leczenia na okres czterech miesięcy przed planowanym sezonem pylenia traw do zakończenia sezonu pylenia). Allergovit®, Catalet T®, Phostal®, Pollinex®, Purethal®, Novo-Helisen® depot (różne schematy leczenia) Leczenie prowadzono w warunkach naturalnej ekspozycji na alergeny pyłku traw	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia dawkowanie, sposób podania, warunki prowadzenia badania (sztuczna komora alergenowa) Brak nazwy handlowej produktu leczniczego
Komparatory	PLC (z/bez możliwości podania doraźnie leczenia objawowego)	Inne niż PLC

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria włączenia
Punkty końcowe	Co najmniej jeden z następujących punktów końcowych: Ocena nasilenia objawów, Zużycie leków stosowanych doraźnie, Jakość życia chorych, Bezpieczeństwo	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Rodzaj badań	Randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie zasłепionej próby	Badania nierandomizowane, obserwacyjne, wtórne, przedkliniczne, opis przypadku
Status publikacji	Badania opublikowane, publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim	Badania dostępne jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty, postery), oraz badania opublikowane w innych niż wskazane językach

Ponadto do analiz dodatkowych zdecydowano się włączyć dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

Poszerzona analiza skuteczności praktycznej:

1. Opublikowane w formie pełnego tekstu badania obserwacyjne oceniające efektywność praktyczną Oralair® w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw;

Poszerzona analiza bezpieczeństwa:

1. Profil bezpieczeństwa wg ChPL;
2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
3. Przeglądy poświęcone ocenie bezpieczeństwa Oralair;
4. Opublikowane w formie pełnego tekstu badania obserwacyjne opisujące wyniki dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Oralair;
5. Dane z PSUR.

Przegląd badań wtórnych:

4. Przeglądy systematyczne, spełniające kryteria włączenia dla populacji (alergiczny nieżyt nosa wywołany przez pyłki traw) porównujące efektywność kliniczną Oralair® z podskórną immunoterapią alergenową (SCIT) opublikowane w latach 2012-2015.

2.4. Metody identyfikacji badań

2.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Oralair® we wnioskowanym wskazaniu.

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

- Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
- CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z, NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*) i *Health Technology Assessment (HTA) Database*,

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach CRD, Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku 18.1 „Opis kwerend”.

Ostatnie wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 11.05.2015. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

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

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDAKTOWANE] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją z udziałem osoby trzeciej [REDAKTOWANE].

2.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

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

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiedzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku 18.1 „Opis kwerend”.

Orlair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Ostatnie wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 11.05.2015. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków [REDACTED]. W sytuacji wystąpienia niezgodności pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją z udziałem osoby trzeciej [REDACTED].

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, poszukiwanych punktów końcowych oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne HTA).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [6].

2.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji przeszukano rejestr badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* (www.clinicaltrials.gov). Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.05.2015 roku wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: immunoterapy AND alergii rhinitis. Wyszukiwanie zawężono do badań o statusie *zakończane*, dla których dostępne były wyniki (*has results*).

W wyniku przeszukiwania ww. rejestru badań klinicznych odnaleziono łącznie dziesięć badań, z których żadne nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu.

2.4.4. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

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

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawki, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

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

2.5. Ocena jakości danych

2.5.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

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

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badanie eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad [8].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

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

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

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [7] i zamieszczono w podsumowaniu.

2.5.2. Wiarygodność zewnętrzna

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

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

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych oceniono również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. bezpieczeństwa terapii obserwowanego w badaniach obserwacyjnych.

2.6. Analiza ilościowa

2.6.1. Parametry efektywności klinicznej

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

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

Obliczenia statystyczne wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2007, gdzie wszystkie formuły do obliczania parametrów statystycznych wprowadzono w sposób ścisły zgodnie z metodyką opracowaną przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* zawartą w [9, 4] (metaanalizy dla porównań bezpośrednich, heterogeniczność statystyczna).

Poprawność uzyskiwanych wyników potwierdza przeprowadzona weryfikacja porównawcza z wynikami otrzymywanymi w programach R version 2.15.2 oraz StatsDirect version 2.6.8.

2.6.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. odds ratio). Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [4], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub

interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych dotyczących skuteczności, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB – *relative benefit*), zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*.

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [4].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą Der Simoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [4]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brana była wyłącznie metoda Peto. Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

2.6.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means* w przypadku pojedynczego badania).

2.7. Metaanaliza statystyczna

2.7.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [4]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodejmowaniu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

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

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

2.7.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [4] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

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

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [4, 10]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q , w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczności może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

2.7.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwana w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [4]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [4, 11].

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

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

2.7.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [4]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań

włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

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

Metoda Mantela-Haenszela (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pól zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszela z korektą pól zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszela, bez korekty wartości zerowych.

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

2.8. Porównanie pośrednie

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo lub aktywna interwencja). Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Różnice te należy przedstawić w formie zestawienia. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne. Porównanie pośrednie przeprowadzono wykorzystując metodę Buchera [16].

3. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi HTA należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

W wyniku systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 11.05.2015 roku odnaleziono jeden przegląd systematyczny – *Dranitsaris 2014* [50] poświęcony porównawczej ocenie efektywności klinicznej i kosztowej produktu leczniczego Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw. Wybranym komparatorem dla ocenianej interwencji był inny produkt leczniczy będący tak jak wnioskowana interwencja przedstawicielem podjęzykowej immunoterapii alergenowej - Grazax® oraz szeroko pojęta grupa produktów leczniczych należąca do grupy produktów stosowanych w alergenowej immunoterapii podskórnej (SCIT).

W celu identyfikacji badań do przeglądu systematycznego przeszukano następujące bazy danych: Pubmed, Embase, Cochrane (data od I. 1980 do XII. 2012). zastosowano następujące kryteria:

- **Populacja:** pacjenci z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw;
- **Interwencja:** Oralair®;
- **Komparator:** Grazax®, SCIT (brak określenia konkretnych produktów leczniczych zaliczonych do SCIT);
- **Punkty końcowe:** ocena nasilenia objawów choroby (SS) oraz utrata pacjentów z badania z powodu AE;
- **Metodyka:** DBRCT.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących efektywności kliniczną Oralair® vs Grazax® oraz Oralair® vs SCIT. Autorzy podjęli więc próbę przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator - placebo.

Ostatecznie zidentyfikowano łącznie pięć badań oceniających efektywność kliniczną Oralair® 300 IR w porównaniu z placebo (*Dider 2007, Harak 2008, Wahn 2009, Didier 2011, Masges 2007*), pięć prób klinicznych oceniających efektywność kliniczną Grazax® vs placebo (*Dahl 2006, Durham 2006, Bufe 2009, Blaiss 2011, Nelsan 2011*) oraz siedem badań oceniających efektywność kliniczną SCIT vs placebo (*Zenner 1997, Frew 2006, Drachenberg 2001, DuBuske 2011, Carrigan 2005 oraz Jutel 2005 i Pfaar 2012*), z których tylko jedno badanie *Carrigan 2005* spełniało kryteria włączenia niniejszego przeglądu. W pierwszej kolejności przeprowadzono agregację danych, przedstawiając wyniki metaanaliz dla porównań Oralair® vs PLC, Grazax® vs PLC oraz SCIT vs PLC a następnie wykorzystując metodę Buchera przeprowadzono porównanie pośrednie dla następujących porównań; Oralair® vs Grazax® oraz Oralair® vs SCIT.

Wyniki porównania pośredniego (z użyciem metody meta-regresji) wskazują, iż leczenie produktem Oralair® w dawce 300 IR w porównaniu z SCIT związane jest z istotnie mniejszym nasileniem objawów choroby w czasie sezonu pylenia. Standaryzowana różnica średnich wynosi SMD = -0,21 (95%CI: -0,36; -0,066), p = 0,007, brak jest istotnych statystycznie różnic w zakresie utraty pacjentów z badania z powodu AE. Obliczona wartość ryzyka względnego wynosi RR = 1,55 (95% CI: 0,54; 4,44) p >0,05. Dyskusję wyników przeglądu autorstwa *Dranitsaris 2014* oraz niniejszego przeglądu przedstawiono w rozdziale 17.5.

4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wybranymi w drodze analizy problemu decyzyjnego komparatorami. Zdecydowano, zatem o próbie porównania pośredniego przez wspólną referencję – tj. przez placebo.

Zidentyfikowano łącznie cztery badania typu DBRCT bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną Oralair® 300 IR z placebo trzy z nich oceniały efektywność kliniczną Oralair® 300 IR z placebo w populacji dorosłych:

- *Didier 2007* [17], *Harak 2009* [24], *Didier 2009* [18], *Mailing 2010* [25];
- *Didier 2011* [19], *Didier 2013* [20];
- *Cox 2012* [21].

podczas gdy jedno badanie oceniało efektywność kliniczną Oralair® z placebo w populacji dzieci

- *Wahn 2009* [22], *Halken 2010* [23].

Po stronie badań dla komparatora zidentyfikowano łącznie osiem badań typu DBRCT bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną komparatorów (Allergovit®, Catalet T®, Novo-Helisen depot®, Phostal®, Pollinex Rye®, Purethal®) z placebo w populacji dorosłych:

- *Brewczynski 1999* [26, 0] – (Purethal®);
- *Hauser 1997* [30], *Carrigan 2005* [27], *Ciebiada 2011* [28], *Kepil 2014* [31] – (Allergovit®);
- *Leynadier 2001* [32] – (Phostal®);
- *Różniecka 1995* [33, 34] – (Pollinex Rye®);
- *Hauser 1995* [29] – (Novo-Helisen® depot).

Nie zidentyfikowano badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną wybranych komparatorów z placebo w populacji dzieci.

Biorąc pod uwagę dostępność danych analiza główna we wnioskowanej populacji pacjentów będzie składać się z:

- Bezpośredniej oceny efektywności klinicznej Oralair® w porównaniu z placebo (PLC) dla każdej z wnioskowanych populacji;
- Bezpośredniej oceny porównawczej efektywności wybranych komparatorów (Allergovit®, Catalet T®, Phostal®, Pollinex Rye®, Purethal®, Novo-Helisen depot®) w porównaniu z placebo dla każdej z wnioskowanej populacji;
- Porównania pośredniego efektywności klinicznej Oralair® 300 IR z wybranymi komparatorami (Allergovit®, Catalet T®, Novo-Helisen depot®, Phostal®, Pollinex Rye®, Purethal®) w wnioskowanej populacji.

5. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ORALAIR® 300 IR Z PLACEBO W POPULACJI DZIECI Z SEZONOWYM ALERGICZNYM NIEŻYTEM NOSA I (LUB) BEZ ZAPALENIEM SPOJÓWEK WYWOŁANYM PRZEZ PYŁKI TRAW

5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno, pierwotne badanie o akronimie V052 z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, w którym porównano bezpośrednio efektywność kliniczną stosowanego podjęzykowo produktu leczniczego Oralair® 300 IR z podawanym w tej samej postaci placebo, w populacji dzieci i młodzieży z sezonowym alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłki traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnego tekstu artykułu *Wahn 2009* [22], a dodatkowe dane w publikacji *Halken 2010* [23], uwzględnionych w niniejszym przeglądzie.

Poniżej przedstawiono tabelarycznie charakterystykę badania [Tabela 3].

Tabela 3. Charakterystyka badania włączonego do analizy - *Wahn 2009*

Badanie	<i>Wahn 2009</i>
Ocena w skali Jadad	5/5 [^]
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 29 ośrodków (Francja, Hiszpania, Niemcy, Polska, Dania)
typ badania	DBRCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM)
randomizacja	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: grupa przyjmująca raz dziennie SLIT – Oralair® 300 IR, grupa przyjmująca raz dziennie SLIT – placebo*. Stratyfikacja ze względu na ośrodek
zaślepienie	Podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>)
hipoteza badawcza	Można podejrzewać, iż badanie pierwotnie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości Oralair® 300 IR nad PLC# Różnica w ARTSS między grupami Oralair® 300 IR i PLC została oceniona przy użyciu analizy kowariancji ANCOVA ze zmiennymi zależnymi: typ leczenia (Oralair® 300 IR lub PLC) oraz rodzaj ośrodka i zmiennymi towarzyszącymi: wiek, płeć, RTSS, obecność astmy, rodzaj alergii (mono- lub poliwalentna).
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowe (skuteczność):</u> Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS;</p> <p><u>Drugorzędowe (skuteczność):</u> Nasilenie 6 poszczególnych objawów skali RTSS; Współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie – RMS (średnia ilość przyjętych dziennie leków objawowych; stosowanych doraźnie); Zmiany parametrów immunologicznych (poziom immunoglobulin IgE, IgG); Średnia nasilenia objawów w skali RTSS w szczycie sezonu pylenia [23] Skuteczność i bezpieczeństwo w poszczególnych grupach wiekowych [23] Odsetek dni wolnych od objawów [23] Odsetek dni z użyciem leku objawowego [23] Ogólna ocena leczenia przez pacjenta [23]</p> <p><u>Compliance</u> [23] <u>Bezpieczeństwo:</u> Przerwania leczenia Ciężkie zdarzenia niepożądane Zdarzenia niepożądane</p>

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Wahn 2009
Utrata pacjentów z badania	Oralair® 300 IR vs PLC Ogółem: 8 (5,8%) vs 4 (2,9%); AE: 7 (5,0%) vs 2 (1,4%); wycofanie zgody pacjenta: 1 (0,7%) vs 1 (0,7%); Inne/nieokreślone: 0 (1,4%) vs 1 (0,7%)
Analiza ITT	Zachowana
Źródła finansowania	Stallergenes
Akronim badania	V052
Publikacje do badania/Inne źródła danych	Wahn 2009 [22], Halken 2010 [23]

[^]Badanie uzyskało 5 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje wysoka wiarygodność;

*Aktywna interwencja była nie do odróżnienia od placebo

#Brak informacji wprost odnośnie zastosowanej hipotezy badawczej

5.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badań.

Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów - Wahn 2009

Badanie	Wahn 2009
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek: od 5 do 17 r.ż.; • umiarkowany do ciężkiego sezonowy alergiczny nieżyt nosa i (lub) zapaleniem spojówek wywołany pyłkami traw, trwający co najmniej 2 lata i potwierdzony dodatnim wynikiem testu skórniego (średnica bąbla >3mm) i (lub) obecnością swoistych przeciwciał IgE przeciw pyłkowi tymotki łąkowej minimum klasy 2. ($\geq 0,7$ kU/L); • ≥ 12 pkt w skali RRTSS
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • objawy alergicznego nieżytu nosa i (lub) zapaleniem spojówek wywołane uczuleniem na inne alergeny występujące podczas senonu pylenia traw, w tym alergeny całoroczne • astma wymagająca stosowania innych leków niż wziewnych β_2-agonistów; • wcześniejsza immunoterapia odczulająca na pyłki traw; • przeciwwskazania do immunoterapii; • zaawansowana i/lub stabilna astma; • stałe przyjmowanie β_2-blokerów; • poważne zaburzenia immunologiczne; • choroby autoimmunologiczne i nowotworowe.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z obu prób klinicznych zostały precyzyjnie określone. W badaniu Wahn 2009 randomizacją objęto 278 pacjentów (139 chorych do grupy Oralair® 300 IR oraz 139 pacjentów do grupy PLC), spełniających powyższe kryteria. Pacjenci, rodzice pacjentów lub ich opiekunowie musieli wyrazić pisemną zgodę na udział w badaniu.

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

Tabela 5. Charakterystyka wyjściowa pacjentów – Wahn 2009

Cecha populacji/parametr	Wahn 2009	
	Oralair® 300 IR 300-IR	PLC
Liczebność, N	131	135
Wiek, średnia w latach (SD)	10,5 (3,34)	11,2 (3,07)

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Cecha populacji/parametr	Wahn 2009	
	Oralair® 300 IR 300-IR	PLC
Płeć żeńska (K), n (%)	45* (34,4)	50* (37,0)
Grupa wiekowa 5-11, %	62,6	52,6
Grupa wiekowa 12-17, %	37,4	47,4
Średnia wartość BMI (SD), kg/m ²	18,4 (3,27)	19,0 (3,91)
Chorzy z astmą, %	21,4	21,5
Chorzy z alergią monowalentną, %	41,2	40,7
Chorzy z alergią poliwalentną, %	58,8	59,3

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania Wahn 2009 można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych były zrównoważone pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych.

Do próby klinicznej Wahn 2009 zostali włączeni pacjenci reprezentujący zarówno grupę dzieci jak i młodzieży, w nieznacznej przewadze płci męskiej. Średni wiek w momencie włączenia do badania wynosił 10-11 lat. Ponad 20% chorych w obu ramionach stanowili pacjenci z astmą, a ponad 50% pacjenci z alergią poliwalentną. Wszyscy pacjenci włączeni do badania mieli umiarkowaną do ciężkiej postać ANNiS.

5.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji (Oralair® 300 IR vs PLC) zastosowanych w badaniu Wahn 2009.

Tabela 6. Charakterystyka interwencji – Wahn 2009

Badanie	Interwencja	Skład	Dawkowanie inicjacja	Dawkowanie kontynuacja	Sposób podania leku	Okres leczenia
Wahn 2009	Oralair® 300 IR	ekstrakt alergenów 5 traw: <i>Dactylis glomerata</i> , <i>Poa pratensis</i> , <i>Lolium perenne</i> , <i>Anthoxanthum odoratum</i> i <i>Phleum pratense</i> (Stallergenes)	przez pierwsze trzy dni wzrastająca dawka od 100 do 300 IR: 100 IR (jedna tabl.), 200 IR (dwie tabl.), 300 IR (1 tabl.)	1 tabletki - 300 IR raz dziennie o tej samej porze	tabletki podjęzykowe	rozpoczęcie terapii 4 miesiące przed sezonem pylenia i kontynuacja w trakcie
	PLC	placebo w postaci tabletki o takim samym kształcie, wielkości i kolorze jak tabletki zawierająca alergeny	przez pierwsze trzy dni taka sama ilość tabletek jak w drugim ramieniu	1 tabletki raz dziennie o tej samej porze		

Rozpoczęcie leczenia:

Pacjenci rozpoczęli leczenie 4 miesiące przed sezonem pylenia i kontynuowali w trakcie. W pierwszych trzech dniach leczenia stosowano stopniowe zwiększania dawki - dawka początkowa 100 IR na dobę była zwiększana o 100 IR aż do osiągnięcia dawki dobowej wynoszącej 300 IR. Pacjenci przyjmowali po 1 tabletki pierwszego dnia (100 IR w ramieniu Oralair® 300 IR), 2 tabletki drugiego dnia

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

(2 tabletki po 100 IR) oraz 1 tabletkę 3 dnia (300 IR w grupie Oralair® 300 IR). Tabletki podawane były podjęzykowo i ulegały rozpuszczeniu w czasie nie dłuższym niż dwie minuty. Tabletki placebo nie różniły się wielkością, kształtem ani kolorem od tabletek Oralair® 300 IR, ale nie zawierały składników aktywnych (ekstraktu alergenów). Pierwsza dawka podawana była pod kontrolą specjalisty (badacza); dzieci obserwowane były przez 30 minut pod kątem wykrycia objawów reakcji miejscowej i/lub reakcji systemowych. Od drugiego dnia leczenie odbywało się w domu pacjenta.

Kontynuacja leczenia

Pacjenci kontynuowali leczenie przez jeden sezon pylenia, przyjmując po 1 tabletkę dziennie (300 IR w ramieniu Oralair® 300 IR lub placebo). W razie wystąpienia ciężkich objawów ze strony nieżytu nosa pacjenci mogli używać leków objawowych stosowanych doraźnie (ang. *rescue medication*). Pacjenci zostali poinstruowani, że powinni rozpocząć od doustnych leków antyhistaminowych oraz/lub leku antyhistaminowego w postaci kropli do oczu. W przypadku niewystarczającego złagodzenia objawów, powinni przyjąć kortykosteroid donosowy a w ostateczności mogli zwrócić się do badacza prowadzącego badanie o przypisanie doustnego kortykosteroidu.

Badanie składało się z trzech faz (*screening, treatment, follow-up*) i obejmowało siedem wizyt przez okres 7 do 8 miesięcy. Schemat wizyt został dostosowany do lokalnego sezonu pylenia.

5.4. Skuteczność kliniczna

W analizowanym badaniu *Wahn 2009* skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

- Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS);
- Współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS);
- Odsetek dni wolnych od objawów;
- Odsetek dni z użyciem leku objawowego.

Analiza skuteczności dla ocenianych punktów końcowych była przeprowadzona dla populacji ITT (ang. *intention-to treat*), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli [Tabela 7].

Tabela 7. Charakterystyka punktów końcowych - *Wahn 2009*

Punkt końcowy	Wahn 2009	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS*	Skala RTSS składa się z oceny 6 objawów pyłkowicy: kichania, kataru, świądu nosa, zatkania nosa, świądu oczu i łzawienia. Nasilenie każdego z tych objawów oceniane jest w skali 0-3, gdzie 0 oznacza brak objawu, 1 – łagodne objawy (objaw obecny lecz łatwo tolerowany), 2 – umiarkowane objawy (objaw zauważalnie uciążliwy lecz możliwy do tolerowania), 3 – poważne objawy (objaw ciężki do tolerowania i/lub powodujący zakłócenia codziennej aktywności i/lub snu) Od około miesiąca przed sezonem pylenia oraz podczas sezonu, pacjenci (pod nadzorem rodzica/opiekuna) wypełniali codziennie dzienniczki przyznając punkty poszczególnym objawom nosowym i ocznym. Suma wartości przyznanych dla każdego objawu określana jest jako RTSS (ang. <i>rhinoconjunctivitis total symptom score</i>) i może przyjmować wartości 0-18. Na podstawie dziennych RTSS obliczono średnią wartość RTSS dla całego sezonu. Wartość średnia RTSS stanowi uśrednioną wartość dla wszystkich dni sezonu pylenia i wyliczana jest według wzoru: $\text{Średnia RTSS} = \frac{\text{suma dziennych wartości RTSS}}{\text{liczba dni}}$	MD (95% CI), wartość p
Współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie – RMS	Wartość średnia RMS uzależniona jest od ilości i rodzaju przyjmowanych leków objawowych stosowanych doraźnie w celu ograniczenia nasilenia objawów lub ich wyeliminowania. Chorem zalecano następujący schemat postępowania w sytuacji występowania ciężkich/uciążliwych objawów: zastosowanie leków antyhistaminowych doustnych i/lub w postaci kropli do oczu;	MD (95% CI), wartość p

Wahn 2009		
Punkt końcowy	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
	jeżeli objawy nie zostały opanowane – zastosowanie donosowych (miejscowych) kortykosteroidów; jeżeli objawy nadal nie są opanowane – zastosowanie (doustnych) kortykosteroidów o działaniu ogólnym, po konsultacji z lekarzem. Sposób obliczenia wartości RMS (ang. rescue medication score) polega na codziennym przyznawaniu punktów według następującego schematu: Brak zastosowanego leku wspomagającego – 0 pkt Lek antyhistaminowy – 1 Kortykosteroid donosowy – 2 Kortykosteroid doustny – 3	
Odsetek dni wolnych od objawów	Dzień wolny od objawów zdefiniowany jako dzień, w którym pacjent zaraportował 0 punktów w skali RTSS	Odsetek w grupach
Odsetek dni z użyciem leku objawowego	Dzień z użyciem leku objawowego zdefiniowano jako co dzień, w którym użyto choć jednego rodzaju leku objawowego	Odsetek w grupach, wartość p

*Pierwszorzędowy punkt końcowy;

5.4.1. Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS)

W próbie klinicznej *Wahn 2009* jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano średnią nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS).

Wartość ARTSS definiowana jest jako uśredniona wartość RTSS dla wszystkich dni sezonu pylenia i wyliczana według wzoru: $ARTSS = \text{suma dziennych wartości RTSS} / \text{liczba dni}$.

Autorzy badania przedstawili wyniki bazując na danych dla populacji ITT oraz PP.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli [Tabela 8].

Tabela 8. Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS – *Wahn 2009*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica	GRADE
Populacja ITT							
Wahn 2009	Oralair® 300 IR	131	3,25 (2,860)	-1,13** (-1,80; -0,46)	0,001	-28,0%	Wysoka
	PLC	135	4,51 (2,931)				
Populacja PP							
Wahn 2009	Oralair® 300 IR	115	3,28 (2,642)	-1,15* (-1,86; -0,44)	0,0015	-	Wysoka
	PLC	112	4,43 (2,805)				

*obliczono na podstawie dostępnych danych

**obliczona przez autorów metodą najmniejszych kwadratów

Średnia nasilenia objawów w skali RTSS różni się między grupą Oralair® 300 IR i grupą placebo:

- w populacji ITT o -1,13 (95%: 1,96; -0,56),
- w populacji PP o -1,15 (95% CI: -1,86; -0,44).

Różnica jest istotna statystycznie na korzyść Oralair® 300 IR. Różnica ta jest również istotna klinicznie – zgodnie z zakresem podanym w publikacji *Devillier 2014*, minimalna istotna klinicznie różnica to 1,1-1,3. [12]. Względna poprawa wyrażona zmniejszeniem średniej nasilenia objawów w skali RTSS w grupie Oralair® 300 IR względem PLC wyniosła 28,0%. Różnica ta jest większa od wartości rekomendowanej przez WAO, która za minimalnie istotną różnicę uznaje 20% poprawę względem PLC [1313].

5.4.2. Współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS)

W pracy *Wahn 2009* zaraportowano średnią ilość przyjętych dziennie leków objawowych stosowanych doraźnie w postaci współczynnika zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie RMS i obliczono średnią dla obserwowanego sezonu pylenia.

Szczegółowe dane wraz z obliczoną różnicą średnich przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 9].

Tabela 9. Średnia ilość przyjętych dziennie leków objawowych stosowanych doraźnie - Wahn 2009

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
Wahn 2009	Oralair® 300 IR	131	0,60 (0,611)	-0,20** (-0,34; -0,06)	0,0064	Wysoka
	PLC	135	0,79 (0,647)			

**obliczona przez autorów metodą najmniejszych kwadratów

W badaniu *Wahn 2009* odnotowano różnicę w średnim dobowym zużyciu leków w sezonie pylenia, wyrażoną współczynnikiem RMS, pomiędzy grupą Oralair® 300 IR i placebo, która wynosi -1,20 (95%: -0,34; -0,06). Różnica ta jest istotna statystycznie na korzyść Oralair® 300 IR.

5.4.3. Odsetek dni wolnych od objawów

W próbie klinicznej *Wahn 2009*, w publikacji do badania *Halken 2010*, zaraportowano średni odsetek dni wolnych od objawów w każdej z badanych grup w sezonie pylenia.

Szczegółowe dane wraz z obliczoną różnicą średnich przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 10].

Tabela 10. Odsetek dni wolnych od objawów - Wahn 2009

Badanie	Interwencja	N	Średnia	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
Wahn 2009	Oralair® 300 IR	131	22,6%	-	-	Wysoka
	PLC	135	12,7%			

**obliczona przez autorów metodą najmniejszych kwadratów

Średni odsetek dni wolnych od objawów był wyższy w grupie Oralair® 300 IR i wyniósł 22,6%, a w grupie PLC wyniósł 12,7%. Autorzy badanie nie podali czy różnica między grupami była istotna statystycznie.

5.4.4. Odsetek dni z użyciem leku objawowego

W badaniu *Wahn 2009* zaraportowano odsetek dni w sezonie pylenia, w których pacjent zastosował leki objawowe stosowane doraźnie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 11].

Tabela 11. Odsetek dni z użyciem leków objawowych – Wahn 2009

Badanie	Interwencja	N	Średnia	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
Wahn 2009	Oralair® 300 IR	131	35,4%	-	0,0146	Wysoka
	PLC	135	46,5%			

Odsetek dni, w których zastosowano leki objawowe w sezonie pylenia był istotnie statystycznie niższy w grupie Oralair® 300 IR i wyniósł 35,4%, podczas gdy w grupie PLC wyniósł 46,5% (p=0,0146).

5.5. Bezpieczeństwo

We włączonym badaniu klinicznym *Wahn 2009* analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu wycofania zgody pacjenta na dalszy udział w badaniu);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. SAEs);
- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poszczególne zdarzenia niepożądane – zdarzenia występujące w trakcie trwania leczenia (TEAEs);

Okres obserwacji w badaniu *Wahn 2009* obejmował 4 miesiące przed sezonem pylenia, sezon pylenia oraz 2-4 tygodnie po zakończeniu sezonu pylenia (ostatnia wizyta). Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

5.5.1. Przerwanie leczenia

W badaniu *Wahn 2009* autorzy przedstawili dane odnoszące się do przerywania terapii przez pacjentów uczestniczących w badaniu ogółem, z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs), z powodu wycofania zgody oraz z innych powodów. Wszyscy pacjenci, którzy przegrali leczenie, wycofali się z badania jeszcze przed sezonem pylenia.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższych punktów końcowych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Iloraz szans wystąpienia przerywania leczenia ogółem oraz z poszczególnych powodów – *Wahn 2009*

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wartość p	GRADE
Przerwanie leczenia ogółem – I. rok						
<i>Wahn 2009</i>	Oralair® 300 IR	139	8 (5,8)	2,06 (0,61; 7,01)	0,247	Wysoka
	PLC	139	4 (2,9)			
Przerwanie leczenia z powodu AEs– I. rok						
<i>Wahn 2009</i>	Oralair® 300 IR	139	7 (5,0)	3,63 (0,74; 17,81)	0,112	Wysoka
	PLC	139	2 (1,4)			
Wycofanie zgody– I. rok						
<i>Wahn 2009</i>	Oralair® 300 IR	139	1 (0,7)	1,00 (0,06; 16,15)	1,00	Wysoka
	PLC	139	1 (0,7)			

Następujące zdarzenia niepożądane w grupie Oralair® 300 IR doprowadziły do przerywania leczenia: 1 przypadek dyskomfortu w klatce piersiowej, 1 przypadek pęcherzy błony śluzowej jamy ustnej, 3 przypadki świądu jamy ustnej, 1 przypadek obrzęku jamy ustnej i 1 przypadek wymiotów.

Częstość przerywania leczenia ogółem oraz z powodu AEs była wyższa w grupie pacjentów przyjmujących Oralair® 300 IR, jednak różnica nie była istotna statystycznie. W każdej z grup, po 1 pacjencie przerwało leczenie z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, różnica między grupami była nieistotna statystycznie.

5.5.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

Autorzy próby klinicznej *Wahn 2009* przedstawili dane dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs). Szczegółowe dane odnośnie ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Tabela 13. Iloraz szans wystąpienia SAE – Wahn 2009

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wartość p	GRADE
Wahn 2009	Oralair® 300 IR	139	2 (1,44)	0,66 (0,11;4,02)	0,65	Wysoka
	PLC	139	3 (2,16)			

Przeprowadzona analiza statystyczna wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy porównywanymi grupami.

W grupie Oralair® 300 IR u jednego pacjenta nastąpiło zaostrzenie astmy, a u drugiego zdiagnozowano chłoniak Burkitta. Miał on objawy niedrożności przewodów nosowych (ang. nasal congestion) jeszcze przed przyjęciem pierwszej dawki Oralair® 300 IR, co zostało przyjęte przez badacza za pierwszy objaw chłoniaka Burkitta. Żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane za związane z leczeniem.

W grupie placebo wystąpiły następujące SAEs: 1 przypadek ciężkiego bólu brzucha (uznany za związany z przyjętym lekiem), 1 przypadek umiarkowanego zapalenia żołądka i dwunastnicy (niezwiązane z podanym lekiem), 1 przypadek wielourazowości/politraumatyzmu (ang. multiple traumatism) (przed podaniem pierwszej dawki leku).

5.5.3. Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu Wahn 2009 oceniano częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii (TEAEs). TEAE zostało zdefiniowane jako zdarzenie AEs, które wystąpiło w trakcie lub po przyjęciu pierwszej dawki leku. Większość zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia (TEAEs) miała charakter łagodny lub umiarkowany. U 17 (12,2%) pacjentów w grupie Oralair® 300 IR i 8 (5,5%) w grupie PLC wystąpiło poważne TEAE.

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia przedstawiono w tabeli.

Tabela 14. Iloraz szans wystąpienia TEAE ogółem oraz poważnego TEAE – Wahn 2009

Badanie	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	Wartość p	GRADE
TEAEs ogółem – 1. rok									
Wahn 2009	Oralair® 300 IR	139	187	75 (54,0)	4,65 (2,73; 7,91)	2,68 (1,86; 3,86)	3 (3; 5)	<0,05	Wysoka
	PLC	139	45	28 (20,1)					
Poważne TEAEs ogółem									
Wahn 2009	Oralair® 300 IR	139	-	17 (12,2)	2,28 (0,95; 5,48)	-	-	-	Wysoka
	PLC	139	-	8 (5,5)					

Obliczony iloraz szans wystąpienia TEAE wynosi 4,65 (95% CI: 2,73; 7,91), co oznacza, iż szansa wystąpienia TEAE w grupie Oralair® 300 IR jest 4,65 razy większa niż w grupie PLC. Parametr NNH wynosi 3 (95% CI: 3; 5), co oznacza, iż lecząc 3 pacjentów Oralair® 300 IR zamiast PLC w okresie do miesiąca po zakończeniu sezonu pylenia można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku TEAEs. Brak różnic między grupami w ryzyku wystąpienia poważnego TEAE.

5.5.1. Poszczególne zdarzenia niepożądane (TEAE)

W badaniu Wahn 2009 oceniano częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii (TEAEs).

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia przedstawiono w tabeli.

Tabela 15. Iloraz szans wystąpienia poszczególnych TEAE – Wahn 2009

Badanie	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	Wartość p	GRADE
Świąd jamy ustnej – I. rok									
Wahn 2009	Oralair® 300 IR	139	59	45 (32,4)	32,79 (7,77; 138,48)	22,50 (5,57; 90,95)	4 (3; 5)	<0,05	Wysoka
	PLC	139	2	2 (1,4)					
Obrzęk ust- I. rok									
Wahn 2009	Oralair® 300 IR	139	19	18 (12,9)	42,48 (2,53; 712,40)	37,00 (2,25; 608,01)	8 (6; 14)	0,009	Wysoka
	PLC	139	0	0 (0,0)					
Podrażnienie gardła – I. rok									
Wahn 2009	Oralair® 300 IR	139	11	11 (7,9)	1,62 (0,78; 4,31)	-	-	0,132	Wysoka
	PLC	139	10	7 (5,0)					
Kaszel – I. rok									
Wahn 2009	Oralair® 300 IR	139	65	35 (25,18*)	0,93 (0,54; 1,59)	-	-	0,784	Wysoka
	PLC	139	55	37 (26,62*)					
Zapalenie nosogardzieli – I. rok									
Wahn 2009	Oralair® 300 IR	139	22	19 (13,67*)	1,06 (0,53; 2,13)	-	-	0,860	Wysoka
	PLC	139	22	18 (12,95*)					

*obliczono na podstawie dostępnych danych

**obliczona przez autorów metodą najmniejszych kwadratów

Iloraz szansy wystąpienia świądu jamy ustnej wynosi 32,79 (95% CI: 7,77; 138,48) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PLC. Szansa wystąpienia świądu jamy ustnej w grupie Oralair® 300 IR jest 32,79 razy większa niż w grupie PLC. Parametr NNH wynosi 4 (95% CI: 3; 5), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów Oralair® 300 IR zamiast PLC w trakcie przyjmowania podjęzykowej immunoterapii alergenowej można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku świądu jamy ustnej. Oszacowana wartość NNH wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Obliczony iloraz szans wystąpienia obrzęku ust wynosi 42,48 (95% CI: 2,53; 712,40), co oznacza że szansa wystąpienia obrzęku ust jest 42,48 razy większa w grupie Oralair® 300 IR niż w PLC. Parametr NNH wynosi 8 (95% CI: 6; 14) i wykazuje istotność statystyczną. Oznacza to, że lecząc 8 pacjentów Oralair® 300 IR zamiast PLC w trakcie przyjmowania podjęzykowej immunoterapii alergenowej można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku obrzęku ust.

Częstość występowania podrażnienia gardła w czasie trwania badania była nieznacznie wyższa w grupie chorych poddanych immunoterapii z użyciem produktu leczniczego Oralair® 300 IR w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo. Jednakże uzyskana różnica jest nieistotna statystycznie. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w występowaniu kaszlu oraz zapaleniu nosogardzieli – odsetki wstąpienia zdarzeń w obu grupach były podobne.

6. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ORALAIR® 300 IR Z PLACEBO W POPULACJI DOROSŁYCH

6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy, pierwotne badania z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem o akronimach: V034, V053 i V061, porównujące Oralair® z podawanym w tej samej postaci placebo w populacji dorosłych z sezonowym alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłki traw. Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnych tekstów artykułów:

- wyniki V034 w publikacjach *Didier 2007* [17], *Horak 2009* [24], *Didier 2009* [18], *Mailing 2010* [25] – cztery publikacje dotyczące jednego badania randomizowanego, w którym uczestniczyli dorośli (dalej używano nazwy *Didier 2007*);
- wyniki V053 w publikacji *Didier 2011* [19], *Didier 2013* [20] – dwie publikacje dotyczące jednego badania randomizowanego, w pierwszej z nich opublikowano wyniki po 3 latach (3 sezonach pylenia) leczenia, druga z nich stanowi przedłużenie obserwacji po zakończeniu leczenia;
- wyniki V061 w publikacji *Cox 2012* [21];

uwzględnionych w niniejszym przeglądzie.

W badaniu *Didier 2007* pacjentów poddano randomizacji do 4 grup interwencyjnych: Oralair® 100 IR, 300 IR, 500 IR, placebo. Biorąc pod uwagę kryteria włączenia, w dalszej części analizy wyniki zaprezentowano tylko dla wnioskowanej dawki terapeutycznej 300 IR.

W badaniu *Didier 2011* pacjentów poddano randomizacji do 3 grup interwencyjnych: Oralair® 300 IR z leczeniem rozpoczynającym się 2 miesiące przed sezonem pylenia (2M), 300 IR z leczeniem rozpoczynającym się 4 miesiące przed sezonem pylenia (4M) i placebo. Biorąc pod uwagę kryteria włączenia, w dalszej części analizy wyniki zaprezentowano tylko dla wnioskowanej dawki terapeutycznej 300 IR, przy rozpoczęciu leczenia 4 miesiące przed sezonem pylenia, zgodnie z ChPL.

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badań włączonych do przeglądu [Tabela 16].

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do analizy – *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012*

Badanie	<i>Didier 2007</i>	<i>Didier 2011</i>	<i>Cox 2012</i>
Ocena w skali Jadad	5/5 [^]	5/5 [^]	5/5 [^]
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe; n = 42 ośrodki w Europie (Austria, Bułgaria; Czechy; Dania; Francja; Niemcy; Węgry; Włochy; Słowacja; Hiszpania)	Wieloośrodkowe (Austria, Kanada, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Włochy, Polska, Rosja, Słowacja)	Wieloośrodkowe; n=51 ośrodków w Stanach Zjednoczonych
typ badania	DBRCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM)	DBRCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM)	DBRCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM)
randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:1:1:1; lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo	Randomizacja w stosunku 1:1:1; lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo	Randomizacja blokowa (wielkość bloku: 4 pacjentów) w stosunku 1:1; lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo
zaślepienie	Podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>)	Podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>)	Podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>)

Badanie	Didier 2007	Didier 2011	Cox 2012
hipoteza badawcza	<p>Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i>[#]</p> <p>Na podstawie wcześniejszych badań, założono, że do wykrycia różnicy między Oralair® 300 IR a PLC w średniej nasilenia objawów mierzonej w skali RTSS, potrzeba 137 pacjentów, zakładając $\alpha=0,05$, $SD=2,1$. Przy uwzględnieniu utraty pacjentów na poziomie 10%, oszacowano, że do jednego ramienia należy zrekrutować co najmniej 150 pacjentów.</p>	<p>Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i>[#]</p> <p>Wielkość próby równa 144 ocenianych pacjentów na grupę, zapewniła moc statystyczną na poziomie 80% do wykrycia różnicy na poziomie 20% między każdą z grup Oralair® 300 IR a PLC w punkcie końcowym AAAdSS podczas trzeciego sezonu pylenia w trakcie leczenia.</p>	<p>Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i>[#]</p> <p>Założono wartość średniej dziennej CS (obliczoną metodą najmniejszych kwadratów) równą 0,65 w grupie PLC, spodziewaną różnicę średnich między 300 IR a PLC podczas sezonu pylenia - 0,14, $SD=0,50$, przekładającą się na różnicę względną ponad 20%. Na tej podstawie, oszacowano, że przy 404 ocenianych pacjentach, badanie będzie miało moc statystyczną 80% dla wykrycia założonej różnicy.</p>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS <p><u>Drugorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Średnia nasilenia danego objawu (jednego z 6 komponentów skali) w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS Odsetek dni wolnych od objawów Odsetek dni z użyciem leków objawowych Jakość życia Stężenie poziomu immunoglobulin IgE i IgG4 <p>Dodatkowo w publikacji <i>Didier 2009</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie – RMS Średnia nasilenia objawów i zużycia leków CS <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przerwania leczenia Ciężkie zdarzenia niepożądane Zdarzenia niepożądane 	<p><u>Pierwszorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAAdSS) w trzecim sezonie pylenia <p><u>Drugorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS (ARTSS) Średnia nasilenia danego objawu (jednego z 6 komponentów skali) w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS Współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie – RMS Odsetek dni wolnych od objawów i bez użycia leku objawowego Jakość życia (kwestionariusz RQLQ) <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przerwania leczenia Ciężkie zdarzenia niepożądane Zdarzenia niepożądane (TEAEs) 	<p><u>Pierwszorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Średnia dzienna nasilenia objawów i zużycia leków CS (ang. daily CS) <p><u>Drugorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dzienne nasilenie objawów w skali RTSS w sezonie pylenia (daily RTSS), Średni dzienny RMS (ang. daily RMS) w sezonie pylenia Średnia dzienna nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (ang. dialy AdSS) Średnia dzienna nasilenia danego objawu (jednego z 6 komponentów skali) w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS (daily RSS) Stężenie poziomu immunoglobulin IgE i IgG4 Jakość życia w skali (kwestionariusz RQLQ) <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Przerwania leczenia Ciężkie zdarzenia niepożądane Zdarzenia niepożądane
Utrata pacjentów z badania	<p>Oralair® 300 IR vs PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem: 22 (14,2%) vs 10 (6,4%) utrata z okresu obserwacji: 2 (1,29%)* vs 3 (1,92%)* AE: 6 (3,87%)* vs 0 	<p>Oralair® 300 IR (4M) vs PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem: 18 (8,70%)* vs 15 (6,85%)* <p><u>Dla pierwszego roku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem: 18 (8,70%)* vs 15 (6,85%)* 	<p>Oralair® 300 IR vs PLC</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem: 26 (11,16%)* vs 17 (7,08%)* AE: 15 vs 2 wycofanie zgody pacjenta: 4 (1,72%)* vs 6 (2,50%)*

Badanie	Didier 2007	Didier 2011	Cox 2012
	<ul style="list-style-type: none"> wycofanie zgody pacjenta: 11 (7,10%)* vs 6 (3,85%)* inne/nieokreślone: 3 (1,3%)* vs 1 (0,64%)*. 	<p>Przed przystąpieniem do leczenia w drugim roku, z badania dodatkowo wypadło 22 z grupy 300 IR (4M) i 22 z grupy PLC.</p> <p><u>Dla drugiego roku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem: 8 (4,79%)* vs 10 (5,49%)* <p>Przed przystąpieniem do leczenia w trzecim roku, z badania dodatkowo wypadło 8 z grupy 300 IR (4M) i 6 z grupy PLC.</p> <p><u>Dla trzeciego roku</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem: 2 (1,32%)* vs 1 (0,60%)* <p>Zarejestrowane przyczyny utraty pacjentów w roku 1., 2., 3.:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane: 4,3%; 1,6%; 0% wycofanie zgody: 3,2%; 1,0%; 0,9% 	<ul style="list-style-type: none"> utrata z okresu obserwacji: 5 (2,15%)* vs 2 (0,83%)* nieprzestrzeganie zapisów protokołu: 2 (0,86%)* vs 0 wycofanie na wniosek sponsora lub według uznania badacza: 0 vs 3 (1,25%)* ciąża: 0 vs 3 (1,25%)* inne: 0 vs 1 (0,42%)*
Analiza ITT	zachowana	niezachowana (FAS ⁺)	niezachowana (FAS ⁺⁺)
Źródła finansowania	Stallergenes SA	Stallergenes SA	Stallergenes SA
Akronim badania	V034	V053	V061/NCT00955825
Publikacje do badania/Inne źródła danych	Didier 2007, Horak 2009,, Didier 2009, Mailing 2010	Didier 2011, Didier 2013	Cox 2012

* obliczono na podstawie dostępnych danych

na podstawie dostępnych danych przyjęto, że badanie zaprojektowano w metodyce superiority umożliwiającej wykazanie wyższości Oralair® 300 IR nad PLC w ocenie skuteczności

+ analiza full analysis set (FAS) - co najmniej jedna dawka leku i co najmniej jeden zmierzony AdSS w trakcie sezonu pylenia i podczas otrzymywanego leczenia

++ analiza full analysis set (FAS) - co najmniej jedna dawka leku i co najmniej jeden zmierzony dzienny CS w trakcie sezonu pylenia i podczas otrzymywanego leczenia

6.2. Heterogeniczność metodologiczna

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTM w skali Jadad, wszystkie włączone do przeglądu badania: *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012* są wysoce wiarygodnymi źródłami danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (otrzymały 5 punktów na 5 możliwych – dobrze opisane i prawidłowo przeprowadzone randomizacja i zaślepienie, dostępna dokładna informacja o utracie pacjentów z badania).

Próby kliniczne *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012*, są wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem. Metodologicznie włączone są jednorodne pod względem procedury randomizacji oraz zaślepienia. W każdym z badań zamieszczono opis zastosowanej metody randomizacji. W eksperymencie *Didier 2007* blokową procedurę randomizacji przeprowadzono w stosunku 1:1:1:1 do 4 grup interwencyjnych Oralair® 100 IR, 300 IR, 500 IR, placebo, a lista kodów randomizacyjnych została wygenerowana komputerowo. W badaniu *Didier 2011* przeprowadzono randomizację w stosunku 1:1:1

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

do 3 grup: Oralair® 300 IR z leczeniem rozpoczynającym się 2 miesiące przed sezonem pylenia (2M), 300 IR z leczeniem rozpoczynającym się 4 miesiące przed sezonem pylenia (4M), placebo [dane z Didier 2013]. W badaniu Cox 2012 zastosowano randomizację blokową (wielkość bloku: 4 pacjentów) w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: grupa przyjmująca raz dziennie Oralair® 300 IR, grupa przyjmująca raz dziennie placebo. Lista kodów randomizacyjnych została wygenerowana komputerowo. Biorąc pod uwagę kryteria włączenia, w analizie zaprezentowano wyniki tylko dla wnioskowanej dawki terapeutycznej 300 IR, przy rozpoczęciu leczenia 4 miesiące przed sezonem pylenia, zgodnie z ChPL.

W ocenie skuteczności klinicznej w badaniu Didier 2007 podstawowym zbiorem danych była populacja ITT oraz PP (zachowana reguła ITT (*intention-to-treat*)). W badaniu Didier 2011 podstawowym zbiorem danych do oceny skuteczności była populacja FAS (ang. full analysis set), czyli wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego produktu leczniczego i mieli wynik dla choć jednego punktu końcowego AdSS (wartości nasilenia objawów skorygowanej zużyciem leków w skali RTSS) podczas sezonu pylenia w trakcie przyjmowanego leczenia (niezachowana reguła ITT). 2 pacjentów w ramieniu Oralair® 300 IR (4M) oraz 1 pacjent w ramieniu PLC, którzy byli leczeni w trzecim roku trwania badania, nie spełnili tego kryterium i zostali wyłączeni z populacji FAS.

W badaniu Cox 2012 podstawowym zbiorem danych do oceny skuteczności była również populacja FAS, ale definiowana jako wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego produktu leczniczego i mieli wynik dla choć jednego CS (średniej nasilenia objawów i zużycia leków) podczas sezonu pylenia w trakcie przyjmowanego leczenia (niezachowana reguła ITT). 23 pacjentów, którzy w wyniku randomizacji zostali przydzieleni do ramienia Oralair® 300 IR oraz 12 pacjentów, którzy zostali przydzieleni do ramienia PLC, zostali wyłączeni z analizy FAS z powodu braku choć jednej wartości CS podczas sezonu pylenia.

Mimo, iż w badaniu Didier 2007 do oceny skuteczności przejęto inną populację niż w badaniach Didier 2011 i Cox 2012, uznano, że ze względu na mały odsetek pacjentów utraconych w badaniu po randomizacji (w populacji FAS) oraz biorąc pod uwagę specyfikę punktów końcowych, w których utrata pacjentów nie powinna znacząco wpływać na wynik, uznano tę populację za wystarczająco jednorodną do przeprowadzenia metaanalizy.

W badaniu Didier 2007 i Cox 2012 analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu Didier 2011 autorzy nie zdefiniowali populacji do oceny bezpieczeństwa, jednak w opinii analityka populacja ta w pierwszym roku trwania badania objęła wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT), w drugim roku wszystkich, którzy przystąpili do kontynuacji leczenia w drugim sezonie, a w trzecim roku wszystkich, którzy przystąpili do kontynuacji leczenia w trzecim sezonie. Okres obserwacji w próbach klinicznych Didier 2007 i Cox 2012 obejmował 4 miesiące przed sezonem pylenia, sezon pylenia oraz 2 tygodniowy *follow-up* po zakończeniu sezonu pylenia.

W Didier 2011 okres obserwacji obejmował 4 miesiące przed sezonem pylenia oraz sezon pylenia, przez trzy następujące po sobie lata. Całkowity czas leczenia wynosił 166, 172, 171 dni odpowiednio w pierwszym, drugim i trzecim roku leczenia (średnio 5,5 miesiąca na rok). Próbkę krwi dla rutynowych kontroli bezpieczeństwa były pobierane na etapie *screeningu* oraz na koniec okresu leczenia. TEAEs były raportowane od momentu przyjęcia pierwszej dawki leku przez cały sezon pylenia (w kolejnych latach), włączając dni przyjęcia pierwszej i ostatniej dawki badanej interwencji.

Autorzy Didier 2007, Didier 2011 (w publikacji Didier 2013) i Cox 2012 dołączyli opis kalkulacji próby odpowiedniej dla wykazania różnicy między analizowanymi grupami. W żadnych z badań nie odnaleziono informacji na temat hipotezy badawczej, choć można podejrzewać, iż wszystkie badania pierwotnie zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości Oralair® nad PLC w ocenie skuteczności.

W próbie klinicznej Didier 2007, do zaprojektowania badania przyjęto, na podstawie wcześniejszych badań, że do wykrycia różnicy między Oralair® a PLC w średniej nasilenia objawów mierzonej w skali RTSS, potrzeba 137 pacjentów, zakładając $\alpha=0,05$, $SD=2,1$. Przy uwzględnieniu utraty pacjentów na poziomie 10%, oszacowano, że do jednego ramienia należy zrekrutować co najmniej 150 pacjentów. Skuteczność kliniczna przy użyciu RTSS została zbadana przy użyciu modelu analizy kowariancji ANCOVA, ze zmiennymi zależnymi: typ leczenia (Oralair® lub PLC) oraz rodzaj ośrodka i zmiennymi towarzyszącymi: obecność astmy, rodzaj alergii (mono- lub poliwalentne). Normalność rozkładu reszt sprawdzono testem Shapiro-Wilka. Ze względu na skośny rozkład

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

danych zastosowano również metody nieparametryczne jako analizę dodatkową do oceny pierwszorzędowych punktów końcowych.

Na początku w próbie klinicznej *Didier 2011*, w protokole badania, założono, że głównym punktem końcowym będzie ARTSS podczas trzeciego sezonu pylenia. Ze względu jednak na rekomendacje EMA zalecające użycie punktu końcowego, który brałby pod uwagę i objawy i zużycie leków, w drugim roku badania, przy zachowanym zaślepieniu danych, zmieniono protokół uznając AAdSS w trzecim sezonie pylenia za główny punkt końcowy [14]. ARTSS pozostało punktem drugorzędowym. Wielkość próby równa 144 ocenianych pacjentów na grupę, zapewniła moc statystyczną na poziomie 80% do wykrycia różnicy na poziomie 20% między każdą z grup Oralair® a PLC w punkcie końcowym AAdSS podczas trzeciego sezonu pylenia w trakcie leczenia.

W badaniu *Cox 2012*, początkowo za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto średnią nasilenia objawów w skali RTSS adiustowaną zużyciem leków objawowych stosowanych doraźnie (AAdSS) pierwotne szacowanie populacji przeprowadzono dla tej zmiennej. Przy założeniu dwustronnego testu, $\alpha=0,05$, $SD=3,603$, mocy statystycznej 90%, oszacowano, że potrzeba 382 pacjentów do wykrycia różnicy -1,2 pomiędzy aktywnym leczeniem a placebo podczas sezonu pylenia. Dodatkowo, przy założeniu, że 20% pacjentów nie zakwalifikuje się do udziału w badaniu po przejściu screeningu oraz zakładając utratę pacjentów na poziomie 10%, zaplanowano screeningu 550 pacjentów i randomizację 424 pacjentów. Po rekomendacji WAO [13] oraz przy zachowaniu zaślepienia, pierwszorzędowy punkt końcowy został zmieniony na dzienny CS – wynik łączny RTSS i RMS. Założono wartość średniej dziennego CS (obliczoną metodą najmniejszych kwadratów) równą 0,65 w grupie PLC, spodziewaną różnicę średnich między 300 IR a PLC podczas sezonu pylenia -0,14, $SD=0,50$, przekładającą się na różnicę względną ponad 20%. Na tej podstawie, oszacowano, że przy 404 ocenianych pacjentach, badanie będzie miało moc statystyczną 80% dla wykrycia założonej różnicy.

Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu SAS. Dane dla 3 roku, różnice w AAdSS, ARTSS, ARMS, i sześciu objawach RSS między Oralair® a PLC analizowane były za pomocą analizy kowariancji ANCOVA ze zmiennymi zależnymi: typ leczenia (Oralair® lub PLC) oraz rodzaj ośrodka i zmiennymi towarzyszącymi: wiek, płeć, obecność astmy, rodzaj uczulenia (mono- lub poliwalentne). Do analizy całkowitego RQLQ w szczycie sezonu pylenia, dodano również zmienną towarzyszącą w postaci całkowitej liczby punktów RQLQ na etapie randomizacji.

We włączonych do analizy badaniach (*Didier 2007*, *Didier 2011* i *Cox 2012*) zastosowano podwójne maskowanie próby (ang. *double-blind*) co zapewnia jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, pozwalając na uniknięcie błędów oraz kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji. Aktywna interwencja była nie do odróżnienia od placebo (tabletki placebo nie zawierały aktywnej substancji, ale poza tym miały identyczny smak i wygląd co tabletki Oralair® 300 IR).

W każdym z włączonych badań podano informacje na temat utraty pacjentów z badania.

W metaanalizach uwzględniono wyniki dwóch badań dla 1. roku leczenia – zależnie od dostępnych danych:

- w przypadku punktów końcowych takich jak: średnia nasilenia objawów, średnia zużycia leków, CS, przeprowadzono metaanalizę wyników z badań *Didier 2007* i *Cox 2012*,
- w przypadku jakości życia, przeprowadzono metaanalizę wyników z badań *Didier 2011* i *Cox 2012*.

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

6.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badań [Tabela 17].

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Tabela 17. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań - Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012

Badanie	Didier 2007		Didier 2011		Cox 2012	
	Oralair® 300 IR	PLC	Oralair® 300 IR	PLC	Oralair® 300 IR	PLC
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18 – 45 lat; umiarkowany do ciężkiego sezonowy alergiczny nieżyt nosa i (lub) zapalenie spojówek, wywołany pyłkami traw, trwający od co najmniej 2 lat, potwierdzony dodatnim wynikiem testu skórnoalergicznego na alergeny 5 traw (średnica bąbla ≥ 3 mm) i obecność specyficznych osoczowych przeciwciał IgE co najmniej klasy 2 (test CAP) skierowane przeciwko pyłkowi traw; chorzy uczuleni również na inne alergeny; chorzy ze współwystępującą astmą leczeni wyłącznie β_2-agonistami 		<ul style="list-style-type: none"> wiek 18 – 50 lat; alergiczny nieżyt nosa i (lub) zapalenie spojówek wywołany przez pyłki traw, trwający od co najmniej 2 lat potwierdzony dodatnim wynikiem testu skórnoalergicznego (na 5 traw; średnica bąbla > 3 mm) i obecnością swoistych przeciwciał IgE przeciw pyłkowi tymotki łąkowej ($\geq 0,7$ kU/L) [20] ≥ 12 pkt w skali RRTSS[#] 		<ul style="list-style-type: none"> wiek 18 – 65 lat; alergiczny nieżyt nosa i (lub) zapalenie spojówek wywołany przez pyłki traw, trwający od co najmniej 2 lat i potwierdzony dodatnim wynikiem testu skórnoalergicznego (średnia długość średnicy bąbla > 5 mm lub większa od średnicy negatywnej kontroli, najdłuższa średnica odczynu skórnoalergicznego ≥ 10) na alergen tymotki łąkowej ≥ 12 pkt w skali RRTSS[#] FEV1 $\geq 80\%$ wartości należnej 	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> alergiczny nieżyt nosa i (lub) zapalenie spojówek wywołany współwystępującą alergią na inne alergeny, która może mieć znaczący wpływ na obserwowane objawy w trakcie przebiegu badania lub symptomy ANN w trakcie leczenia spowodowane alergenami innymi niż alergeny pyłków traw wcześniejsza immunoterapia swoista inne, ogólne przeciwwskazania do AIT 		<ul style="list-style-type: none"> klinicznie istotne objawy innej alergii (sezonowej lub całorocznej) w trakcie sezonu pylenia traw chorzy ze współwystępującą astmą leczeni lekami innymi niż β_2-agonistami 		<ul style="list-style-type: none"> alergia potwierdzona dodatnim wynikiem testu skórnoalergicznego na pyłek jakiegokolwiek innej endemicznej trawy występującej w danym regionie podczas sezonu pylenia (w tym <i>Cynodon dactylon</i>, <i>Paspalum notatum</i>, <i>Sorghum halepense</i>) klinicznie istotne objawy innej alergii, które potencjalnie mogą nachodzić na objawy w trakcie pylenia traw (alergia na drzewa, roztozce, pleśń) chorzy ze współwystępującą astmą leczeni lekami innymi niż β_2-agonistami 	

Zgodnie z danymi przyjętymi w nieopublikowanym protokole badania, wartość punktów w skali RTSS na poziomie 14 ma przełożenie na postać umiarkowaną do ciężkiej ANNiS. Średnia RTSS w wyjściowym pomiarze (ang. baseline) była wyższa niż 14 pkt.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z włączonych prób klinicznych zostały precyzyjnie określone. W badaniu *Didier 2007* randomizacją objęto 628 (155 pacjentów przydzielono do grupy Oralair® 300 IR i 156 do grupy PLC oraz 157 pacjentów do grupy Oralair® 100 IR i 160 do grupy Oralair® 500 IR), spełniających powyższe kryteria. W próbie klinicznej *Didier 2011* 633 pacjentów spełniających ww. kryteria włączenia/wykluczenia losowo przydzielono do trzech ramion terapeutycznych: 207 pacjentów przydzielono do grupy Oralair® 300 IR 4M – rozpoczynających leczenie 4 miesiące przed sezonem pylenia, 207 pacjentów do grupy Oralair® 300 IR 2M – rozpoczynających leczenie 2 miesiące przed sezonem pylenia i 219 pacjentów do grupy PLC. A w próbie klinicznej *Cox 2012* randomizacją objęto 473 spełniających powyższe kryteria: 233 pacjentów przydzielono do grupy Oralair® 300 IR, i 240 do grupy PLC.

We wszystkich analizowanych eksperymentach klinicznych pacjenci musieli wyrazić pisemną zgodę na udział w badaniu.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 18].

Tabela 18. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanych badań - Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012

Cecha populacji/parametr	Didier 2007		Didier 2011		Cox 2012	
	Oralair® 300 IR	PLC	Oralair® 300 IR	PLC	Oralair® 300 IR	PLC
Liczebność, N	136	148	188	205	228+	210+

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Cecha populacji/parametr	Didier 2007		Didier 2011		Cox 2012	
	Oralair® 300 IR	PLC	Oralair® 300 IR	PLC	Oralair® 300 IR	PLC
Wiek, średnia w latach (SD)	28,7 (7,34)	29,1 (7,60)	30,9 (8,25)	30,2 (8,56)	36,8 (11,27)	37,6 (11,64)
Płeć żeńska (K), n (%)	62 (45,6)*	60 (40,5)*	66* (35,1)	83* (40,5)	109 (51,9)	125 (54,8)
Średnia wartość BMI (SD), kg/m²	24,5 (4,13)	23,7 (3,54)	24,28 (3,75)	23,99 (4,11)	-	-
Chorzy z astmą, n (%)	15* (11,0)	13* (8,8)	28* (14,9)	32* (15,6)	38 (18,3)#	50 (21,9)
Chorzy z alergią monowalentną, n (%)	-	-	74* (39,4)	81* (39,5)	-	-
Chorzy z alergią poliwalentną, n (%)	70* (51,5)	85* (57,4)	114* (60,6)	124* (60,5)	166 (79,0)‡	175 (76,8)‡
Średnia RTSS (SD)	-	-	14,1 (1,67)	14,1 (1,76)	14,9 (1,95)	14,9 (1,91)
Czas trwania ANNiS, lata (SD)	-	-	-	-	22,3 (12,8)	23,4 (12,8)
Obecnie palący, n (%)	-	-	-	-	13 (6,2)	19 (8,3)
Byli palacz, n (%)	-	-	-	-	40 (19,0)	31 (13,6)
FEV₁ (% wartości należnej)	-	-	-	-	98,9 (11,09)	97,7 (10,31)
Specyficzne IgE przeciw tymotce łąkowej (kU/L)	-	-	-	-	2,14\$ (1,59-2,88)	2,60\$ (1,97-3,42)

*obliczone na podstawie dostępnych danych; +FA5; # dane dostępne tylko dla 208 pacjentów; ‡ uczuleni na alergeny pyłków 5 traw i co najmniej jeden inny alergen; \$ średnia geometryczna (95% CI)

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badań *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012* można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych były do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych. Jednak porównując charakterystyki wyjściowe pacjentów między badaniami można zauważyć, iż nieco starszych pacjentów włączono do próby amerykańskiej – *Cox 2012*. Badanie *Cox 2012* było również najbardziej zrównoważone pod względem płci, w badaniach *Didier 2007* i *Didier 2011* większy odsetek stanowili mężczyźni.

Do wszystkich analizowanych prób klinicznych włączono zarówno pacjentów z alergią monowalentną jak i poliwalentną. W badaniu *Didier 2007* te grupy były zrównoważone, z nieznacznie większym odsetkiem pacjentów z alergią poliwalentną. U pozostałych dwóch badaniach *Didier 2011* i *Cox 2012* przeważali pacjenci z alergią poliwalentną.

Do badań *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012* włączono również chorych z astmą, którzy stanowili od ok. 10% pacjentów w badaniu *Didier 2007*, do ok. 20% w badaniu *Cox 2012*.

6.4. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji (Oralair® 300 IR vs PL) zastosowanych w badaniach *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012* [Tabela 19]. Dla Oralair® zaprezentowano, zgodnie z kryteriami włączenia, jedynie dane dla ramiona 300 IR, dla terapii rozpoczynającej się 4 miesiące przed sezonem pylenia.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Tabela 19. Charakterystyka interwencji - Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012

Badanie	Interwencja	Skład	Dawkowanie inicjacja	Dawkowanie kontynuacja	Sposób podania leku	Okres leczenia
Didier 2007	Oralair® 300 IR	ekstrakt alergenów 5 traw: <i>Dactylis glomerata</i> , <i>Poa pratensis</i> , <i>Lolium perenne</i> , <i>Anthoxanthum odoratum</i> i <i>Phleum pratense</i> (Stallergenes)	przez pierwsze trzy dni wzrastająca dawka od 100 do 300 IR: 100 IR (jedna tabletkę), 200 IR (dwie tabl.), 300 IR (1 tabletkę)	1 tabletkę - raz dziennie rano, przed jedzeniem i piciem	tabletki podjęzykowe (pacjenci zostali poinstruowani aby trzymać tabletkę pod językiem do momentu jej całkowitego rozpuszczenia)	rozpoczęcie terapii 4 miesiące przed sezonem pylenia i kontynuacja w trakcie
	PLC	placebo w postaci tabletki o takim samym kształcie, wielkości i kolorze jak tabletkę zawierająca alergeny	przez pierwsze trzy dni taka sama ilość tabletek jak w drugim ramieniu			
Didier 2011	Oralair® 300 IR	ekstrakt alergenów 5 traw: <i>Dactylis glomerata</i> , <i>Poa pratensis</i> , <i>Lolium perenne</i> , <i>Anthoxanthum odoratum</i> i <i>Phleum pratense</i> (Stallergenes)	-	1 tabletkę raz dziennie	tabletki podjęzykowe	rozpoczęcie terapii 4 miesiące przed sezonem pylenia i kontynuacja w trakcie, przez 3 kolejne sezony
	PLC	placebo w postaci tabletki o takim samym wyglądzie i smaku jak tabletkę zawierająca alergeny	-			
Cox 2012	Oralair® 300 IR	ekstrakt alergenów 5 traw: <i>Dactylis glomerata</i> , <i>Poa pratensis</i> , <i>Lolium perenne</i> , <i>Anthoxanthum odoratum</i> i <i>Phleum pratense</i> (Stallergenes)	-	1 tabletkę raz dziennie o tej samej porze	tabletki podjęzykowe (pacjenci zostali poinstruowani aby trzymać tabletkę pod językiem do momentu jej całkowitego rozpuszczenia)	rozpoczęcie terapii 4 miesiące przed sezonem pylenia i kontynuacja w trakcie
	PLC	placebo w postaci tabletki o takim samym wyglądzie i smaku jak tabletkę zawierająca alergeny	-			

6.5. Heterogeniczność kliniczna

Kryteria włączenia do badań *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012* były bardzo precyzyjnie określone oraz zbieżne w zakresie kryteriów demograficznych oraz klinicznych, choć można było odnotować pewne cechy różnicujące populację pacjentów uczestniczących w badaniach pod względem klinicznym.

Proces wyłączenia pacjentów do ww. prób klinicznych przebiegał według podobnych kryteriów. Do wszystkich badań włączano osoby obu płci z alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłki traw, trwającym od co najmniej 2 lat, potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego (na 5 traw lub tymotkę

łąkową). Dodatkowo w *Didier 2007* i *Cox 2012* wymagano obecności swoistych przeciwciał IgE przeciw pyłkowi traw (*Didier 2007*) lub specyficznych skierowanych przeciwko tymotce łąkowej (*Cox 2012*). Z wszystkich badań wyłączone pacjenci z alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek wywołanym współwystępującą alergią na inne alergeny, która mogła mieć znaczący wpływ na obserwowane objawy w trakcie przebiegu badania lub symptomy ANNiS w trakcie leczenia spowodowane alergenami innymi niż alergeny pyłków traw. Dodatkowo z badania *Cox 2012* wyłączone pacjenci z alergią potwierdzoną dodatnim wynikiem testu skórniego na pyłek jakiegokolwiek innej endemicznej trawy występującej w danym regionie podczas sezonu pylenia (w tym *Cynodon dactylon*, *Paspalum notatum*, *Sorghum halepense*).

Do badania *Didier 2007* włączono pacjentów z postacią umiarkowaną do ciężkiej ANNiS, natomiast w kryteriach włączenia do badań *Didier 2011* i *Cox 2012* nie podano stopnia zaawansowania ANNiS. Należy jednak zwrócić uwagę na inny parametr, który stanowił kryterium włączenia do wszystkich włączonych prób klinicznych – nasilenie objawów w skali RTSS wynoszące co najmniej 12 punktów. W badaniu *Didier 2011* i *Cox 2012* średnia wartość punktów w skali RRTS oceniająca nasilenie objawów wynosiła ponad 14 punktów (w badaniu *Cox 2012* – ok. 15 pkt). Zgodnie z danymi przyjętymi w protokole badania, wartość punktów w skali RTSS na poziomie 14 ma przełożenie na postać umiarkowaną do ciężkiej ANNiS.

Widoczne są pewne różnice dotyczące cech klinicznych w charakterystyce wyjściowej pacjentów uczestniczących we włączonych badaniach. Średnia wieku w badaniu *Didier 2007* i *Didier 2011* była podobna, równa ok. 30 lat. Do próby klinicznej amerykańskiej *Cox 2012* włączono starszych pacjentów, średni wiek pacjentów wynosił ok. 37-38 lat. Badanie *Cox 2012* było najbardziej zrównoważone pod względem płci, w badaniach *Didier 2007* i *Didier 2011* większy odsetek stanowili mężczyźni.

Do wszystkich analizowanych badań włączono pacjentów z astmą, ale wyłącznie chorych leczonych β_2 -agonistami. Największy odsetek pacjenci z astmą stanowili w badaniu *Cox 2012*, ok. 20%. W badaniu *Didier 2007* było ich dwukrotnie mniej, ok. 10%, a w badaniu *Didier 2011* ok. 15%.

We wszystkich włączonych badaniach, znajdowali się zarówno pacjenci z alergią monowalentną jak i poliwalentną. W badaniu *Cox 2012* przeważali chorzy z alergią poliwalentną – stanowili oni ponad 75% włączonych do badania pacjentów. W próbie klinicznej *Didier 2007* odsetek pacjentów z alergią mono- i poliwalentną był podobny, a w badaniu *Didier 2011* nieznacznie więcej włączono pacjentów z alergią poliwalentną (ok. 60%).

Analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą sposobem podawania, a nieznacznie różniły się dawkowaniem Oralair®. Tabletki placebo miały wygląd i smak podobny do tabletki Oralair®, tak że były nierozróżnialne dla pacjenta. Każdy pacjent przyjmował jedną tabletkę dziennie. W badaniu *Didier 2007* przez pierwsze 3 dni następowała eskalacja dawki do osiągnięcia finalnej dawki terapeutycznej, w pozostałych badaniach *Didier 2011* i *Cox 2012* pacjenci od razu przyjmowali dawkę docelową. W każdym z badań Oralair® stosowano w zarejestrowanej dawce 300IR. Różnice w badaniu *Didier 2011* dotyczyły momentu rozpoczęcia terapii – w jednym ramieniu podawano pacjentom Oralair® 300 IR 2 miesiące przed spodziewanym rozpoczęciem sezonu pylenia, w drugim 4 miesiące przed rozpoczęciem. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono tylko dla ramienia zgodnego z ChPI, czyli uwzględniającej rozpoczęcie terapii 4 miesiące przed sezonem pylenia. Różnica w badaniu *Cox 2012* polegała z kolei na stosowaniu różnych dawek Oralair® w poszczególnych ramionach. Poza ramieniem 300 IR, jednej z grup pacjentów podawano Oralair® w dawce 100 IR, a kolejnej grupie w dawce 500 IR. W analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono jedynie dane dla zarejestrowanej dawki terapeutycznej 300IR. Dawkę 100 IR jako dawkę inicjującą stosowaną przez 1 dzień, wykluczono z analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Liczba pacjentów uczestniczących w badaniach była zbliżona. Wszystkie próby kliniczne przeprowadzono na stosunkowo dużej populacji pacjentów (po ponad 100 pacjentów na grupę).

Nie stwierdza się istotnych heterogeniczności klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną.

6.6. Skuteczność kliniczna

W analizowanych badaniach skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

- Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS);
- Współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS);
- Średnia nasilenia objawów i zużycia leków (CS);
- Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAdSS);
- Odsetek dni z użyciem leków objawowych;
- Odsetek dni bez użycia leków objawowych;
- Odsetek dni wolnych od objawów;
- Jakość życia.

Analiza skuteczności dla ocenianych punktów końcowych była przeprowadzona:

- W badaniu *Didier 2007* dla populacji ITT (*intention-to treat*), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji;
- W badaniu *Didier 2011* dla populacji FAS (*full analysis set*), czyli wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej I dawkę badanego produktu leczniczego i mieli wynik dla choć jednego AdSS (średniej nasilenia objawów skorygowanej zużyciem leków) podczas sezonu pylenia w trakcie przyjmowanego leczenia;
- W badaniu *Cox 2012* dla populacji FAS (*full analysis set*), czyli wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej I dawkę badanego produktu leczniczego i mieli wynik dla choć jednego CS (średniej nasilenia objawów i zużycia leków) podczas sezonu pylenia w trakcie przyjmowanego leczenia.

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli [Tabela 20].

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Tabela 20. Charakterystyka punktów końcowych - Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012

Punkt końcowy	Didier 2007			Didier 2011			Cox 2012		
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników			
Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS)*	Skala RTSS składa się z oceny 6 objawów pyłkowicy: kichania, kataru, świądu nosa, zatkania nosa, świądu oczu i łzawienia. Nasilenie każdego z tych objawów oceniane jest w skali 0-3, gdzie 0 oznacza brak objawu, 1 – łagodne objawy (objaw obecny lecz łatwo tolerowany), 2 – umiarkowane objawy (objaw zauważalnie utrudniający lecz możliwy do tolerowania), 3 – poważne objawy (objaw ciężki do tolerowania i/lub powodujący zakłócenia codziennej aktywności i/lub snu). Od około miesiąca przed sezonem pylenia oraz podczas sezonu, pacjenci wypełniali codziennie dzienniczki przyznając punkty poszczególnym objawowo nosowym i ocznym. Suma wartości przyznanych dla każdego objawu została określona jako dzienny RTSS. W publikacji nie zaraportowano średniego RTSS dla sezonu pylenia a jedynie średnią dzienną RTSS na pacjenta (obliczoną metodą najmniejszych kwadratów).	MD (95% CI), wartość p	Od około 3 tygodni przed sezonem pylenia oraz podczas sezonu, pacjenci wypełniali codziennie dzienniczki przyznając punkty poszczególnym objawowo nosowym i ocznym. Suma wartości przyznanych dla każdego objawu w danym dniu została określona jako dzienny RTSS. W publikacji nie zaraportowano średniego RTSS dla sezonu pylenia a jedynie średnią dzienną RTSS na pacjenta (obliczoną metodą najmniejszych kwadratów).	MD (95% CI), wartość p	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników			
Współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS)	Wartość średnia RMS uzależniona jest od ilości i rodzaju przyjmowanych leków objawowych stosowanych doraźnie w celu ograniczenia nasilenia objawów lub ich wyeliminowania. Chorym zalecano następujący schemat postępowania w sytuacji występowania ciężkich/uciążliwych objawów: zastosowanie leków antyhistaminowych doustnych i/lub w postaci kropli do oczu; jeżeli objawy nie zostały opanowane – zastosowanie donosowych (miejscowych) kortykosteroidów; jeżeli objawy nadal nie są opanowane – zastosowanie (doustnych) kortykosteroidów o działaniu ogólnym, po konsultacji z lekarzem. Sposób obliczenia wartości RMS (ang. rescue medication score) polega na codziennym przyznawaniu punktów według następującego schematu: Brak zastosowanego leku wspomagającego – 0 pkt Lek antyhistaminowy stosowany do oczu – 0,5 pkt Lek antyhistaminowy stosowany doustnie – 1 pkt	MD (95% CI), wartość p	Wartość RMS była każdego dnia raportowana przez pacjenta w dzienniczku (ang. daily record card). Wartości RMS obliczana była wg następującego schematu: Brak zastosowanego leku wspomagającego – 0 pkt Lek antyhistaminowy – 1 pkt Kortykosteroid donosowy – 2 pkt Kortykosteroid doustny – 3 pkt Wyniki zostały zaprezentowane jako średnia RMS dla sezonu pylenia obliczona na podstawie dziennych RMS.	MD (95% CI), wartość p	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników			

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Didier 2007		Didier 2011		Cox 2012	
Punkt końcowy	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników
	<p>Kortykosteroid donosowy – 2 pkt Kortykosteroid doustny – 3 pkt Dla każdego pacjenta, współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych łącznie – RMS jest średnią dziennych RMS.</p> <p>W wyniku rekomendacji WAO, która uznana, że na ciężkość oraz częstość występowania objawów wpływ mają stosowane leki doraźne, w dodatkowej analizie przeprowadzono wyliczenie współczynnika CS (punkt łączący symptomy i zużycie leków doraźnych). Metoda ta przyznaje równą wagę objawom oraz zużyciu leków doraźnych, zakładając, że każde z nich jest odpowiedzialne w równym stopniu za obciążenie pacjenta chorobą (ang. burden of disease). CS obliczano wg wzoru: $CS = (RTSS/6 + RMS)/2$. CS został obliczony dla każdego pacjenta, dla każdego dnia sezonu pylenia. W badaniu podano wartość średniej dziennych CS.</p>	<p>MD (95% CI), wartość p</p>			
Średnia nasilenia objawów i zużycia leków (CS; Combined Score)					<p>Dzienny CS został zastosowany zgodnie z zaleceniami WAO jako główny punkt końcowy w badaniu.</p> <p>CS jest swoistym dla pacjenta współczynnikiem łączącym objawy wyrażone w skali RTSS ze zużyciem leków doraźnych wyrażonym jako RMS, obliczanym wg wzoru: $CS = (RTSS/6 + RMS)/2$.</p> <p>W badaniu zaraportowano średnią (obliczoną metodą najmniejszych kwadratów) dzienną CS.</p> <p>MD (95% CI), wartość p</p>
Średnia nasilenia skorygowana zużyciem leków (AAAdSS)					<p>W publikacji nie zaraportowano średniej AAAdSS dla sezonu pylenia, a jedynie średnią dzienną (AdSS) obliczoną metodą najmniejszych kwadratów.</p> <p>AdSS odnosi się do wartości dziennej RTSS adiurowanej zużyciem leków przyjmowanych doraźnie.</p> <p>Dzienna AdSS jest równa AdSS obliczane jest zgodnie z następującym algorytmem: 1. Pierwszego dnia AdSS jest równe RTSS 2. Jeśli pacjent nie przyjął żadnych leków w dniu d-1 oraz dniu d, to $AsSSd=RTSSd$</p> <p>MD (95% CI), wartość p</p>

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Didier 2007		Didier 2011		Cox 2012	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
			zarówno rankiem danego dnia jak i wieczorem, korygowanie wyniku RTSS następuje dla danego dnia oraz dnia następnego. AdSS obliczane jest zgodnie z następującym algorytmem: 1. Pierwszego dnia AdSS jest równe RTSS 2. Jeśli pacjent nie przyjął żadnych leków w dniu d-1 oraz dniu d, to $AdSS_d = RTSS_d$ 3. Jeśli pacjent przyjął lek dozażnie w dniu d, to: $AdSS_d = \max(AdSS_{d-1}, AdSS_d)$ i $AdSS_{d+1} = \max(AdSS_d, AdSS_{d+1})$ AAAdSS to średnia niebrakujących dziennych AdSSs w sezonie pylenia.		3. Jeśli pacjent przyjął lek dozażnie w dniu d, to: $AdSS_d = \max(AdSS_{d-1}, AdSS_d)$ i $AdSS_{d+1} = \max(AdSS_d, AdSS_{d+1})$	
Odsetek dni z uzyciem leku objawowego	W przypadku uciążliwych/ciężkich objawów, pacjenci mogli korzystać z leków objawowych. Pacjenci zostali poinstruowani, aby zacząć od leku antyhistaminowego (cetyryzyny), a jeśli to nie zapewni wystarczającej kontroli objawów mogli użyć donosowego kortykosteroidu (furoinian mometazonu). Na tej podstawie obliczono odsetek dni bez zastosowania leków objawowych.	Mediana w grupach, wartość p	-	-	-	-
Odsetek dni wolnych od objawów	Dzień wolny od objawów zdefiniowano, jako dzień dla którego dla wszystkich 6 komponentów skali oceniające nasilenie objawów RTSS, w danym dniu pacjent przyznał 0 punktów – oznaczający brak objawów.	Mediana w grupach	-	-	-	-
Dni wolne od objawów i użycia leków objawowych		-	Dni wolne od objawów i użycia leków objawowych zostały zdefiniowane jako dni, w których pacjent nie miał żadnych objawów oraz nie przyjął żadnych leków objawowych. Odsetek tych dni wyliczono wg wzoru: $100 \times (\text{liczba dni wolnych od symptomów i}$	Średnia w grupach	-	-

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytku nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Didier 2007		Didier 2011		Cox 2012	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
			użycia leków objawowych/liczba dni w sezonie pylenia)			
Jakość życia	<p>Jakość życia pacjenta została oceniona przy użyciu specyficznego dla choroby kwestionariusza, wypełnianego samodzielnie przez pacjenta - RQLQ (ang. Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire). Poszczególne domeny oceniane w ramach RQLQ były ważone po równo.</p> <p>Kwestionariusz wypełniany był przez pacjenta przed rozpoczęciem leczenia, na początku sezonu pylenia, w szczycie sezonu pylenia oraz na zakończenie leczenia. [18]</p>	-	<p>Jakość życia pacjenta została oceniona przy użyciu specyficznego dla choroby kwestionariusza, wypełnianego samodzielnie przez pacjenta - RQLQ (ang. Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire).</p> <p>Kwestionariusz wypełniany był przez pacjenta w zakładnym szczycie sezonu pylenia. Mniejsza ilość przyznawanych punktów oznaczała lepszą jakość życia. [20]</p>	<p>Jakość życia pacjenta została oceniona przy użyciu specyficznego dla choroby kwestionariusza, wypełnianego samodzielnie przez pacjenta - RQLQ (ang. Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire).</p> <p>Kwestionariusz wypełniany był przez pacjenta przed rozpoczęciem leczenia podczas screeningu oraz w zakładnym środku sezonu pylenia (wizyta 5.).</p>	<p>MD (95% CI), wartość p</p>	<p>MD (95% CI), wartość p</p>

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

6.6.1. Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS)

W badaniach *Didier 2007* pierwszorzędnym punktem końcowym było nasilenie objawów w sezonie pylenia w skali RTSS. Wyniki dla poszczególnych ramion przedstawiono w postaci średnich oraz median dla sezonu pylenia. W badaniu przedstawiono wyniki po I sezonie pylenia (I. rok).

W badaniu *Didier 2011* oceniano średnią nasilenia objawów w sezonie pylenia mierzoną w skali RTSS (ARTSS) (składowa głównego punktu końcowego AAdSS). W publikacji przedstawiono średnią dla trzeciego roku leczenia.

W publikacji *Cox 2012* nie raportowano średniej nasilenia objawów dla sezonu pylenia (średniej sezonowej), a jedynie dzienne nasilenie objawów w skali RTSS w sezonie pylenia (*daily RTSS*), które przedstawiono w postaci średniej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów (średnia dzienna). Zaprezentowano wyniki po I. sezonie pylenia (I. rok).

Ze względu na to, iż we wszystkich włączonych badaniach punkt końcowy oceniający nasilenie objawów został oceniony w tej samej skali – RTSS i przedstawiony w postaci średniej, przyjęto że średnie z poszczególnych prób klinicznych są porównywalne (jedynie obliczone w inny sposób) i odzwierciedlają dzienną średnią nasilenia objawów w sezonie pylenia (w skali RTSS).

Autorzy badania przedstawili wyniki bazując na danych dla populacji ITT oraz FAS.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 21].

Tabela 21. Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS) – *Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica	GRADE
I. rok							
<i>Didier 2007*</i>	Oralair® 300 IR	136	3,58 (2,98)	-1,39 (-2,09; -0,69)	0,0001	-28,2%*	Wysoka
	PLC	148	4,93 (3,23)				
<i>Cox 2012**</i>	Oralair® 300 IR	208	3,21** (4,54*)	-0,95 (-1,59; -0,31)	0,004*	-22,9%	
	PLC	228	4,16** (4,51*)				
Wynik metaanalizy		Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size WMD = -1,15 (-1,62;-0,68) Z test p (theta=1) < 0,0001					
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 0,8267 (df = 1) p = 0,3632 I ² (inconsistency) = 0,00%					
GRADE		Wysoka					
III. rok							
<i>Didier 2011**</i>	Oralair® 300 IR	149	2,67** (3,63*)	-1,37 (-2,03; -0,71)	<0,001**	-33,9%	Wysoka
	PLC	165	4,03** (3,71*)				

*wyniki przedstawione dla populacji ITT

** wyniki przedstawione dla populacji FAS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

**obliczona przez autorów metodą najmniejszych kwadratów

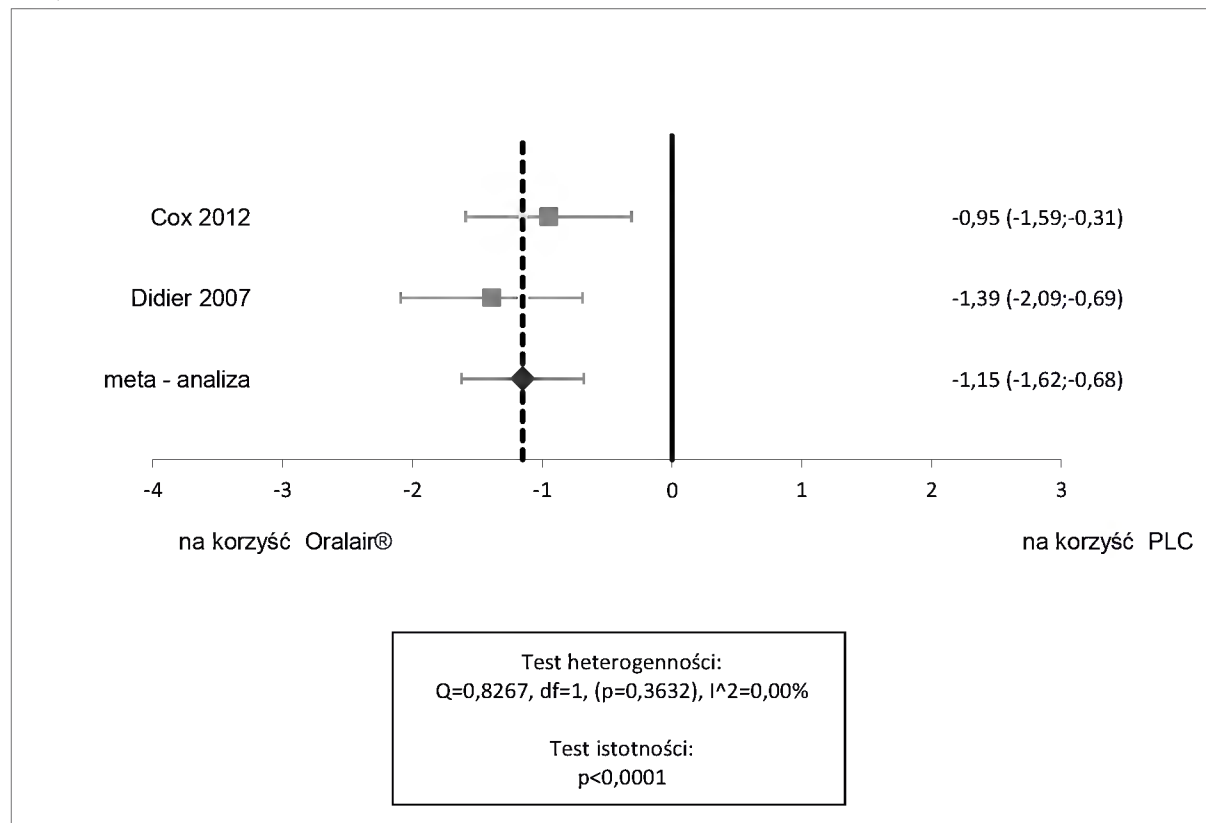
We wszystkich analizowanych badaniach, różnica średnich nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS jest istotna statystycznie na korzyść Oralair® 300 IR. Różnica w średniej nasilenia objawów w skali RTSS względem PLC wynosi od 22,9% w *Cox 2012* do 33,9% w *Didier 2011*. Różnica ta jest większa od wartości rekomendowanej przez WAO, która za minimalnie istotną różnicę uznaje 20% poprawę względem PLC [13] W próbie klinicznej

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Didier 2007 zaraportowano również różnicę w medianie nasilenia objawów w skali RTSS względem PLC, która wynosi 37,0%.

Poniżej przedstawiono wynik metaanalizy średniej nasilenia objawów w sezonie pylenia mierzonej w skali RTSS na podstawie danych z badań Didier 2007 i Cox 2012, dla pierwszego roku obserwacji dla porównania Oralair® 300 IR vs PLC.

Wykres 1. Metaanaliza (fixed effects WMD) średnich nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS dla I. roku – Didier 2007, Cox 2012



Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica średnich nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS dla pierwszego roku wynosi -1,15 (95% CI: -1,62; -0,68) i jest znamiennej statystycznie na korzyść Oralair® 300 IR. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników (Cochran Q = 0,8267, df=1, p=0,3632). Różnica ta jest również istotna klinicznie zgodnie z zakresem podanym w Devillier 2014, minimalna istotna klinicznie różnica to 1,1-1,3 [12].

6.6.2. Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS)

Autorzy włączonych badań Didier 2007 i Didier 2009 przedstawili wyniki dla współczynnika RMS – zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie, ważonego rodzajem leku. Współczynnik ten jest średnią dziennych RMS w sezonie pylenia. Wyniki dla badania Didier 2007 zostały zaprezentowane po rekomendacji WAO [13] w publikacji Didier 2009.

W próbie klinicznej Cox 2012 zaprezentowano wyniki dla średniego dziennego RMS (ang. daily RMS) w sezonie pylenia. Średnia ta również odzwierciedla średnie dzienne zużycie leków ważone rodzajem leku, różni się jedynie sposobem obliczenia. Zaprezentowane w poszczególnych publikacjach średnie są porównywalne, ponieważ korzystają z tej samej skali (0-3 pkt zależnie od leku) i podobnej reguły punktacji dla poszczególnych rodzajów leków objawowych stosowanych doraźnie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 22].

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Tabela 22. Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie – *Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012*

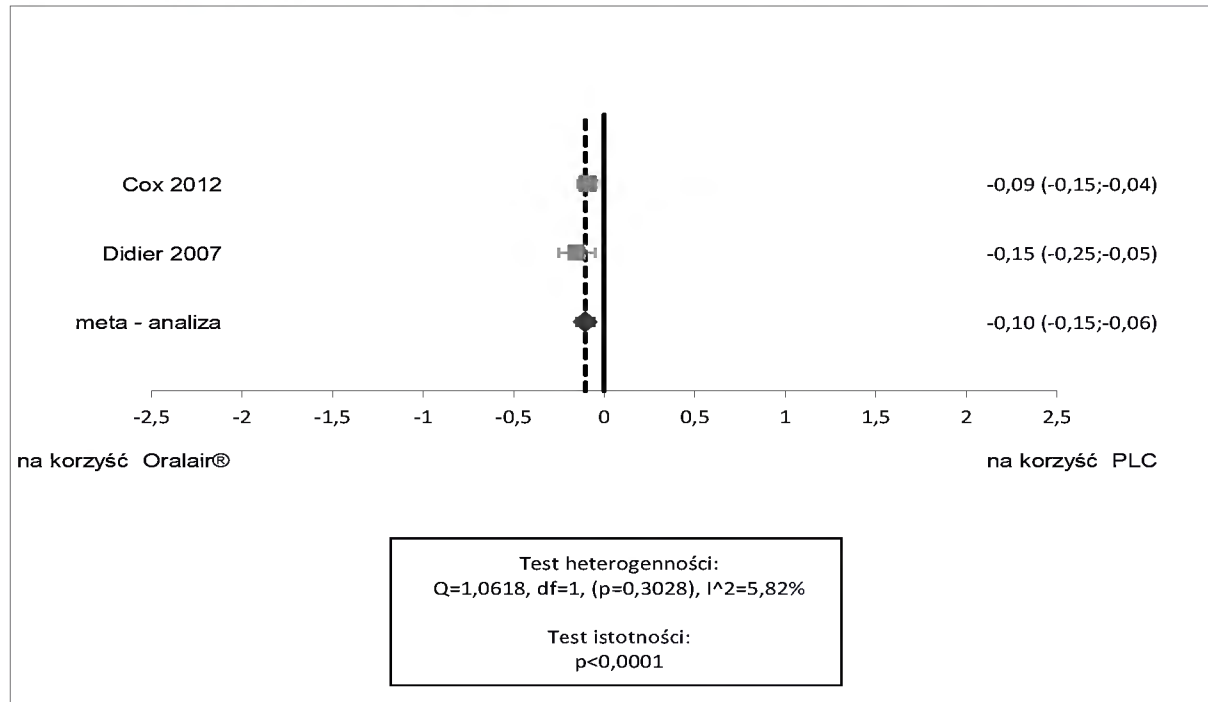
Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica	GRADE
I. rok							
<i>Didier 2007</i> [*]	Oralair® 300 IR	136	0,28 (0,39) [^]	-0,15 ^{:*^} (-0,25; -0,05)	0,004 [^]	-34,9% ^{:*^}	Wysoka
	PLC	148	0,43 (0,49) [^]				
<i>Cox 2012</i> ^{**}	Oralair® 300 IR	208	0,11 ^{**} (0,39 [*])	-0,09 (-0,15; -0,04)	<0,001	-46,5%	
	PLC	228	0,20 ^{**} (0,39 [*])				
Wynik metaanalizy		Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size WMD = -0,10 (95%CI: -0,15;-0,06) Z test p (theta=1) <0,0001					
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 1,0618 (df = 1) p = 0,3028 I ² (inconsistency) = 5,82%					
GRADE		Wysoka					
III. rok							
<i>Didier 2011</i> [†]	Oralair® 300 IR	149	0,31 ^{**} (0,51 [*])	-0,16 (-0,25; -0,06)	0,0011	-33,4%	Wysoka
	PLC	165	0,47 ^{**} (0,53 [*])				

[†]wyniki przedstawione dla populacji ITT; ^{**} wyniki przedstawione dla populacji FA5; ^{*}obliczono na podstawie dostępnych danych;

^{**}obliczona przez autorów metodą najmniejszych kwadratów; [^] na podstawie danych z publikacji Didier 2009

Średnia zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie we wszystkich analizowanych badaniach jest istotnie statystycznie niższa w grupie Oralair® 300 IR. Spadek zużycia leków objawowych względem PLC wynosi od 33,4% w badaniu *Didier 2011* do 46,5% w badaniu *Cox 2012*.

Poniżej przedstawiono wynik metaanalizy średniego RMS w I. roku (jeden sezon pylenia) na podstawie wyników badań *Didier 2007* (opublikowanych w *Didier 2009* i *Cox 2012* dla porównania Oralair® 300 IR vs PLC [Wykres 2]).



Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica współczynników RMS (średnich zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie) wynosi -0,10 (95% CI: -0,15; -0,06) i jest znamiennej statystycznie na korzyść Oralair® 300 IR. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników (Cochran Q = 1,0618, df=1, p=0,3028).

6.6.3. Średnia nasilenia objawów i zużycia leków (CS)

Średnia nasilenia objawów i zużycia leków zaraportowana została, jako CS (ang. *combined score*) w badaniu Didier 2007 oraz Cox 2012. W badaniu Didier 2007 wyniki dla CS zostały opublikowane po rekomendacji WAO w publikacji Didier 2009. W próbie klinicznej Cox 2012, podobnie jak w przypadku średniej nasilenia objawów (ARTSS) oraz zużycia leków (RMS), średnią wartość CS obliczono jako średnią dzienną dla całego sezonu pylenia.

Jak przedstawiono w opisie punktów końcowych, średnia nasilenia objawów i zużycia leków CS stanowi punkt złożony łączący ocenę nasilenia objawów ze zużyciem leków objawowych stosowanych doraźnie. CS wyznaczono wg wzoru: $CS = (RTSS/6 + RMS)/2$.

Szczegółowe dane i wyniki z poszczególnych badań przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 23].

Tabela 23. Średnia nasilenia objawów i zużycia leków – – Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica	GRADE
I. rok							
Didier 2007	Oralair® 300 IR	136	0,44 (0,36)	-0,19* (-0,28; -0,10)	<0,001	-30,2%*	Wysoka
	PLC	148	0,63 (0,39)				
Cox 2012**	Oralair® 300 IR	208	0,32** (0,48)	-0,13 (-0,19; -0,06)	0,0047	-28,2%	
	PLC	228	0,45** (0,48)				
Wynik metaanalizy		Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size WMD = -0,15 (95% CI: -0,20;-0,10) Z test p (theta=1) <0,0001					

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica	GRADE
---------	-------------	---	--------------	-------------	-----------	------------------	-------

Ocena heterogeniczności
Cochran Q = 1,1221 (df = 1) p = 0,2895
I²(inconsistency) = 10,88%

GRADE Wysoka

*wyniki przedstawione dla populacji ITT

** wyniki przedstawione dla populacji FAS

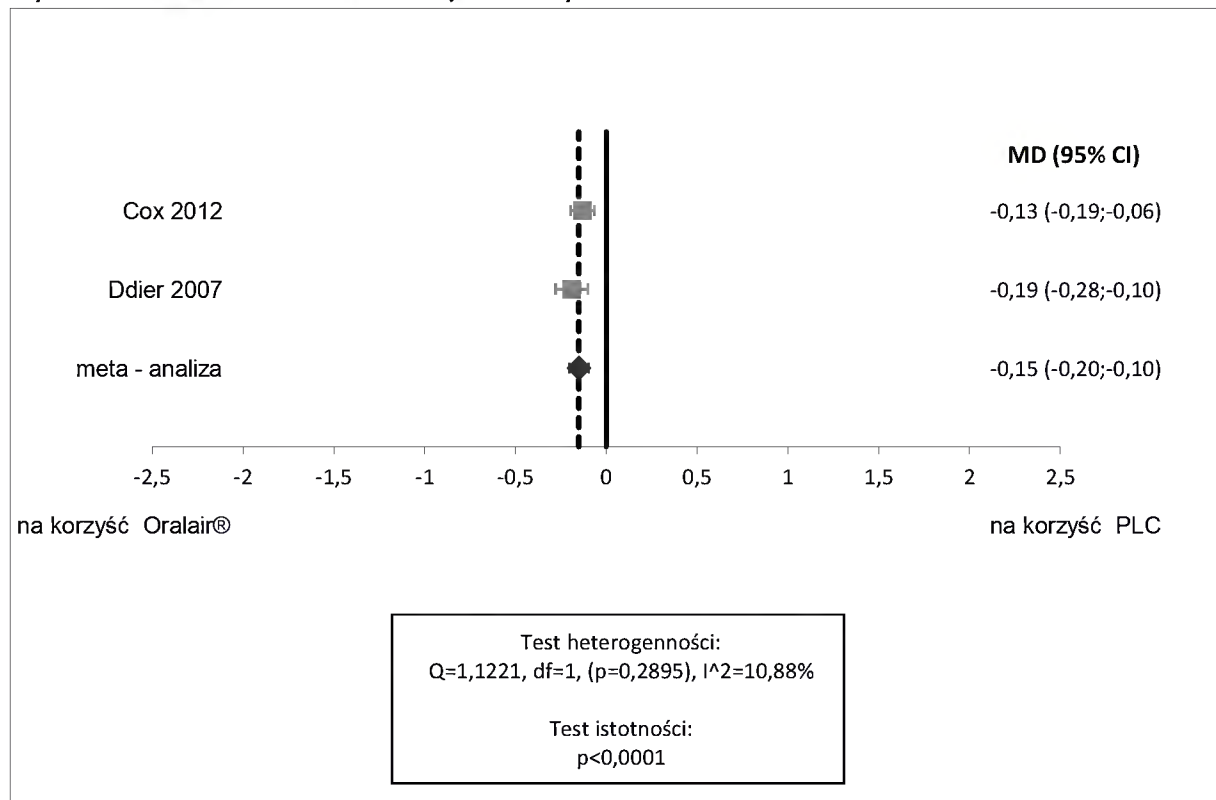
*obliczono na podstawie dostępnych danych – zmiana względem PLC

**obliczona przez autorów metodą najmniejszych kwadratów

W obu próbach klinicznych, *Didier 2007* i *Cox 2012* średnia nasilenia objawów i zużycia leków CS była statystycznie niższa w grupie Oralair® 300 IR. Stosowanie Oralair® 300 IR prowadziło do zmniejszenia nasilenia objawów i zużycia leków o ok. 30% względem PLC.

Poniżej przedstawiono wynik metaanalizy danych z dwóch włączonych prób klinicznych dla średnich nasilenia objawów i zużycia leków w I. roku, dla porównania Oralair® 300 IR vs PLC [Wykres 3].

Wykres 3. Metaanaliza średnich nasilenia objawów i zużycia leków – *Didier 2007*, *Cox 2012*



Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica CS wynosi -0,16 (95% CI: -0,22; -0,10) i jest statystycznie znacząca na korzyść Oralair® 300 IR. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników (Cochran Q = 0,8794, df=1, p=0,3484).

6.6.4. Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAAdSS)

W badaniu *Didier 2011* oraz *Cox 2012* zaprezentowano średnią nasilenia objawów skorygowaną zużyciem leków (AAAdSS), czyli średnią wartości dziennych RTSS adiustowanych zużyciem leków objawowych w danym dniu.

W badaniu *Didier 2011* AAAdSS przedstawiono w postaci średniej dla trzeciego sezonu pylenia (trzeci rok obserwacji), natomiast w publikacji *Cox 2012* jako średnią dzienną (z wszystkich dni sezonu pylenia). Skorygowanie wartości nasilenia objawów mierzonych w skali RTSS w obu badaniach następowało wg tej samej ogólnie przyjętej reguły adiustowania średniej nasilenia objawów (w skali RTSS) o zużycie leków objawowych

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej stosowanych doraźnie [15]. Korygowanie wyniku w skali RTSS następuje z powodu wpływu przyjmowanych doraźnie leków na nasilenie objawów (i wynik RTSS) w danym dniu. Korekcja opiera się na założeniu, że rzeczywiste nasilenie objawów w dniu, w którym zastosowano leki jest co najmniej tak samo duże jak w dniu poprzedzającym, w którym leki nie zostały użyte.

AAAdSS to średnia (niebrakujących) dziennych AdSSs w sezonie pylenia.

Wyniki AAAdSS otrzymane w próbach klinicznych *Didier 2011* oraz *Cox 2012* przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 24].

Tabela 24. Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAAdSS) – *Didier 2011*, *Cox 2012*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD(95% CI)	Wartość p	Względna różnica	GRADE
I. rok							
<i>Cox 2012</i>	Oralair® 300 IR	208	3,48** (5,00*)	-1,25 (-1,95; -0,54)	<0,001	-26,3%	Wysoka
	PLC	228	4,73** (4,98*)				
III. rok							
<i>Didier 2011</i>	Oralair® 300 IR	149	3,46 (3,625) 3,39**	-1,81 (-2,61; -1,02)	<0,001	-34,8%**	Wysoka
	PLC	165	5,28 (3,942) 5,21**				

**obliczona przez autorów metodą najmniejszych kwadratów

W obu próbach klinicznych, *Didier 2011* i *Cox 2012* średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków była istotnie statystycznie niższa w grupie pacjentów leczonych Oralair® 300 IR. Obniżenie średniej nasilenia objawów mierzonych w skali RTSS skorygowanej zużyciem leków względem PLC w grupie stosującej Oralair® 300 IR wynosi: w badaniu *Didier 2011* 34,8%, a w *Cox 2012* o 26,3%.

6.6.5. Odsetek dni z użyciem leku objawowego

W badaniu *Didier 2007* zaraportowano medianę odsetek dni, w których pacjent zastosował leki objawowe stosowane doraźnie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 25].

Tabela 25. Odsetek dni, w których zastosowano lek objawowy – *Didier 2007*

Badanie	Interwencja	N	Mediana (P25-P75)	MD (95% CI)	p	GRADE
<i>Didier 2007</i>	Oralair® 300 IR	136	10,62% (0,0-29,77)	-	<0,0194	Wysoka
	PLC	148	19,72% (0,0-46,67)			

Mediana odsetka dni, w których zastosowano leki objawowe była wyższa w grupie placebo wyniosła 19,72%, podczas gdy w grupie Oralair® 300 IR wyniosła 10,62%. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść Oralair® 300 IR (p<0,094).

6.6.6. Odsetek dni wolnych od objawów

W badaniu *Didier 2007* zaraportowano medianę odsetka dni wolnych od objawów.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 26].

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Tabela 26. Odsetek dni wolnych od objawów – Didier 2007

Badanie	Interwencja	N	Mediana	MD (95% CI)	p	GRADE
Didier 2007	Oralair® 300 IR	136	15,65%	-	-	Średnia ^A
	PLC	148	2,93%			

^Abrak informacji o istotności statystycznej różnicy między grupami

Mediana odsetka dni wolnych od objawów w grupie placebo wyniosła 2,93%, podczas gdy w grupie Oralair® 300 IR wyniosła 15,65%. Autorzy badania nie podali czy różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie.

6.6.7. Odsetek dni wolnych od objawów i bez użycia leku objawowego

W badaniu *Didier 2011* zaprezentowano odsetek dni wolnych od objawów i w których pacjent nie zastosował leków objawowych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 27].

Tabela 27. Odsetek dni, w których nie zastosowano leku objawowego – Didier 2011

Badanie	Interwencja	N	Średnia	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
III. rok						
Didier 2011	Oralair® 300 IR	136	37,9%	-	-	Średnia ^A
	PLC	148	26,4%			

^Abrak informacji o istotności statystycznej różnicy między grupami

Średni odsetek dni, w których nie zastosowano leków objawowych był wyższy w grupie Oralair® 300 IR i wyniósł 37,9%, a w grupie PLC wyniósł 26,4%. Nie podano czy różnica między grupami była istotna statystycznie.

6.6.8. Jakość życia

We wszystkich włączonych badaniach *Didier 2007*, *Didier 2011* oraz *Cox 2012*, jakość życia była oceniona przy użyciu tego samego kwestionariusza specyficznego dla choroby – RQLQ (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*). We wszystkich badaniach pomiar jakości życia następował w trakcie szczytu sezonu (w *Didier 2007* – wizyta 5.) lub w zakładanym środku sezonu pylenia (*Didier 2011*; *Cox 2012* – wizyta 5.).

W badaniu *Didier 2007* nie zaprezentowano wyników średnich w skali RQLQ dla poszczególnych ramion oraz wartości różnicy średnich, a jedynie zaprezentowano, że różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,0001$). W publikacji do tego badania – *Horak 2009*, zaprezentowano na wykresie różnicę średnich w skali RQLQ między grupą Oralair® 300 IR a PLC w szczycie sezonu pylenia.

W badaniu *Didier 2011* nie przedstawiono wyników średnich w skali RQLQ dla poszczególnych ramion, zaprezentowano różnice średnich między grupami.

W badaniu *Cox 2012* przedstawiono wyniki średnich RQLQ (wyznaczonych metodą najmniejszych kwadratów) dla wizyty 5. (środek sezonu pylenia – założony szczyt sezonu pylenia) dla obu ramion oraz metodą najmniejszych kwadratów obliczono różnicę średnich. Dodatkowo, w próbie klinicznej *Cox 2012* zaprezentowano wykres średniej zmiany jakości życia wyrażonej punktami w skali RQLQ między szczytem sezonu a wartościami wyjściowymi (ang. *baseline*).

Szczegółowe dane i wyniki z poszczególnych badań przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 28].

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Tabela 28. Jakość życia wyrażona średnią liczbą punktów w skali RQLQ podczas szczytu sezonu – Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Zmiana względna	GRADE
I. rok							
Didier 2007	Oralair® 300 IR	136	-	-0,27	<0,0001	-	
	PLC	148	-	(-0,37; 0,17)			
Didier 2011	Oralair® 300 IR	-	-	-0,31	0,0015	-18,5%	Wysoka
	PLC	-	-	(-0,50; -0,12)			
Cox 2012	Oralair® 300 IR	208	1,25	-0,32	0,0042	-	
	PLC	228	1,58	(-0,55; -0,10)			
Wynik metaanalizy		Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size WMD = -0,28 (95% CI: -0,37; -0,20) Z test p (theta=1) <0,0001					
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 0,2456 (df = 2) p = 0,8845 I ² (inconsistency) = 0,00%					
GRADE		Wysoka					
II. rok							
Didier 2011	Oralair® 300 IR	-	-	-0,39	<0,0001	-27,0%	Wysoka
	PLC	-	-	(-0,61; -0,17)			
III. rok							
Didier 2011	Oralair® 300 IR	149 [#]	-	-0,43	0,0003	-30,4%	Wysoka
	PLC	165 [#]	-	(-0,64; -0,19)			

[^] brak opublikowanych wartości; jedynie wzmianka o różnicy na korzyść Oralair® 300 IR

[#] brak definicji populacji przyjętej do oceny jakości życia; przyjęto że jest to populacja FA5

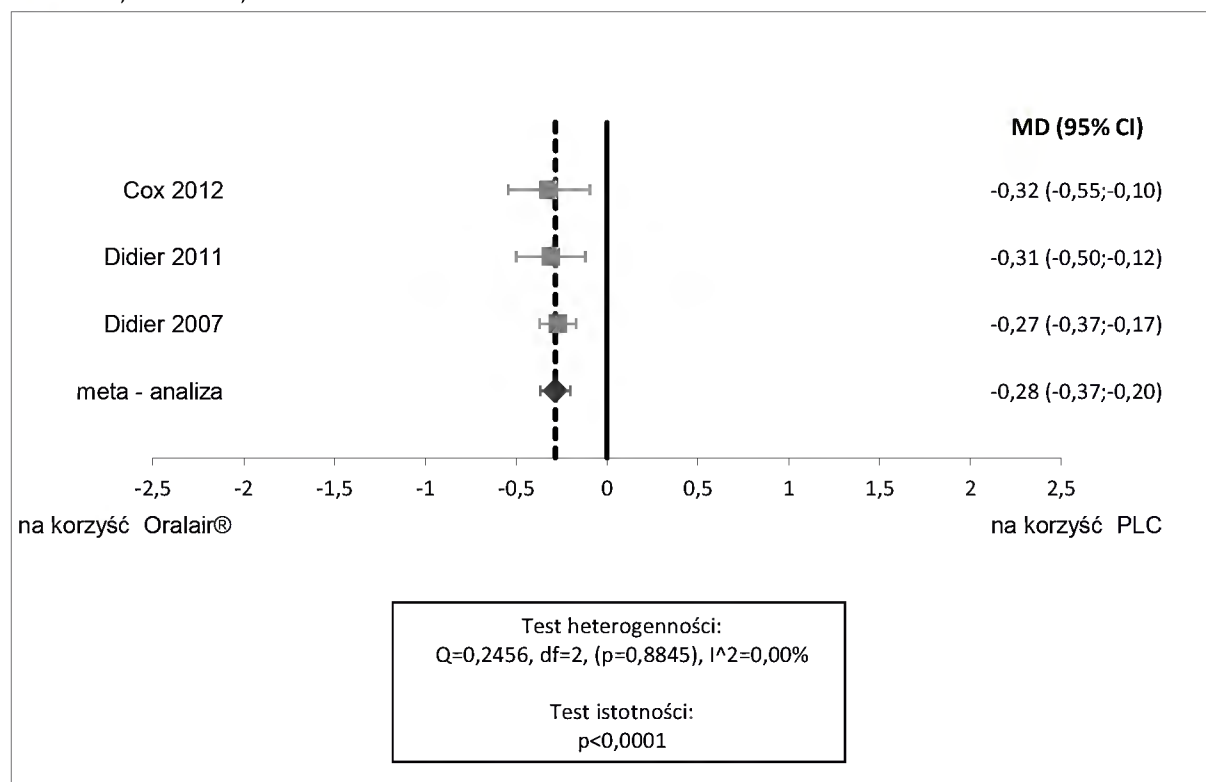
Na podstawie danych z badania Cox 2012 (dane szcztane z wykresu), obliczono różnicę średnich zmian między grupą Oralair® 300 IR a PLC, która wynosi -0,37 (-0,64; -0,10, p=0,0069), na korzyść Oralair® 300 IR.

W obu próbach klinicznych, Didier 2011 i Cox 2012 różnice w średniej liczbie punktów przyznanych w skali RQOL podczas szczytu sezonu pylenia w pierwszym roku terapii były podobne i na korzyść terapii Oralair® 300 IR. Różnice te były znamienne statystycznie. Korzystny wpływ Oralair® 300 IR na jakość życia utrzymywał się w kolejnych latach leczenia – zaraportowane różnice między ramionami były coraz większe w kolejnych latach.

Poniżej przedstawiono wynik metaanalizy danych dotyczących wartości jakości życia wyrażonej średnią liczbą punktów w skali RQLQ podczas szczytu sezonu, dla pierwszego roku dla porównania Oralair® 300 IR vs PLC [Wykres 4].

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Wykres 4. Metaanaliza wartości jakości życia wyrażonej średnią liczbą punktów w skali RQLQ podczas szczytu sezonu – Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012



Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica średniej liczby punktów w skali RQLQ wynosi -0,28 (95% CI: -0,37; -0,20) i jest znamienne statystycznie na korzyść Oralair® 300 IR. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników (Cochran Q = 0,2456, df=2, p = 0,8845).

6.7. Bezpieczeństwo

We włączonych badaniach klinicznych analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- zgony.
- przerwanie leczenia (ogółem, z powodu utraty pacjentów z okresu obserwacji, z powodu AEs, z powodu wycofania zgody pacjenta na dalszy udział w badaniu, nieprzestrzegania zaleceń protokołu, ciąży, z innych/nieokreślonych powodów);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. SAEs);
- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poszczególne zdarzenia niepożądane – zdarzenia występujące w trakcie trwania leczenia (TEAEs);

Okres obserwacji w próbach klinicznych *Didier 2007* i *Cox 2012* obejmował 4 miesiące przed sezonem pylenia, sezon pylenia oraz 2 tygodnie po zakończeniu sezonu pylenia.

W *Didier 2011* okres obserwacji obejmował 4 miesiące przed sezonem pylenia oraz sezon pylenia, przez trzy następujące po sobie lata. Całkowity czas leczenia wynosił 166, 172, 171 dni odpowiednio w pierwszym, drugim i trzecim roku leczenia (średnio 5,5 miesiąca na rok).

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (*Didier 2007*, *Cox 2012*). W *Didier 2011* TEAEs raportowano od dnia, w którym podano pierwszą dawkę leku, do ostatniego dnia, w której podawano badany produkt.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

6.7.1. Zgony

W badaniu *Cox 2012* zaraportowano brak zgonów w obu grupach. W *Didier 2007* i *Didier 2011* nie podano informacji o zgonach.

6.7.2. Przerwanie leczenia

W badaniu *Didier 2007*, *Didier 2011* i *Cox 2012* przedstawiono dane dotyczące przerwania leczenia ogółem przez pacjentów uczestniczących w badaniu. W badaniach *Didier 2007* i *Cox 2012* przedstawiono również powody przerwania leczenia: zdarzenia niepożądane (AEs), wycofanie zgody, utrata pacjentów z okresu obserwacji, inne/nieokreślone. W *Cox 2012* pojawiły się również następujące powody przerwania leczenia: nieprzestrzeganie zapisów protokołu, wycofanie na prośbę sponsora/badacz, ciąża.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższych punktów końcowych zestawiono w poniższej tabeli [Tabela 29].

Tabela 29. Iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia ogółem oraz z poszczególnych powodów – *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012*

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	Wartość p	GRADE
Przerwanie leczenia ogółem – I. rok								
<i>Didier 2007</i>	Oralair® 300 IR	155	22 (14,2)	2,42 (1,10; 5,29)	2,21 (1,08;4,52)	12,85 (6,90; 92,75)	0,027	Wysoka
	PLC	156	10 (6,4)					
<i>Didier 2011</i>	Oralair® 300 IR	207	18 (8,70*)	1,30 (0,63; 2,64)	-	-	0,477	
	PLC	219	15 (6,85*)					
<i>Cox 2012</i>	Oralair® 300 IR	233	26 (11,16)	1,65 (0,87; 3,12)	-	-	0,126	
	PLC	240	17 (7,08)					
Wynik metaanalizy		Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size OR = 1,70 (95% CI: 1,13; 2,55) Polled effect size NNH = 24,00 (14,00;97,00) Z test p (theta=1) =0,0103						
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 1,3387 (df = 2) p = 0,5121 I ² (inconsistency) = 0,00%						
GRADE		Wysoka						
Przerwanie leczenia ogółem – II. rok								
<i>Didier 2011</i>	Oralair® 300 IR	167 [^]	8 (4,79)	0,87 (0,33; 2,25)	-	-	0,767	Wysoka
	PLC	182 [^]	10 (5,49)					
Przerwanie leczenia ogółem – III. rok								
<i>Didier 2011</i>	Oralair® 300 IR	151 [^]	2 (1,32)	2,22 (0,20; 24,68)	-	-	0,518	Wysoka
	PLC	166 [^]	1 (0,60)					
Przerwanie leczenia z powodu AEs								
<i>Didier 2007</i>	Oralair® 300 IR	155	6 (3,87)	13,61 (0,76; 243,70)	-	-	0,076	Wysoka
	PLC	156	0 (0)					
<i>Cox 2012</i>	Oralair® 300 IR	233	15 (6,44)	8,19 (1,85; 36,22)	7,73 (1,79;33,41)	17,84 (11,16;44,45)	0,006	
	PLC	240	2 (0,83)					

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	Wartość p	GRADE
Wynik metaanalizy		Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size OR = 9,30 (95% CI: 2,49; 34,80) Polled effect size NNH = 21 (95% CI: 14; 40) Z test p (theta=1) = 0,009						
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 0,0951 (df = 1) p = 0,7578 I ² (inconsistency) = 0,00%						
GRADE		Wysoka						
Wycofanie zgody								
Didier 2007	Oralair® 300 IR	155	11 (7,10)	1,91 (0,69;5,30)	-	-	0,214	Wysoka
	PLC	156	6 (3,85)					
Cox 2012	Oralair® 300 IR	233	4 (1,72)	0,68 (0,19;2,45)	-	-	0,556	
	PLC	240	6 (2,50)					
Wynik metaanalizy		Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size OR = 1,28 (95% CI: 0,59; 2,78) Z test p (theta=1) = 0,5299						
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 1,5257 (df = 1) p = 0,2168 I ² (inconsistency) = 34,46%						
GRADE		Wysoka						
Utrata pacjentów z okresu obserwacji								
Didier 2007	Oralair® 300 IR	155	2 (1,29)	0,67 (0,11; 4,05)	-	-	0,658	Wysoka
	PLC	156	3 (1,92)					
Cox 2012	Oralair® 300 IR	233	5 (2,15)	2,61 (0,50; 13,59)	-	-	0,255	
	PLC	240	2 (0,83)					
Wynik metaanalizy		Fixed effect model (Mantel-Haenszel) Polled effect size OR = 1,43 (95% CI: 0,45; 4,55) Z test p (theta=1) = 0,5403						
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 1,1991 (df = 1) p = 0,2735 I ² (inconsistency) = 16,6%						
GRADE		Wysoka						

[^]część pacjentów nie przystąpiła do kolejnego sezonu leczenia

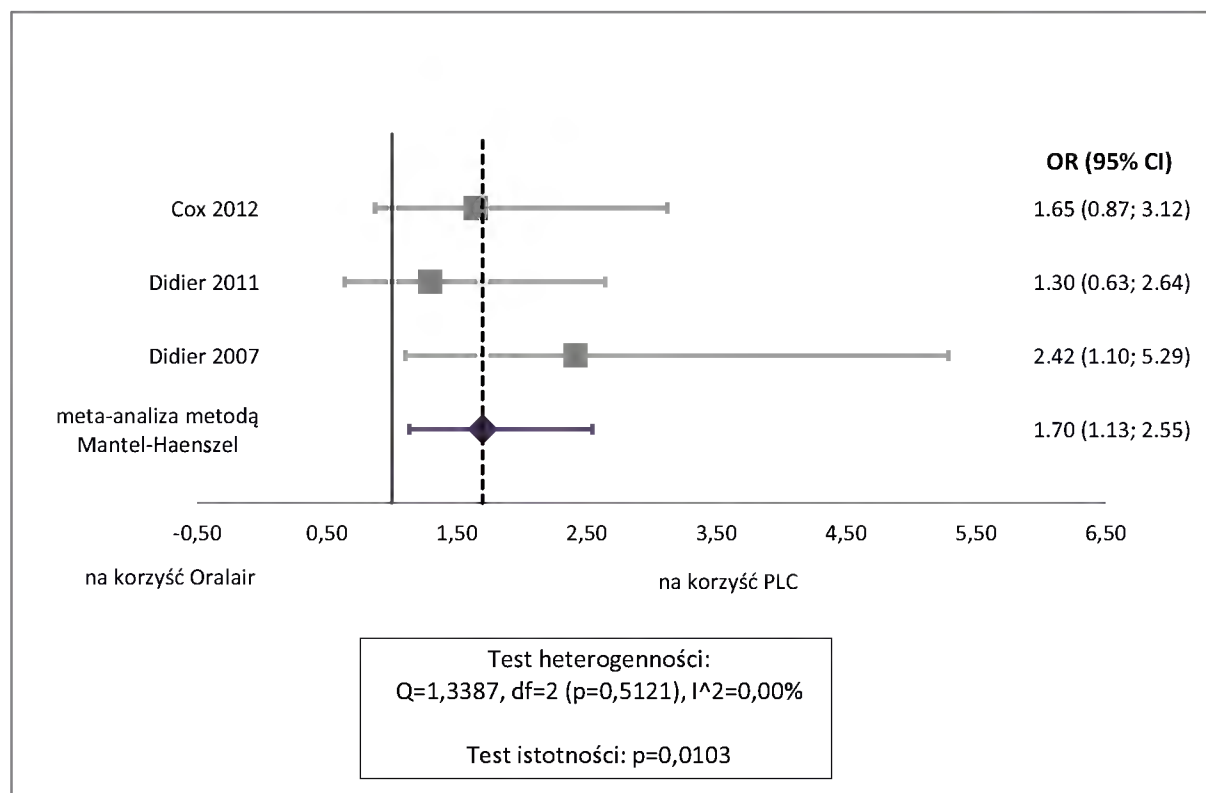
W badaniu Cox 2012, 11 pacjentów w grupie Oralair® 300 IR przedwcześnie zrezygnowało z badania z powodu związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych (TEAEs), które w większości stanowiły reakcje w miejscu podania o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Szansa przerwania leczenia ogółem była istotnie statystycznie wyższa w grupie Oralair® 300 IR w badaniu Didier 2007. Odnotowano również istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia przerwania leczenia z powodu AE w grupie Oralair® 300 IR w badaniu Cox 2012. Dla pozostałych punktów końcowych, w poszczególnych próbach klinicznych nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami. Przeprowadzono metaanalizę wyników z poszczególnych badań dla wspólnych punktów końcowych

Poniżej przedstawiono metaanalizę wyników badań Didier 2007, Didier 2011 (I. rok), Cox 2012 dla przerwania leczenia ogółem dla okresu obserwacji równego I sezon pylenia [Wykres 5]

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Wykres 5. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie, ogółem (1. rok) – Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012

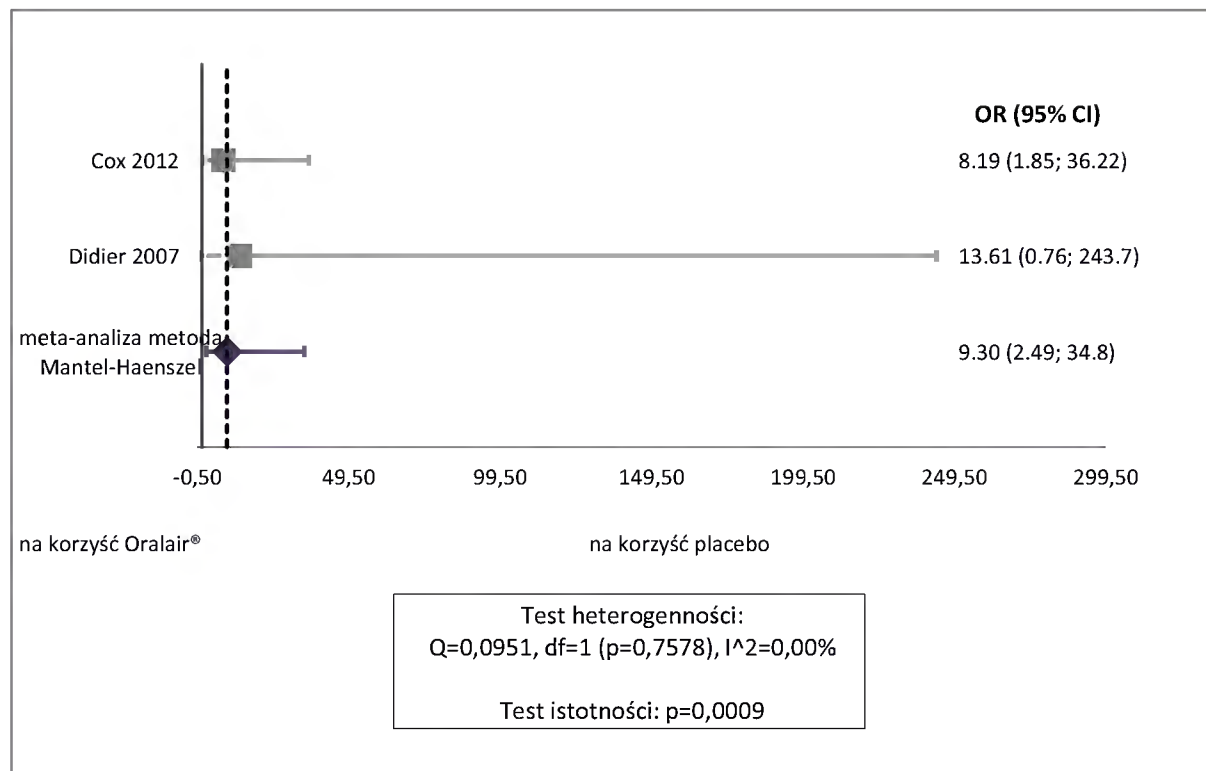


Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia przerwania badania ogółem wynosi 1,70 (95% CI): 1,13; 2,55) i wykazuje znamienność statystyczną (p=0,010) na korzyść PLC. Nie stwierdzono heterogeniczności otrzymanego wyniku (p=0,5121).

Przeprowadzono również metaanalizę wyników 2 badań *Didier 2007* i *Cox 2012* dla przerwania leczenia z powodu AEs dla okresu obserwacji równego 1 sezon pylenia. Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu AEs wynosi 9,30 (95% CI: 2,49; 34,80) i wykazuje znamienność statystyczną (p=0,009) na korzyść placebo. A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji jest 9,30 razy większa od tej szansy w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono heterogeniczności otrzymanego wyniku (p= 0,7578). Wyniki metaanalizy przedstawiono na wykresie poniżej [Wykres 6].

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Wykres 6. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu AE (1. rok) – Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012



Przeprowadzono również metaanalizy wyników dla pozostałych powodów przerywania leczenia, jednak żadna z nich nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy między grupami.

6.7.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

Ciężkie zdarzenia niepożądane zareportowano w badaniu *Didier 2007*, a w badaniach *Didier 2011* i *Cox 2012* ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie trwania (ang. serious TEAE).

W próbie klinicznej *Didier 2007* ciężkie zdarzenie niepożądane odnotowano u 1 pacjenta przyjmującego Oralair® 300 IR – ból pleców. Żadne z ciężkich zdarzeń nie zostało uznane za związane z leczeniem (również w pozostałych ramionach Oralair®).

W próbie klinicznej *Didier 2011* w pierwszym roku leczenia odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane u 8 pacjentów: 1 w grupie PLC, 7 w grupie Oralair® 300 IR, z których 3 ciężkie TEAEs (w grupie interwencji) zostały uznane przez badacza jako związane z leczeniem. Wśród tych ostatnich stwierdzono wystąpienie:

- u 1 pacjenta ciężkiej lokalnej reakcji alergicznej i u 1 pacjenta obrzęku naczynioruchowego – oba zdarzenia doprowadziły do przerywania leczenia,
- u 1 pacjenta wystąpienia biegunki co nie spowodowało rezygnacji z leczenia.

W drugim roku obserwacji zareportowano wystąpienie co najmniej jednego ciężkiego TEAE u 1 pacjenta w grupie Oralair® 300 IR i 1 w grupie PLC, żadne z nich nie zostało uznane za związane z leczeniem. W ostatnim, trzecim roku leczenia stwierdzono wystąpienie co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego u 1 pacjenta w grupie Oralair® 300 IR i u 3 w grupie PLC. Żadne z nich nie zostało uznane za związane z leczeniem.

W badaniu *Cox 2012* zareportowano 5 ciężkich zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia, u 4 pacjentów:

- w grupie Oralair® 300 IR: u 1 pacjenta zaburzenia podniebienne i u 1 pacjenta raka neuroendokrynnego,
- a w grupie PLC u 1 pacjenta jednocześnie niedrożność jelit i zapalenie żołądka i jelit oraz u 1 pacjenta krwi w stolcu.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Wszystkie zdarzenia zostały uznane przez badacza za niezwiązane z badaną interwencją.

W tabeli poniżej przedstawiono dane odnośnie szansy wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia [Tabela 30].

Tabela 30. Ciężkie zdarzenia niepożądane, ogółem – Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012

Badanie	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	n (%)	OR (95% CI)	Wartość p	GRADE
I. rok							
Didier 2007	Oralair® 300 IR	155	1	1 (0,7 [*])	3,04 (0,12;75,18)	0,497	Wysoka
	PLC	156	0	0			
Didier 2011	Oralair® 300 IR	207	7	7 [#] (3,4)	7,63 (0,93;62,56)	0,058	
	PLC	219	1	1 (0,5)			
Cox 2012	Oralair® 300 IR	233	2	2 (0,9 [*])	1,03 (0,14;7,38)	0,976	
	PLC	240	3	2 (0,8 [*])			
Wynik metaanalizy		Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size OR = 3,15 (95% CI: 0,94;10,59) Z test p (theta=1) = 0,0632					
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 1,9187 (df = 2) p = 0,3831 I ² (inconsistency) = 0,00%					
GRADE		Wysoka					
II. rok							
Didier 2011	Oralair® 300 IR	167 [^]	-	1 (0,6)	1,09 (0,07;17,57)	0,951	
	PLC	182 [^]	-	1 (0,5)			
III. rok							
Didier 2011	Oralair® 300 IR	151 [^]	-	1 (0,7)	0,36 (0,04;3,52)	0,381	
	PLC	166 [^]	-	3 (1,8)			

* obliczono na podstawie dostępnych danych

[^]część pacjentów nie przystąpiła do kolejnego sezonu leczenia

[#] w tym 3 zdarzenia związane z leczeniem

Obliczony w wyniku metaanalizy danych z trzech badań iloraz szans wystąpienia co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego w pierwszym roku wynosi 3,15 (95% CI 0,94; 10,59; p = 0,0632), co oznacza, że różnica między grupami nie jest istotna statystycznie.

6.7.4. Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniach *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012* oceniano częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem występujących w trakcie trwania terapii (TEAEs). TEAE zostało zdefiniowane jako zdarzenie AEs, które wystąpiło w trakcie lub po przyjęciu pierwszej dawki leku.

W badaniu *Didier 2011* i *Cox 2012* raportowano liczbę pacjentów, którzy doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w trakcie terapii. W badaniu *Didier 2007* i *Cox 2012* zaraportowano również częstość występowania poszczególnych typów TEAEs: łagodnych, umiarkowanych, ciężkich.

W badaniu *Cox 2012* zaraportowano również jaka część poszczególnych typów TEAEs miała związek z leczeniem.

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia przedstawiono w tabeli [Tabela 31].

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Tabela 31. Ilorazy szans wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w trakcie leczenia (TEAEs) – Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	Wartość p	GRADE
TEAEs ogółem – I. rok								
Didier 2007	Oralair® 300 IR	155	97 (62,6)	1,76 (1,12;2,77)	1,28 (1,05;1,57)	8 (5; 35)	<0,05	
	PLC	156	76 (48,7)					
Didier 2011 – I. rok	Oralair® 300 IR	207	183 (88,4)	1,97 (1,15;3,37)	1,11 (1,02;1,21)	12 (7; 49)	<0,05	Wysoka
	PLC	219	174 (79,5)					
Cox 2012	Oralair® 300 IR	233	191 (82,0)	1,38 (0,88;2,17)	-	-	>0,05	
	PLC	240	184 (76,7)					
Wynik metaanalizy	Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size OR = 1,66 (95% CI: 1,26; 2,18) Polled effect size NNH = 12 (95% CI: 8; 25) Z test p (theta=1) = 0,0003							
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 1,0912 (df = 2) p = 0,5795 I ² (inconsistency) = 0,00%							
GRADE	Wysoka							
TEAEs ogółem – II. rok								
Didier 2011 – II. rok	Oralair® 300 IR	167 [^]	123 (73,7)	2,62 (1,67;4,11)	1,43 (1,21;1,69)	5 (4; 9)	<0,05	Wysoka
	PLC	182 [^]	94 (51,6)					
TEAEs ogółem – III. rok								
Didier 2011 – III. rok	Oralair® 300 IR	151 [^]	95 (62,9)	1,96 (1,25;3,07)	1,36 (1,11;1,66)	7 (4;18)	<0,05	Wysoka
	PLC	166 [^]	77 (46,4)					
TEAEs ogółem związane z leczeniem								
Cox 2012	Oralair® 300 IR	233	128 (54,9)	4,20 (2,82;6,25)	2,44 (1,88;3,17)	4 (3;5)	<0,05	Wysoka
	PLC	240	54 (22,5)					
Łagodne TEAEs ogółem								
Didier 2007	Oralair® 300 IR	155	74 (47,7)	1,68 (1,06;2,64)	1,35 (1,03;1,77)	9 (5;62)	<0,05	Wysoka
	PLC	156	55 (35,3)					
Cox 2012	Oralair® 300 IR	233	150 (64,4)	2,71 (1,87;3,93)	1,61 (1,34;1,93)	5 (4;7)	<0,05	
	PLC	240	96 (40,0)					
Wynik metaanalizy	Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size OR = 2,24 (95% CI: 1,68;2,98) Polled effect size NNH = 6 (95% CI: 4;8) Z test p (theta=1) <0,0001							
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 2,5580 (df = 1) p = 0,1097 I ² (inconsistency) = 60,91%							
GRADE	Wysoka							
Łagodne TEAEs ogółem związane z leczeniem								
Cox 2012	Oralair® 300 IR	233	113 (48,5)	4,71 (3,08;7,21)	2,91 (2,13;3,98)	4 (3;5)	<0,05	Wysoka
	PLC	240	40 (16,7)					
Umiarkowane TEAEs ogółem								

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Didier 2007	Oralair® 300 IR	155	52 (33,5)	1,46	-	-	>0,05	Wysoka
	PLC	156	40 (25,6)	(0,90;2,39)				
Cox 2012	Oralair® 300 IR	233	139 (59,7)	1,53	1,21	10	<0,05	Wysoka
	PLC	240	118 (49,2)	(1,06;2,20)	(1,03;1,43)	(6;64)		
Wynik metaanalizy	Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size OR = 1,51 (95% CI 1,12; 2,02) Polled effect size NNH = 11 (7; 37) Z test p (theta=1) <0,0061							
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,0193 (df = 1) p = 0,8895 I ² (inconsistency) = 0,00%							
GRADE	Wysoka							
Umiarkowane TEAEs ogółem związane z leczeniem								
Cox 2012	Oralair® 300 IR	233	68 (29,2)	6,18	4,67	5	<0,05	Wysoka
	PLC	240	15 (6,3)	(3,41;11,20)	(2,75;7,93)	(4;7)		
Poważne TEAEs ogółem								
Didier 2007	Oralair® 300 IR	155	8 (5,2)	2,78	-	-	>0,05	Wysoka
	PLC	156	3 (1,9)	(0,72;10,66)				
Cox 2012	Oralair® 300 IR	233	64 (27,5)	0,80	-	-	>0,05	Wysoka
	PLC	240	77 (32,1)	(0,54;1,19)				
Wynik metaanalizy	DerSimonian and Laird random effect model Polled effect size OR = 1,25 (95% CI 0,39; 4,04) Z test p (theta=1) <0,7041							
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 3,0167 (df = 1) p = 0,0824 I ² (inconsistency) = 66,85%							
GRADE	Wysoka							
Poważne TEAEs ogółem związane z leczeniem								
Cox 2012	Oralair® 300 IR	233	9 (3,9)	1,89	-	-	<0,05	Wysoka
	PLC	240	5 (2,1)	(0,62;5,72)				

[^]część pacjentów nie przystąpiła do kolejnego sezonu leczenia

Obliczony w wyniku metaanalizy danych z trzech badań iloraz szans wystąpienia co najmniej jednego TEAE ogółem w pierwszym roku wynosi 1,66 (95% CI 1,26; 2,18), co oznacza, iż szansa wystąpienia TEAE w grupie Oralair® 300 IR jest 1,66 razy większa niż w grupie PLC.

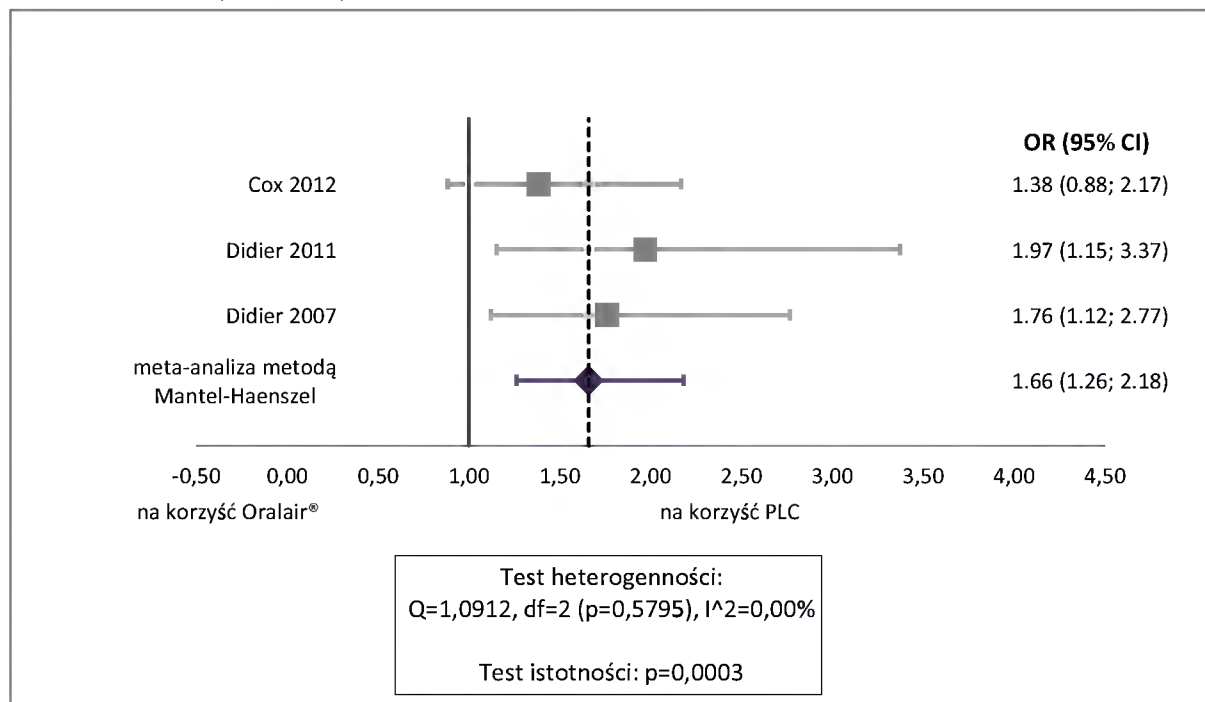
W kolejnych latach leczenia obserwowano mniejsze częstości występowania TEAEs, jednak utrzymywał się znamieny statystycznie efekt między grupami na korzyść PLC [19].

W badaniu Cox 2012 zauważono, że 20% TEAE miała miejsce pierwszego dnia po podaniu interwencji, a połowa z nich wystąpiła w pierwszym tygodniu leczenia.

Poniżej przedstawiono na wykresie wynik metaanalizy dla wystąpienia TEAE w pierwszym roku [Wykres 7].

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Wykres 7. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło, co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w trakcie leczenia – Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012

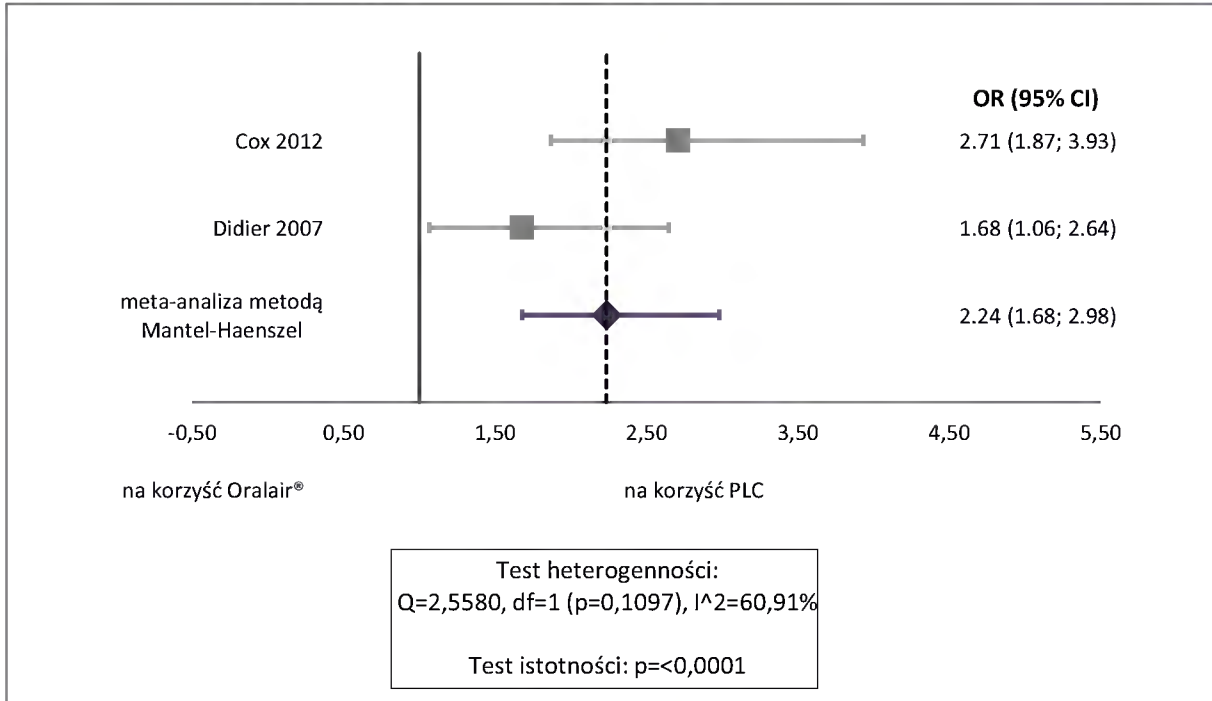


Większość TEAEs miało charakter łagodny lub umiarkowany. Obliczone w wyniku metaanalizy danych z badania *Didier 2007* i *Cox 2012* ilorazy szans dla poszczególnych typów TEAEs wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść PLC. Iloraz szans wystąpienia łagodnego TEAE wynosi 2,24 (95% CI 1,68; 2,98), umiarkowanego TEAE 1,51 (95% CI 1,12; 2,02), a poważnego TEAE 1,51 (95% CI 1,12; 2,02). Wykresy przedstawiające wynik metaanalizy danych z badania *Didier 2007* i *Cox 2012* dla poszczególnych typów TEAE zaprezentowano poniżej [Wykres 8; Wykres 9; Wykres 10].

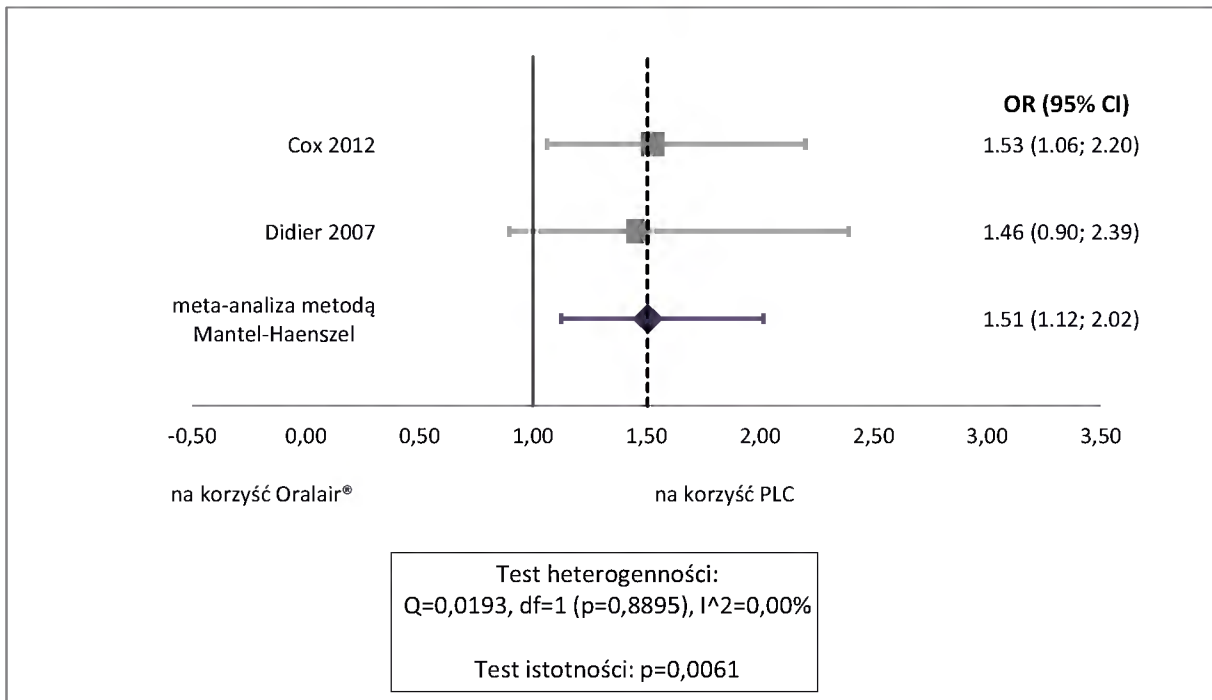
Obliczono również ilorazy szans wystąpienia TEAEs związanych z leczeniem. Dla łagodnych i umiarkowanych TEAEs wykazano istotne statycznie zwiększenie szansy wystąpienia TEAE w grupie Oralair® 300 IR w stosunku do grupy PLC. Iloraz szans wystąpienia łagodnego TEAE związanego z leczeniem wynosi 4,71 (95% CI: 3,08;7,21), a dla wystąpienia umiarkowanym TEAE związanego z leczeniem 6,18 (3,41;11,20). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w szansie wystąpienia poważnego TEAE.

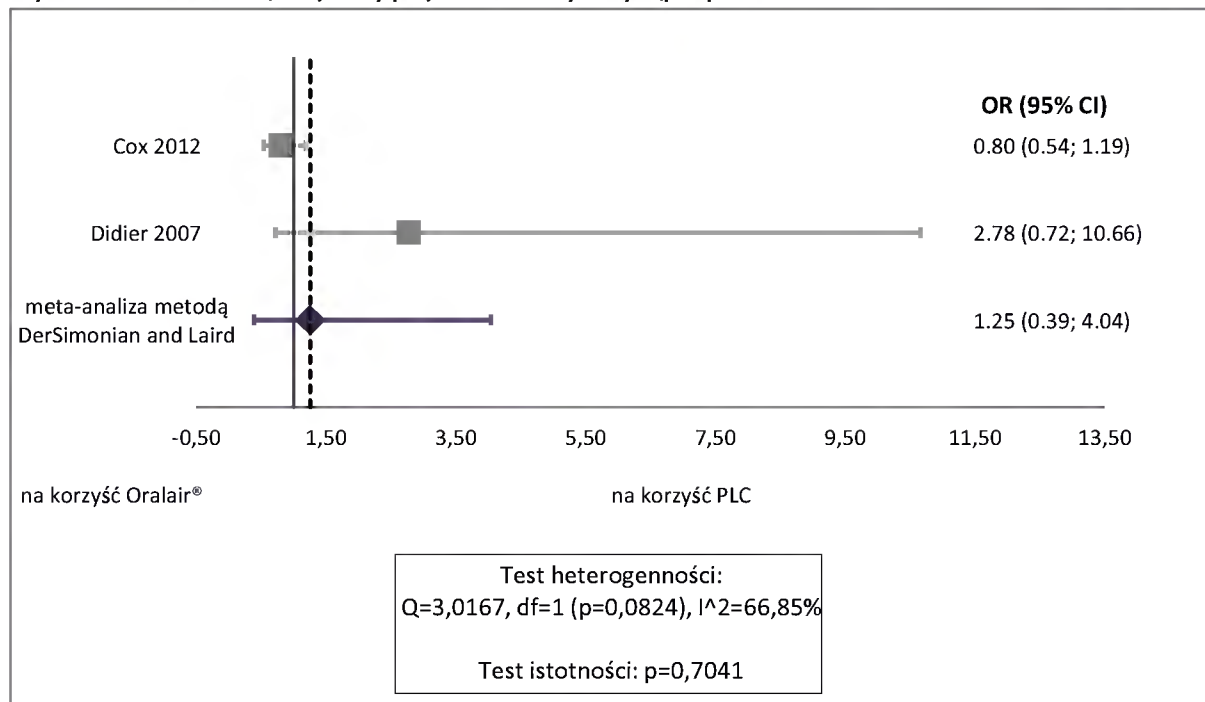
Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Wykres 8. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło łagodne TEAE – Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012



Wykres 9. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło umiarkowane TEAE – Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012





6.7.5. Poszczególne zdarzenia niepożądane (TEAE)

W badaniu *Didier 2007* oceniano częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii (TEAEs). Zaraportowano liczbę następujących TEAEs: świąd jamy ustnej, obrzęk ust, podrażnienie gardła, zapalenie nosogardzieli, obrzęk języka, świąd ucha, ból głowy, świąd. Przedstawiono zarówno liczbę zdarzeń w poszczególnych grupach, jak również liczbę pacjentów, u których wystąpiło TEAE w poszczególnych grupach.

W badaniu *Didier 2011* przedstawiono dane dotyczące wystąpienia TEAEs w miejscu podania dla poszczególnych grupach dla pierwszego, drugiego i trzeciego sezonu leczenia. Nie zaprezentowano szczegółowych danych dla poszczególnych rodzajów TEAEs. Dla grupy interwencji (a więc również dla grupy, w której leczenie Oralair® 300 IR rozpoczęto 2 miesiące przed początkiem sezonu pylenia – nie uwzględnionej w tej analizie jako niezgodnej z ChPI) zaraportowano jedynie łącznie częstość wystąpienia świądu jamy ustnej w pierwszym roku: >30% w grupie Oralair® 300 IR i 11,4% w grupie PLC, podrażnienia gardła: >15% w grupie Oralair® 300 IR i 3,7% w grupie PLC i obrzęku ust: >6% w grupie Oralair® 300 IR i 1,4% w grupie PLC. Częstość i stopień ciężkości tych reakcji miejscowych zmniejszały się w kolejnych latach: od >57% w pierwszym roku, poprzez >43% w drugim roku i >36% w trzecim roku.

W badaniu *Cox 2012* nie podano szczegółowych odsetków dotyczących poszczególnych zdarzeń niepożądanych, ale zaraportowano, że do najczęściej występujących należały: świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła, zapalenie jamy nosowo-gardłowej.

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia przedstawiono w tabeli [Tabela 32].

Tabela 32. Ilorazy szans wystąpienia poszczególnych TEAE– *Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012*

Badanie	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	Wartość p	GRAD E
TEAE w miejscu podania – I. rok									
<i>Didier 2011</i>	Oralair® 300 IR	207	-	149 (72,0)	3,75 (2,50; 5,63)	1,77 (1,48; 2,12)	4 (3, 5)	<0,0001	Wysoka
	PLC	219	-	89 (40,6)					
TEAE w miejscu podania – II. rok									

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Didier 2011	Oralair® 300 IR	207	-	99 (59,3)	5,36 (3,37; 8,52)	3,27 (2,31; 4,65)	4 (3, 5)	<0,0001	Wysoka
	PLC	219	-	32 (17,6)					
TEAE w miejscu podania – III. rok									
Didier 2011	Oralair® 300 IR	207	-	75 (49,7)	3,58 (2,22; 5,77)	2,64 (1,81; 3,86)	5 (4; 7)	<0,0001	Wysoka
	PLC	219	-	30 (18,1)					
Świąd jamy ustnej									
Didier 2007	Oralair® 300 IR	155	56	40 (25,8)	6,43 (2,90;14,28)	5,03 (2,44;10,40)	5 (4; 8)	<0,05	Wysoka
	PLC	156	9	8 (5,1)					
Obrzęk ust									
Didier 2007	Oralair® 300 IR	155	8	7 (4,5)	15,81 (0,89;279,24)	-	-	>0,05	Wysoka
	PLC	156	0	0 (0,0)					
Podrażnienie gardła									
Didier 2007	Oralair® 300 IR	155	20	14 (9,0)	2,42 (1,07;5,50)	2,24 (1,05;4,76)	15 (8;140)	>0,05	Wysoka
	PLC	156	9	5 (3,2)					
Zapalenie nosogardzieli									
Didier 2007	Oralair® 300 IR	155	13	13 (8,4)	1,21 (0,52;2,78)	-	-	>0,05	Wysoka
	PLC	156	11	11 (7,1)					
Obrzęk języka									
Didier 2007	Oralair® 300 IR	155	5	4 (2,6)	11,44 (0,63;208,67)	-	-	>0,05	Wysoka
	PLC	156	0	0 (0,0)					
Świąd ucha									
Didier 2007	Oralair® 300 IR	155	5	5 (3,2)	5,17 (0,60;44,75)	-	-	>0,05	Wysoka
	PLC	156	1	1 (0,6)					
Ból głowy									
Didier 2007	Oralair® 300 IR	155	54	22 (14,2)	1,06 (0,56;2,02)	-	-	>0,05	Wysoka
	PLC	156	41	21 (13,5)					
Świąd*									
Didier 2007	Oralair® 300 IR	155	4	3 (1,9)	3,06 (0,31;29,74)	-	-	>0,05	Wysoka
	PLC	156	1	1 (0,6)					
Reakcja systemowa związana z leczeniem – nieżyt nosa									
Didier 2007	Oralair® 300 IR	155	4	4 ⁺ (2,58)	9,30 (0,50;174,17)	-	-	>0,05	Wysoka
	PLC	156	0	0 (0,0)					
Reakcja anafilaktyczna									
Didier 2007	Oralair® 300 IR	155	0	0	-	-	-	-	Wysoka
	PLC	156	0	0	-	-	-	-	
Cox 2012	Oralair® 300 IR	233	0	0	-	-	-	-	
	PLC	240	0	0	-	-	-	-	

⁺część pacjentów nie przystąpiła do kolejnego sezonu leczenia; * dowolnego miejsca na ciele; ⁺ dane w badaniu tylko na temat liczby zdarzeń; przyjęto, że u danego pacjenta wystąpiło tylko 1 zdarzenie

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Iloraz szansy wystąpienia TEAE w miejscu podania w pierwszym roku leczenia wynosi 3,75 (95% CI: 2,50; 5,63), w drugim 5,36 (95% CI: 3,37; 8,52), w trzecim 3,58 (95% CI: 2,22; 5,77) i wykazuje znamienność statystyczną dla wszystkich lat na korzyść PLC.

Iloraz szansy wystąpienia świądu jamy ustnej wynosi 6,43 (95% CI: 2,90; 14,28) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PLC. Szansa wystąpienia świądu jamy ustnej w grupie Oralair® 300 IR jest 6,43 razy większa niż w grupie PLC. Parametr NNH wynosi 5 (95% CI 4; 8), co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów Oralair® 300 IR zamiast PLC można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku świądu jamy ustnej.

Iloraz szansy wystąpienia podrażnienia gardła wynosi 2,42 (95%CI: 1,07; 5,50) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PLC. Szansa wystąpienia podrażnienia gardła w grupie Oralair® 300 IR jest 2,42 razy większa niż w grupie PLC. Parametr NNH wynosi 15 (95% CI: 8; 140), co oznacza, iż lecząc 15 pacjentów Oralair® 300 IR zamiast PLC można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku podrażnienia gardła.

W przypadku pozostałych TEAEs: obrzęku ust, zapalenia jamy nosowo-gardłowej, obrzęku języka, świądu ucha, bólu głowy, świądu (dowolnego miejsca na ciele) nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic między grupami.

W grupie Oralair® 300 IR odnotowano 4 przypadki reakcji systemowych związanych z leczeniem – nieżytu nosa, w grupie PLC żadnego. Różnica między grupami nie jest istotna statystycznie.

W badaniach *Didier 2007* i *Cox 2012* zaznaczono, że nie odnotowano żadnego przypadku wstrząsu anafilaktycznego w którejkolwiek z grup. W próbie klinicznej *Cox 2012* nie stwierdzono również żadnego przypadku poważnego obrzęku gardłowo-krtaniowego, ani anafilaksji w którejkolwiek z grup, a także nie stwierdzono wstąpienia zaostrzeń astmy w grupie Oralair® 300 IR.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

7. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ REFUNDOWANYCH PRODUKTÓW IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ PODAWANYCH PODSKÓRNICZNIE (rSCIT) Z PLACEBO U DZIECI I MŁODZIEŻY DO 18 ROKU ŻYCIA

7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w schemacie podwójnie ślepej próby, które porównywałyby efektywność kliniczną wybranych komparatorów (Allergovit®, Catalet T®, Novo-Helisen depot®, Phostal®, Pollinex Rye®, Purethal®) z placebo w populacji dzieci i młodzieży do 18 roku życia z sezonowym alergicznym nieżytem nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem skórnego i/lub obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby.

8. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ REFUNDOWANYCH PRODUKTÓW IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ PODAWANYCH PODSKÓRNICZIE (rSCIT) Z PLACEBO W POPULACJI DOROSŁYCH

8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie osiem badań typu DBRCT bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną wybranych komparatorów z placebo (z lub bez leczeniem objawowym stosowanym doraźnie) w leczeniu sezonowego alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapaleniem spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw:

- o *Brewczynski 1999* [26] – oceniające efektywność kliniczną immunoterapii z użyciem produktu leczniczego Purethal® w porównaniu z placebo;
- o *Hauser 1997* [30], *Carrigan 2005* [27, 0], *Ciebiada 2011* [28], *Kepil 2014* [31] – oceniające efektywność kliniczną immunoterapii z użyciem produktu Allergovit® w porównaniu z placebo;
- o *Leynadier 2001* [32] – oceniające efektywność kliniczną immunoterapii z użyciem produktu Phostal® w porównaniu z placebo;
- o *Różniecka 1995* [33, 34] – oceniające efektywność kliniczną immunoterapii z użyciem produktu Pollinex Rye® w porównaniu z placebo;
- o *Hauser 1995* [29] – oceniające efektywność kliniczną immunoterapii z użyciem produktu Novo-Helisen® depot w porównaniu z placebo.

Wszystkie włączone badania zostały opisane, jako poprawnie zaprojektowane próby kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Wielkość próby w większości badań jest niewielka (ok. 40 pacjentów) z wyjątkiem pracy *Carrigan 2005*, gdzie łącznie włączono 154 pacjentów. Czas trwania większości prób klinicznych ograniczał się do okresu jednego roku (w ramach fazy randomizowanej) wyjątkiem są prace *Ciebiada 2011* oraz *Corrigan 2005*, gdzie autorzy prowadzili badanie przez kolejne dwa lata (dwa sezony pylenia traw).

Poniżej przedstawiono tabelarycznie charakterystyki włączonych badań.

Tabela 33. Charakterystyka badań włączonych do analizy - *Brewczynski 1999*, *Carrigan 2005*, *Ciebiada 2011*, *Hauser 1995*

Badanie	<i>Brewczynski 1999</i>	<i>Carrigan 2005</i>	<i>Ciebiada 2011</i>	<i>Hauser 1995</i>
Ocena w skali Jadad	3/5	4/5	2/5	3/5
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe (Polska)	Wielośrodkowe (n ^o 10) (Wielka Brytania, Niemcy)	Jednoośrodkowe (Polska)	Brak danych (Niemcy)
Typ badania	DBRCT (podtyp II A)	DBRCT (podtyp II A)	DBRCT (podtyp II A)	DBRCT (podtyp II A)
Randomizacja	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Randomizacja w stosunku 1:1
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>)	Podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>)*	Podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>)	Podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>)*
Hipoteza badawcza	<i>superiority</i>	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Oceniane w badaniu punkty końcowe	ocena nasilenia objawów, ocena zużycia leków, poziom IgE oraz IgG, bezpieczeństwo	ocena nasilenia objawów, ocena zużycia leków, poziom IgE, IgI oraz IgG, RQOL, test prowokacji spojówek, bezpieczeństwo	ocena nasilenia objawów nosowych, ocena zużycia leków, poziom IgE, IgI oraz IgG, RQOL, test prowokacji spojówek, przerwanie leczenia	ocena nasilenia objawów, ocena zużycia leków, poziom IgE, test prowokacji nosa, przerwanie leczenia

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Brewczynski 1999	Corrigan 2005	Ciebiada 2011	Hauser 1995
Utrata pacjentów z badania	Purethal vs PLC: I (10%) vs I (13%)	Allergovit® vs PLC: I I (14%) vs I 5 (20%)	Allergovit®/PLC: Łącznie 5 (10,9%)	Novo-Helisen®/ PLC: 5 (19,2%)
Analiza ITT	Brak danych	Niezachowana**	Niezachowana	Niezachowana
Źródła finansowania	Brak danych	Allergopharma	Brak danych	Brak danych
Publikacje do badania/Inne źródła danych	Brewczynski 1999 [26]	Corrigan 2005, Calderon 2010 [27],	Ciebiada 2011 [28]	Hauser 1995 [30]

*Aktywna interwencja była nie do odróżnienia od placebo; ** analiza FAS (ang. full analysis set) brak definicji; ^ brak informacji wprost – założenie analityka na podstawie danych z badania

Tabela 34. Charakterystyka badań włączonych do analizy - Hauser 1997, Leynadier 2001, Kepil 2014, Roźniecka 1995

Badanie	Hauser 1997	Leynadier 2001	Kepil 2014	Roźniecka 1995
Ocena w skali Jadad	4/5	5/5	3/5	3/5
Liczba ośrodków	Brak danych (Niemcy)	Wieloośrodkowe (Francja)	Brak danych (Turcja)	Brak danych (Polska)
Podtyp	DBRCT (podtyp II A)	DBRCT (podtyp II A)	DBRCT (podtyp II A)	DBRCT (podtyp II A)
Randomizacja	Brak danych	Randomizacja blokowa (po 4 osoby w bloku)	Brak danych	Randomizacja w stosunku 1:1
Zaslepienie	Podwójne zaslepienie (ang. double-blind)*	Podwójne zaslepienie (ang. double-blind)*	Podwójne zaslepienie (ang. double-blind)	Podwójne zaslepienie (ang. double-blind)*
Hipoteza badawcza	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Oceniane w badaniu punkty końcowe	ocena objawów z wykorzystaniem skali interwałowej (od 0 do 10 pkt), poziom IgG, poziom cytokin, przerwanie leczenia	ocena nasilenia objawów, ocena zużycia leków, poziom IgE oraz IgG4, RQOL, test prowokacji spojówek, przerwanie leczenia, bezpieczeństwo	ocena nasilenia objawów, ocena zużycia leków, poziom IgE, oraz IgG, ocena aktywacji bazofoili, przerwanie leczenia	ocena nasilenia objawów nosowych, ocena zużycia leków, zmiany (objętości) i składu wydzieliny nosa, bezpieczeństwo
Utrata pacjentów z badania	Allergovit® vs PLC: I (5,9%) vs 0 (0%)	Phostal® vs PLC: I (6,3%) vs I (7,7%)	Allergovit® vs PLC: 3 (18,8%) vs 0 (0%)	Brak danych
Analiza ITT	Niezachowana	Niezachowana	Niezachowana	Brak danych
Źródła finansowania	Allergopharma	Stallergens France	Scientific and Technological Research Council of Turkey, Scientific Research project of Ankara Turkey	Brak danych
Publikacje do badania/Inne źródła danych	Hauser 1997 [29]	Leynadier 2001 [32]	Kepil 2014 [31]	Różniecka 1995 [33] Różniecka 1995a [34]

*Aktywna interwencja była nie do odróżnienia od placebo

8.2. Heterogeniczność metodologiczna

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTM w skali Jadad, należy uznać, iż włączone badania charakteryzują się różną wiarygodnością. Praca, *Ciebiada 2011* uzyskała 2 na 5 możliwych punktów w skali Jadad co oznacza, iż jest próbą kliniczną w niskiej wiarygodności. Badania *Brewczynski 1999*, *Hauser 1995*, *Kepil 2014* oraz *Roźniecka 1995* uzyskały po 3/5 pkt co oznacza, iż cechuje je umiarkowana wiarygodność. Podczas gdy pozostałe próby kliniczne tj. *Carrigan 2005*, *Hauser 1997* oraz *Leynadier 2001* po 4-5/5 pkt co oznacza iż cechują się wysoką wiarygodnością.

Informacje dotyczące zastosowanej metody randomizacji w przeważającej większości włączonych prac nie były dostępne. Jedynie w badaniu *Leynadier 2001* autorzy podali informacje dotyczącą rodzaju zastosowanej randomizacji. Losowego przydziału do grup dokonano używając randomizacji blokowej (po 4 osoby w bloku). W żadnej z prac nie podano informacji dotyczącej utajnienia kodu randomizacji (ang. *allocation concealment*).

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

We wszystkich włączonych do analizy badaniach zastosowano podwójne maskowanie próby (ang. *double-blind*) względem pacjenta i oceniających lekarzy, badaczy i sponsorów, co zapewnia jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, pozwalając na uniknięcie błędów oraz kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji. W opinii autorów analizy autorzy badań *Corrigan 2005, Hauser 1995, Hauser 1997, Leynadier 2001, Roźniecka 1995* dołożyli wszelkich starań, aby aktywna interwencja była nie do odróżnienia od placebo (placebo w badaniach nie zawierały aktywnej substancji, ale poza tym miały identyczną zawartość, wygląd oraz objętość podawane były w takich samych odstępach czasowych co interwencja oceniana).

W większości eksperymentów podano informacje na temat utraty pacjentów z badania/leczenia. Skala utraty pacjentów z badania była różnicowana ze względu na niewielką liczebność prób we włączonych badaniach. W żadnym z badań utrata pacjentów z badania nie przekroczyła 20%. Przekroczenie utraty z badania sięgającej powyżej 20% uznawane jest jak istotne ograniczenie ze względu na fakt, iż taka wielkość utraty może wskazywać na niezachowanie zasad randomizacji (zbalansowania grup).

W ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa podstawowym zbiorem danych była populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy nie zostali utraceni z badania.

Autorzy włączonych do przeglądu badań z wyjątkiem pracy *Brewczynski 1999*, nie przedstawili również kalkulacji wielkości próby odpowiedniej dla wykazania różnicy między analizowanymi grupami jak również informacji dotyczącej hipotezy badawczej, jednakże biorąc pod uwagę nieaktywną terapeutycznie grupę kontrolną jaka jest placebo można uznać, z wysokim prawdopodobieństwem, iż badania zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości rSCIT nad PLC.

W metaanalizach planowano uwzględnić wyniki wszystkich badań dla wspólnych/zbliżonych pod względem definicji punktów końcowych biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane dla poszczególnych okresów obserwacji. Ze względu na istniejące rozbieżności w sposobie definiowania oraz przedstawienia wyników poszczególnych prób klinicznych dla wspólnych punktów końcowych w przypadku agregacji (metaanalizy) wyników użyć standaryzowanej różnicy średnich (SMD).

Pomimo istniejących rozbieżności autorzy niniejszej analizy uznali, idąc przykładem autorów innych prac, w tym prac *Cochrane Collaboration*, iż przeprowadzenie agregacji danych (oceny ilościowej) mimo że obarczone ryzykiem wystąpienia heterogeniczności wyników jest nadal akceptowalne.

8.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badań.

Tabela 35. Kryteria włączenia i wykluczenia - *Brewczynski 1999, Corrigan 2005, Ciebiada 2001, Hauser 1995*

Badanie	<i>Brewczynski 1999</i>	<i>Corrigan 2005</i>	<i>Ciebiada 2001</i>	<i>Hauser 1995</i>
Kryteria włączenia				
Wiek powyżej 18 r.ż.	-	+	+	+
Objawowy ANN związany z uczuleniem na pyłki traw	+	+(z/ bez towarzyszącą astmą (wg GINA I oraz II)	+	+(trwająca co najmniej 3 lata)
Zdiagnozowany IgE zależny ANN	+	-	+	-
Pozytywny wynik testu skórniego w kierunku alergii na pyłki traw	+	+(średnica bąbla >3 mm)	+	+
Stopień ciężkości choroby wg ARIA	Umiarkowany do ciężkiego	Umiarkowany do ciężkiego	Umiarkowany do ciężkiego	Umiarkowany do ciężkiego

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Brewczynski 1999	Corrigan 2005	Ciebiada 2001	Houser 1995
Brak wcześniejszego leczenia z udziałem AIT	-	+ (w okresie ostatnich 3 lat)	-	+ (w okresie ostatnich 5 lat)
Pozytywny test prowokacji nosowej/spojówkowej	-	+	+	-
Kryteria wykluczenia				
Alergia na inne sezonowo występujące alergeny o ekspozycji czasowej pokrywającej się z czasem pylenia traw	-	+	+	-
Ciężka postać astmy wymagająca leczenia	+	-	+	+
Stwierdzona w wywiadzie choroby o charakterze sercowo-naczyniowym, immunologicznym lub inne choroby o istotnym znaczeniu klinicznym	-	+	+	+
Inne przeciwwskazania do AIT	-	-	-	+

Tabela 36. Kryteria włączenia i wykluczenia - Houser 1997, Leynodier 2001, Kepil 2014, Roźniecko 1995

Badanie	Houser 1997	Leynodier 2001	Kepil 2014	Roźniecko 1995
Kryteria włączenia				
Wiek powyżej 18 r.ż.	+ (18-50)	+	-	+
Objawyw ANN związany z uczuleniem na pyłki traw	+ (trwające co najmniej 3 lata)	+ Umiarkowany do ciężkiego	+ Umiarkowany do ciężkiego	+ (trwające co najmniej 2-3 lata)*
Zdiagnozowany IgE zależny ANN	-	+	-	-
Pozytywny wynik testu skórny w kierunku alergii na pyłki traw	+	+ (dla pięciu wybranych traw, średnica bąbla >5 mm)	+	+
Stopień ciężkości choroby wg ARIA	Umiarkowany do ciężkiego	Umiarkowany do ciężkiego	Umiarkowany do ciężkiego	Umiarkowany do ciężkiego
Brak wcześniejszego leczenia z udziałem AIT	+ (w okresie ostatnich 5 lat)	+ (w okresie ostatnich 5 lat)	+	-
Pozytywny test prowokacji nosowej/spojówkowej	-	-	-	-
Kryteria wykluczenia				
Alergia na inne sezonowo występujące alergeny o ekspozycji czasowej pokrywającej się z czasem pylenia traw	-	-	-	-
Ciężka postać astmy wymagająca leczenia	+	+	-	-
Stwierdzona w wywiadzie choroby o charakterze sercowo-naczyniowym, immunologicznym lub inne choroby o istotnym znaczeniu klinicznym	+	-	-	-
Inne przeciwwskazania do AIT	+	+	-	-

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

*występujące sezonowo objawy ANN w ciągu ostatnich 2-3 lat (tj. kichanie, wyciek z nosa, uczucie niedrożności)

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów we włączonych badaniach klinicznych zostały dokładnie określone. We wszystkich badaniach włączono pacjentów z objawami towarzyszącymi sezonowej postaci alergicznego nieżytu nosa wywołanymi przez alergeny pyłków traw potwierdzonymi pozytywnym wynikiem testów skórnych. W próbach klinicznych *Brewczynski 1999*, *Leynadier 2001* oraz *Ciebiada 2011* dodatkowo pacjenci musieli mieć wykonany test określający IgE zależną postać sezonowego nieżytu nosa.

W większości badań kryterium wykluczenia stanowiła wcześniejsza immunoterapia (w niektórych pracach określono minimalny odstęp czasowy pomiędzy ostatnią AIT a momentem włączenia do badania, który wynosił 2-3 lat (*Hauser 1995*, *Hauser 1997*, *Raźniecka 1995*). W pracach *Brewczynski 1999*, *Hauser 1997* *Leynadier 2001*, *Ciebiada 2011* nie włączano pacjentów z ciężką postacią astmy.

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

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Tabela 37. Charakterystyka wyjściowa pacjentów - Brewczynski 1999, Corrigan 2005, Ciebiada 2011, Hauser 1995

Cecha populacji/parametr	Brewczynski 1999		Corrigan 2005		Ciebiada 2011		Hauser 1995	
	Purethal®	PLC	Allergovit®	PLC	Allergovit®	PLC	Allergovit®	PLC
Liczebność, N	10	10	77	77	21	20	14	7
Wiek, średnia w latach (zakres)	20,0 (14-31)	24,2 (18-34)	35 (18-58)	34 (18-60)	34,1 (9,7)^^^	32,3 (6,8)^^^	26,1 (19-50)	24,0 (22-28)
Płeć żeńska (K), n (%)	6 (60)	4 (40)	42 (54,5%)*	48 (62,3%)*	9 (42,9)*	7 (35,0)*	8 (57,1)*	3 (42,9)*
Chorzy z AC, n (%)	Brak danych	Brak danych	73 (94,8)*	73 (94,8)*	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Chorzy z astmą, %	Brak danych	Brak danych	19 (24,6%)*	23 (29,9%)*	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Wynik testu skórniego, średnica bąbla (SD) [mm]	Brak danych	Brak danych	9,1 (5,9)	8,6 (4,5)	7,98 (6,1)	8,55 (5,3)	Brak danych	Brak danych
Chorzy z monosensytyzacją, %	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Chorzy z polisensytyzacją, %	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Czas trwania choroby, lata (średnia, SD)	5,5 (1-17)^^	8,8 (1-22)^^	Brak danych	Brak danych	13,8 (8,5)	11,9 (7,4)	17 (9-43)^^	10,3 (1-20)^^

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^ SD, ^^ zakres

Tabela 38. Charakterystyka wyjściowa pacjentów - Leynadier 2001, Kepil 2014, Raźniecka 1995

Cecha populacji/parametr	Leynadier 2001		Kepil 2014		Raźniecka 1995	
	Phostal®	PLC	Allergovit®	PLC	Pollinex Rye®	PLC
Liczebność, N	16	13	16	15	14	13
Wiek, średnia w latach (zakres)	29 (18-44)	31 (20-42)	28,0 (9,3)^	31,9 (10,0)^	27 (8,2)^	32,6 (10)^

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Cecha populacji/parametr	Leynadier 2001		Kepil 2014		Rożniecka 1995	
	Phostal®	PLC	Allergovit®	PLC	Pollinex Rye®	PLC
Płeć żeńska (K), n (%)	9 (56,0)*	6 (46,1%)*	7 (43,8)*	9 (60,0)*	2 (143)*	7 (53,8)*
Chorzy z AC, n (%)	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Chorzy z astmą, %	4 (13,8)*		Brak danych	Brak danych	13 (92,9)*	11 (84,6)*
Wynik testu skórniego, średnica bąbla (SD) [mm]	9,7 (1,8)	9,0 (3,7)	9,8 (3,5)	10,7 (4,3)	18,6 (5,4)	17,3 (3,5)
Chorzy z monosensytyzacją, %	Brak danych	Brak danych	3 (9,7%)*		Brak danych	Brak danych
Chorzy z polisensytyzacją, %	Brak danych	Brak danych	28 (90,3%)*		Brak danych	Brak danych
Czas trwania choroby, lata (średnia, SD)	8 (2-16) ^{^^}	11 (2-28) ^{^^}	4,0 ^{^^^} (2,0-30,0) ^{^^}	7,0 ^{^^^} (3,0-30,0) ^{^^}	16,7 (10,4)	11,3 (6,4)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; [^] SD, ^{^^} zakres; ^{^^^} mediana; ^{^^^} średnia

Autorzy badań Corrigan 2005, Hauser 1995, Hauser 1997, Ciebada 2011, Leynadier 2001, Kepil 2014, Rożniecka 1995 podali, iż populacje włączone do poszczególnych ramion nie różniły się istotnie w zakresie charakterystyki wyjściowej tj. cech klinicznych i demograficznych. W próbie klinicznej Houser 1997 nie przedstawiono charakterystyki pacjentów włączonych do poszczególnych ramion badania.

8.4. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji (rSCIT vs PLC) zastosowanych w badaniach.

Tabela 39. Charakterystyka interwencji *Brewczynski 1999*, *Corrigan 2005*, *Ciebiada 2011*, *Houser 1995*, *Houser 1997*, *Houser 2001*, *Kepil 2014*, *Leynodier 2001*, *Roźniacko 1995*

Badanie	Interwencja	Skład	Dawkowanie	Okres trwania badania
Brewczynski 1999	Purethal®	<p>Ekstrakt z wodny alergenów z 10 traw: <i>Agrostis stolonifera</i>, <i>Anthoxanthum odoratum</i>, <i>Dactylis glomerata</i>, <i>Lolium perenne</i>, <i>Arrhenatherum elatius</i>, <i>Festuca rubra</i>, <i>Poa pratensis</i>, <i>Secale cereale</i>, <i>Holcus lanatus</i> Phleum zadsorbowany na wodorotlenku glinu</p>	<p>Leczenie rozpoczęto przed sezonem pylenia, dawkowanie podawano zgodnie z zaleceniami producenta od 6 iniekcji w wzrastających dawkach od 0,05-0,5 ml podawanych cotygodniowo. Leczenie podtrzymujące iniekcje dawek 0,5 ml w odstępach czasowych co 7-14 dni lub/i 30 dni. Roczna skumulowana dawka wynosi 120,000 AU (6ml)</p>	I sezon
	PLC	Placebo stanowiło roztwór bez substancji czynnych (alergenów)	Brak danych	
Ciebiada 2011	Allergovit®	<p>Ekstrakt alergenów 6 traw: <i>Dactylis glomerata</i>, <i>Holcus lanatus</i>, <i>Poa pratensis</i>, <i>Lolium perenne</i>, <i>Anthoxanthum odoratum</i> i <i>Phleum pratense</i> zadsorbowany na wodorotlenku glinu (dostępny komercyjnie)</p>	<p>Leczenie rozpoczęto w listopadzie i składało się z fazy dostosowywania dawki trwającej 9 tygodni. Dawka inicjująca wynosiła 0,1 ml (roztwór z fiołki A). Dawkę stopniowo zwiększano w odstępach czasowych wynoszących 7-14 dni aż do osiągnięcia dawki maksymalnej wynoszącej 0,6 ml (roztwór z fiołki B). Leczenie kontynuowano przez dwa lata podając jedną iniekcję dawki maksymalnej, co 4-6 tygodni.</p>	2 sezony
	PLC	Brak danych	Brak danych	
Corrigan 2005	Allergovit®	<p>Ekstrakt alergenów 6 traw: <i>Dactylis glomerata</i>, <i>Holcus lanatus</i>, <i>Poa pratensis</i>, <i>Lolium perenne</i>, <i>Anthoxanthum odoratum</i> i <i>Phleum pratense</i> zadsorbowany na wodorotlenku glinu</p>	<p>Pierwsza dawka wynosząca 0,1 ml fiołki A (roztwór z fiołki A -stężenie 1000 TU/ml) podana w I.2002 roku kolejne dawki stanowiły podwójną dawkę poprzednią, podawane w odstępach czasowych 7-14 dni aż do osiągnięcia dawki maksymalnej wynoszącej 0,1 ml (roztwór z fiołki B). Standardowy schemat podwyższania dawki zakłada łącznie podanie siedmiu iniekcji. Dawkowanie zostało indywidualnie dopasowane. W momencie osiągnięcia maksymalnej dawki leczenie podawano, co 14 dni oraz co 4 tygodnie do momentu rozpoczęcia sezonu pylenia traw. Mediana dawki wynosząca 600 TU wskazuje, iż zdecydowana większość pacjentów z grupy AIT przyjęła dawkę 0,6 ml (roztwór z fiołki B). W kolejny m roku leczenie rozpoczynano od stycznia i prowadzono w podobny sposób jak w I roku.</p>	2 sezony (od XI.2001 do X.2003)
	PLC	Placebo o identycznym wyglądzie jak interwencja oceniana	Placebo podawano w taki sam sposób jak interwencję ocenianą	

Badanie	Interwencja	Skład	Dawkowanie	Okres trwania badania
---------	-------------	-------	------------	-----------------------

Uśredniona liczba podanych wstrzyknięć w grupie aktywnej leczenia wyniosła 14 w porównaniu do 13 w grupie placebo. Indywidualna maksymalna dawka – zmierzano do 5000 TE – wyniosła przeciętnie 3500 TE z wahań pomiędzy 500 a 5000 TE. Planowana maksymalna wartość osiągnięto u 1 z 14 pacjentów. Skumulowane zapis dawki pokazał przepustowość od 2120 do 21070 TE ze średnią 11104 TE. Zostało to przekroczone u 8 z 14 pacjentów na aktywnym leczeniu. Pożądana/docelowa dawka wyniosła tutaj 16325 TE.

Leczenie było w 3 różnych dostępnych mocach, które to w każdym przypadku różniło się współczynnikiem rozcieńczenia 1:10. Przeprowadzono standaryzację w TE (jednostki terapeutyczne). Zgodnie z podanym schematem dawkowania (tabela 2) iniekcje były podawane w odstępie 1 do 2 tygodni przed sezonem. Maksymalna dawka mogła być powtarzana do 14 dni przed spodziewanym sezonem pylenia.

Stężenie fiołki	Dawkowanie (ml)	Dawkowanie jednostki TE
Fiołka 1 roztwór 1:10	0,1	5
fiolka 2 50TE/ml	0,2 0,4 0,8	10 20 40
Fiołka 2 roztwór 1:10	0,1	50
fiolka 3 500TE/ml	0,2 0,4 0,8	100 200 400
Fiołka 3 1:10 5000 TE/ml	0,1 0,2 0,4 0,8 1,0*	500 1000 2000 4000 5000*

*najwyższa dawka

Hauser 1995

6 miesięcy □

Novo-Helisen® depot
Ekstrakt alergenów stanowiący mieszaninę sześciu pyłków traw Novo-Helisen Depot® zadsorbowany na wodorotlenku glinu

PLC
Jako placebo przygotowano roztwór wodorotlenku glinu dopasowany kolorystycznie i nie do odróżnienia od aktywnego preparatu

Dopasowany kolorystycznie i nie do odróżnienia od aktywnego preparatu

Hauser 1997

Allergovit®

Ekstrakt alergenów 6 traw: *Dactylis glomerata*, *Holcus lanatus*, *Poa pratensis*, *Lolium perenne*, *Anthoxanthum odoratum* i *Phleum pratense* zadsorbowany na wodorotlenku glinu

Dawkowanie przeprowadzono zgodnie ze wskazówkami producenta

Wielkość dawki	Liczba iniekcji	Dawkowanie	Dawka skumulowana
Fiołka A (stężenie 1,000 TU/ml)	1	0,1 – 100	100
	2	0,2 – 200	300
	3	0,3 – 300	700
	4	0,4 – 400	1500

I sezon (1993)

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	Skład	Dawkowanie	Okres trwania badania
---------	-------------	-------	------------	-----------------------

Fiolka B (stężenia 10 000 TU/ml)	5 6 7	0,15 – 15 00 0,3 - 3000 0,6 – 60000	3000 6000 12 000
----------------------------------	-------------	---	------------------------

W momencie osiągnięcia dawki maksymalnej kolejne iniekcje powtarzano w wydłużających się odstępach czasowych aż do dwóch tygodni przed spodziewanym sezonem pylenia. Maksymalna dawka AIT wynosiła 6000 TU została osiągnięta u 12/16 pacjentów. Średnia skumulowana dawka wynosiła 15, 012 TU. Średnia liczba iniekcji w grupie AIT oraz PLC wynosiła osiem (zakres: 7-10).

PLC Placebo stanowiące roztwór wodorotlenku glinu (zabarwione) zostało dodane do produktu leczniczego (aby zapewnić poprawność zaślepienia)

Brak danych

Allergovit® Ekstrakt alergenów 6 traw: *Dactylis glomerata*, *Holcus lanatus*, *Poa pratensis*, *Lolium perenne*, *Anthoxanthum odoratum* i *Phleum pratense* zadsorbowany na wodorotlenku glinu

Leczenie rozpoczęto w lutym i kontynuowano do marca (łącznie przez siedem tygodni). Dawka inicjująca wynosiła 0,1 ml (roztwór z fiołki A.). Dawkę stopniowo zwiększano w odstępach czasowych wynoszących 7 dni aż do osiągnięcia dawki maksymalnej wynoszącej 0,6 ml (roztwór z fiołki B). Łącznie podano siedem iniekcji.

Kepil 2014

I sezon
(I.2010-X.2010)

PLC Placebo zawierало roztwór soli fizjologicznej

Brak danych

Schemat dawkowania przedstawiono w poniżej tabeli. Leczenie prowadzono przed rozpoczęciem sezonu pylenia traw, w czasie właściwego sezonu pylenia stosowano dawkę podtrzymującą w odstępach wynoszących jeden miesiąc.

Średnia skumulowana dawka w grupie AIT wynosiła: 220,4 IR (w przeliczeniu na S alergenów). Pięciu pacjentów z grupy AIT nie osiągnęło maksymalnej dawki podtrzymującej tj. 30IR ze względu na miejscowe/ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane. Pacjenci ci otrzymali maksymalną dawkę wynoszącą od 10IR do 30IR.

Liczba iniekcji	Ilość alergenu (IR/ml)	Objętość (ml)	Dawkowanie (IR)
1	0,1	0,1	0,01
2	0,1	0,2	0,02
3	0,1	0,4	0,04
4	0,1	0,8	0,08
5	1	0,1	0,1
6	1	0,2	0,2
7	1	0,4	0,4
8	1	0,8	0,8
9	10	0,1	1
10	10	0,2	2
11	10	0,4	4

Leynadier 2001 Skład jak w produkcie leczniczym Phostal® (Ekstrakt alergenów 5 traw: *Dactylis glomerata*, *Poa pratensis*, *Lolium perenne*, *Anthoxanthum odoratum* i *Phleum pratense* zadsorbowany na fosforanie wapnia)

Phostal®

I sezon
(X.1997
do IX.1998)

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	Skład	Dawkowanie	Okres trwania badania
		12	10	6
		13	50	5
		14	50	10
		15	50	20
		16	50	30*

PLC Placebo o identycznym wyglądzie jak interwencja oceniana

Brak danych

Pollinex Rye®

Skład jak w produkcie leczniczym Pollinex Rye®

Leczenie prowadzono przed rozpoczęciem sezonu pylenia. Chorzy otrzymali 3 wstrzyknięcia leku w dawce 300, 800 oraz 2000 | w odstępach 10-14 dniowych

Różniectwo 1995

| sezon

PLC Placebo o identycznym wyglądzie jak interwencja oceniana

Placebo (roztwór izotonicznego NaCl) podawano w taki sam sposób jak interwencję ocenianą

*dawka podtrzymująca

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

W badaniu *Brewczynski 1999*, po roku leczenia w ramach fazy randomizowanej (z grupą placebo) wszyscy pacjenci przyjmowali całoroczną immunoterapię produktem Purethal® w czasie kolejnych dwóch lat. Wyniki dla drugiego oraz trzeciego roku leczenia nie zostaną przedstawione (brak grupy placebo).

W większości prac dozwolone było stosowanie leczenia doraźnego. Rodzaj dozwolonych dodatkowych interwencji został szczegółowo przedstawiony w Tabeli 40.

8.5. Heterogeniczność kliniczna

W zdecydowanej większości prac liczba pacjentów włączonych do badania nie przekraczała 40. Jedyne autorzy próby klinicznej *Carrigan 2005* włączyli do badania 154 chorych. Należy zaznaczyć, iż niewielkie liczebnie próby kliniczne mogą prowadzić do niedoszacowania uzyskanych efektów.

Kryteria włączenia do badań były dość jasno określone i można uznać, iż były zbieżne. W większości przypadków autorzy badań podali informację, iż nie odnotowano istotnych statycznie różnic w zakresie wyjściowych cech demograficznych i klinicznych pomiędzy obiema grupami, co dodatkowo wzmacnia argumenty za poprawnością przeprowadzonej randomizacji.

Średni wiek pacjentów włączonych do badań wynosił od 20 do 35 lat. Autorzy analizy analizując cechy kliniczne populacji włączonej do badań dopatrzili się, iż pomiędzy badaniami istniały znaczące różnice dotyczące częstości występowania pacjentów z astmą. W pracy *Leynadier 2001* chorych z astmą było około 13%, podczas gdy w badaniu *Raźniecka 1995* niemalże 90%. Średni czas trwania choroby był najkrótszy w badaniu *Kepil 2014* (4-7 lat), podczas gdy w innych pracach wahał się do 10 do 17 lat, w zależności od grupy. Do badania *Brewczynski obok dorosłych* włączono również pacjentów młodszych, jednakże autorzy nie podali informacji dotyczącej dokładnej liczby nieletnich pacjentów.

Należy podkreślić, iż w niektórych pracach sposób zaraportowania danych dotyczących charakterystyki populacji był tak skąpy, co miało miejsce np. w pracy *Hauser 1997*, iż nie można jednoznacznie ocenić czy potencjalna heterogeniczność kliniczna w zakresie populacji rzeczywiście występuje.

Ocena heterogeniczności w zakresie włączonych interwencji tj. różnych produktów leczniczych stosowanych w immunoterapii podskórnej jest niemożliwa, gdyż każda z firm produkujących szczepionki stosuje inne metody określania aktywności alergenowej w swoich produktach, stosowane są różne jednostki, a przede wszystkim różne rodzaje alergenów. We wszystkich badaniach immunoterapię alergenową podawano podskórnie. W większości prac immunoterapię prowadzono przed rozpoczęciem właściwego sezonu pylenia traw a czas trwania leczenia ograniczał się do jednego roku. Jedyne autorzy prac *Ciebiada 2011* oraz *Carrigan 2005* zakładali leczenie przez dwa kolejne sezony leczenia, a autorzy próby klinicznej *Brewczynski 1999* – trzy lata (faza z zachowaniem procesu randomizacji jedynie I rok leczenia).

Należy zaznaczyć, iż autorzy niniejszego przeglądu założyli, iż ocenę efektów leczenia przeprowadzą niezależnie od zastosowanego produktu leczniczego traktując wybrane komparatory jako jedną wspólną grupę – podskórną immunoterapię alergenową (rSCIT).

Sposób zaraportowania oraz definicje punktów końcowych włączonych badaniach różnią się. W większości prac oceniano następujące punkty końcowe:

- Nasilenia objawów towarzyszących chorobie;
- Zużycie leków stosowanych w leczeniu objawowym (przyjmowanych doraźnie);
- Jakość życia,
- Bezpieczeństwo (wraz z przerwaniem leczenia).

W ocenie nasilenia objawów w badaniach *Carrigan 2005* oraz *Leynadier 2001* oceniano 9 różnych objawów pogrupowanych w 3 główne kategorie - objawy ze strony oczu (łzawienie, światłowstręt, świąd oczu) objawy ze strony nosa (kichanie, uczucie niedrożności, swędzenie) oraz ze strony oskrzelowej (duszność). Nasilenie każdego z tych objawów oceniane jest w skali 0-3, gdzie 0 oznacza brak objawu, 1 – łagodne objawy), 2 – umiarkowane objawy), 3 – poważne objawy. Maksymalna liczba punktów osiągniętych w ciągu dnia wynosi 27. W badaniu *Kepil 2014* w celu oceny nasilenia objawów użyto skali RTSS, oceniającej 6 różnych objawów (pogrupowanych w 2 kategorie; objawy ze strony nosa oraz ze strony oczu). Nasilenie każdego z tych objawów oceniane jest w skali 0-3, gdzie 0 oznacza brak objawu, 1 – łagodne objawy), 2 – umiarkowane objawy), 3 – poważne objawy. Maksymalna liczba punktów na dzień wynosiła 18. W badaniu *Raźniecka 1995* oceniano jedynie objawy ze strony nosa (kichanie, niedrożność, wyciek). Nasilenie objawów oceniano jak w badaniu *Kepil 2014*. Wartości przedstawiono graficznie, co dodatkowo ograniczyło możliwość wykorzystania wyników. W próbie klinicznej *Hauser 1997* oceny nasilenia objawów dokonano z użyciem skali interwałowej (gdzie wartość jeden

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej oznacza - dobry stan zdrowia, a wartość 10 - najgorszy stan zdrowia). Pomiaru dokonano przed rozpoczęciem terapii oraz po zakończeniu sezonu pylenia traw. W pracy *Brewczynski 1999* oceny nasilenia objawów w czasie trwania sezonu pylenia dokonano w oparciu o objawy ze strony oczu, nosa oraz oskrzeli (nie podano jakie konkretnie objawy oceniano). Nasilenie każdego z tych objawów oceniane jest w skali 0-3, gdzie 0 oznacza brak objawu, 1 – łagodne objawy), 2 – umiarkowane objawy), 3 – poważne objawy. Wartości przedstawiono jako średnia tygodniowa liczba punktów.

W badaniu *Hauser 1995* oceniano pięć różnych objawów – trzy ze strony nosa (kichanie, katar oraz zatkanie nosa), i po jednym ze strony oczu i oskrzeli (świąd oczu, swędzenie w gardle). Nasilenie każdego z tych objawów oceniane jest w skali 0-3, gdzie 0 oznacza brak objawu, 1 – łagodne objawy), 2 – umiarkowane objawy), 3 – poważne objawy.

Pomijając różnice w zakresie rodzaju objawów składających się na ocenę nasilenia objawów, istnieje również znaczna różnorodność w zakresie sposobu przedstawienia samych wyników. W części prac wyniki przedstawiono jako średnia dzienna liczba punktów/ w części jako średnia tygodniowa liczba punktów, w pozostałych jako średnia liczba punktów uzyskanych w sezonie pylenia traw u (przy czym należy zauważyć, iż czas trwania sezonu pylenia traw był różny w różnych pracach).

Ponadto, w części prac sposób przedstawienia wyników (brak określonych wartości liczbowych, jedynie graficzne przedstawienie wyników, jedynie opis odnoszący się do potencjalnych różnic pomiędzy grupami) uniemożliwiał jakąkolwiek dalszą analizę statystyczną.

W przypadku, gdy dane liczbowe zostały przedstawione, stopień ich szczegółowości w wielu pracach był na tyle niski (np. zaraportowano medianę dla każdej z grup, oraz wartość p pozwalającą na określenie różnic pomiędzy grupami), iż uniemożliwiał przeprowadzenie dalszych analiz statystycznych.

Należy zaznaczyć, iż z podobnym problemem spotkali się autorzy przeglądu przeprowadzonego przez grupę *Cochrane - Calderan 2010*, poświęconego ocenie efektywności klinicznej immunoterapii podskórnej w leczeniu sezonowej postaci alergicznego nieżytu nosa. Dlatego też, zdecydowali się pozyskać dane bezpośrednio od autorów włączonych badań, dane te zostały również powielone i wykorzystane przez autorów późniejszych prac, a także przez autorów niniejszej analizy.

Kolejnym punktem końcowym ocenianym w większości badań jest zużycie leków podawanych doraźnie w celu zmniejszenia nasilenia objawów. W większości prac danej kategorii leków przypisywano poszczególne wartości punktowe (przy czym większa liczba punktów przypisanych użytej przez pacjenta interwencji korelowała z intensywnością/siłą jego działania). W przypadku gdy pacjent danego dnia przyjął kilka różnych leków (o różnej sile działania/liczbie punktów), przypisywano mu liczbę punktów odnoszącą się do leku najsilniej działającego. Podobnie jak w przypadku oceny nasilenia objawów autorzy prac nie zastosowali ujednocnionej klasyfikacji ważenia siły działania danego leków liczbą przypisanych mu punktów. Szczegóły dotyczące tego punktu końcowego przedstawia Tabela 40.

Oceny jakości życia dokonano z wykorzystaniem tego samego narzędzia - kwestionariusza *Rhinocconjunctivitis Quality of Life (RQOL)*.

W ocenie bezpieczeństwa autorzy głównie przedstawili dane dotyczące przerwania leczenia. Jedynie w pracy *Brewczynski 1999*, *Carrigan 2005* oraz *Leynadier 2001* opisano bardziej szczegółowo profil bezpieczeństwa alergenowej immunoterapii podskórnej.

Podsumowując, autorzy stwierdzili, iż pomiędzy badaniami istnieje nieznaczna heterogeniczność wywodząca się głównie z różnic w definiowaniu i raportowaniu wyników dotyczących skuteczności, jednakże tą różnicę można zniwelować, używając metody statystycznej pozwalającej na sprowadzenie wyników poszczególnych badań do wspólnej skali, w której różnice pomiędzy badanymi grupami wyrażone były w stosunku do połączonego odchylenia standardowego danego pomiaru zaobserwowanego w tym badaniu (standaryzowana różnica średnich (*standardised mean difference – SMD*)).

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

8.6. Skuteczność kliniczna

W badaniach *Brewczynski 1999*, *Ciebiada 2011*, *Carrigan 2005*, *Hauser 1995*, *Leynadier 2001*, *Raźniecka 1995*, *Kepil 2014* oceniano skuteczność kliniczną alergenowej immunoterapii w oparciu o nasilenie objawów w sezonie pylenia (SS).

W próbach klinicznych *Brewczynski 1999*, *Carrigan 2005*, *Leynadier 2001* oraz *Raźniecka 1995*, *Kepil 2014* skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu ocenę zużycia leków zmniejszających objawy choroby (MS).

W pracach *Carrigan 2005*, *Leynadier 2001* oraz *Kepil 2014* oceniano również punkt końcowy będący połączeniem oceny nasilenia objawów i zużycia leków (SMS).

Sposób oceny poszczególnych punktów końcowych oraz sposób przedstawienia wyników przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Charakterystyka punktów końcowych rSCIT vs PLC – *Ciebiada 2011*, *Carrigan 2005*, *Hauser 1995*, *Hauser 1997*, *Leynadier 2001*, *Kepil 2014* oraz *Raźniecka 1995*

Badanie	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Połączona ocena nasilenia objawów i zużycia leków (SMS)		
Corrigan 2005	Suma liczby punktów zdobytych w ocenie nasilenia objawów i zużycia leków w czasie sezonu pylenia (42 dni)	Mediana, zakres Wartość p Procentowa różnica median Średnia SD □
Leynadier 2001	Suma liczby punktów zdobytych w ocenie nasilenia objawów i zużycia leków w czasie sezonu pylenia (średnia tygodniowa)	Średnia, wartość p
Kepil 2014	Średnia liczby punktów w skali RTSS i skali MS w czasie sezonu pylenia	Mediana (zakres) wartość p (wartości przedstawione graficznie)
Nasilenie objawów (SS)		
Brewczynski 1999	Ocena objawów ze strony nosa, oczu oraz oskrzeli (brak informacji jakie konkretnie objawy oceniano). Nasilenie każdego z tych objawów oceniane jest w skali 0-3, gdzie 0 oznacza brak objawu, 1 – łagodne objawy), 2 – umiarkowane objawy), 3 – poważne objawy. Wynik przedstawiono jako średnia tygodniowa.	Średnia (SD), wartość p
Ciebiada 2011	Ocena objawów ze strony nosa (kichanie, niedrożność, katar) Wyniki przedstawiono dla każdego z objawów oddzielnie.*	Średnia (SD)
Corrigan 2005	Skala składa się z oceny 9 różnych objawów pogrupowanych w 3 główne kategorie. Objawy oczne (objawy oczne, nosowe, oskrzelowe) kichania, kataru, świądu nosa, zatkania nosa, świądu oczu i łzawienia, zaczerwienienia oraz duszności, astmy oraz sapania/chrapania. Nasilenie każdego z tych objawów oceniane jest w skali 0-3, gdzie 0 oznacza brak objawu, 1 – łagodne objawy), 2 – umiarkowane objawy), 3 – poważne objawy. Suma wartości przyznanych dla każdego objawu stanowiła wynik. Maksymalna liczba punktów na dzień wynosi 27. Wynik przedstawiono, jako medianę/średnią liczbę punktów w całym sezonie pylenia (42 dni) w poszczególnych grupach.	Mediana, zakres Wartość p Średnia SD □
Hauser 1995	Skala oceny składa się z pięciu różnych objawów – trzech ze strony nosa (kichanie, katar oraz zatkanie nosa), i po jednym ze strony oczu i oskrzeli (świąd oczu, swędzenie w gardle). Nasilenie każdego z tych objawów oceniane jest w skali 0-3, gdzie 0 oznacza brak objawu, 1 – łagodne objawy), 2 – umiarkowane objawy), 3 – poważne objawy.	Wartość p
Hauser 1997	Ocena objawów na skali interwałowej. Ewaluacji ogólnego samopoczucia w kontekście objawów dokonano przed rozpoczęciem leczenia oraz po zakończeniu sezonu pylenia. Zakres na skali interwałowej wynosił od 1 do 10, gdzie 1 oznaczało dobre zdrowie/samopoczucie, podczas gdy 10 najgorszy stan zdrowia.	Średnia (SD), wartość p (wyniki przedstawiono graficznie)

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawiania wyników
Leynadier 2001	Skala składa się z oceny 9 różnych objawów pogrupowanych w 3 główne kategorie. Objawy oczne (objawy oczne, nosowe, oskrzelowe) kichania, kataru, świądu nosa, zatkania nosa, świądu oczu i łzawienia, zaczerwienienia oraz duszności, astmy oraz sapania/chrapania. Nasilenie każdego z tych objawów oceniane jest w skali 0-3, gdzie 0 oznacza brak objawu, 1 – łagodne objawy), 2 – umiarkowane objawy), 3 – poważne objawy. Suma wartości przyznanych dla każdego objawu stanowiła wynik. Maksymalna liczba punktów na dzień wynosi 27. Wynik przedstawiono, jako średnie tygodniowe nasilenia objawów.	średnia, różnica średnich (95% CI) wartość p
Kepil 2014	Ocena nasilenia objawów w skali mierzona w sezonie pylenia	Mediana (zakres) wartość p (wartości przedstawione graficznie)
Roźniecka 1995	Ocena jedynie objawów ze strony nosa (kichanie, wyciek, niedrożność). Nasilenie każdego z tych objawów oceniane jest w skali 0-3, gdzie 0 oznacza brak objawu, 1 – łagodne objawy), 2 – umiarkowane objawy), 3 – poważne objawy. Wynik przedstawiono, jako średnie tygodniowe nasilenie objawów. Wyniki przedstawiono oddzielnie dla każdego z objawów	Wartość p Średnia (SD) (wartości przedstawione graficznie)
Zużycie leków stosowanych doraźnie (MS)		
Brewczynski 1999	Dozwolone było stosowanie ceteryzyny w tabletkach oraz kromoglikanu sodowego (w sprayu lub jako krople do oczu); Lekom przypisano wartości punktowe (nie podano w jaki sposób).	Średnia (SD), wartość p
Corrigan 2005	Zużycie leków określono w skali punktowej (ilość punktów na jedną dawkę użytego leku) Brak zastosowanego leku wspomagającego – 0 pkt Lek antyhistaminowy podawany miejscowo, kromoglikany, leki obkurczające błonę śluzową – 1 pkt Leki doustne antyhistaminowe – 6 pkt Kortykosteroid donosowe – 3 pkt Krótko działające leki rozkurczające oskrzela – 1 pkt, prednisolon – 4 pkt/ przy dawce 5 mg.	Mediana, wartość p dla różnicy między grupami
Leynadier 2001	Zużycie leków określono w skali punktowej (ilość punktów na jedną dawkę użytego leku) Brak zastosowanego leku wspomagającego – 0 pkt Lek antyhistaminowy podawany miejscowo, salbutamol, beklometazon (donosowo) – 1 pkt Leki doustne antyhistaminowe (cetyryzyna) – 2 pkt Doustny betametazon – 3 pkt Wynik przedstawiono, jako średnie tygodniowe nasilenie objawów.	Średnia, różnica średnich (95% CI)
Kepil 2014	Zużycie leków określono w skali punktowej (ilość punktów na jedną dawkę użytego leku) mierzone w sezonie pylenia Brak zastosowanego leku wspomagającego – 0 pkt Desloratadyna – 1 pkt Donosowy flutikazon – 2 pkt Doustny metyloprednison – 3 pkt	Mediana (zakres) Wartość p (Wartości przedstawione graficznie)
Roźniecka 1995	W badaniu raportowano ilość dawek (tj. liczbę kropli lub tabletek zużytych). Dozwolone było stosowanie clemastin (tabletki) oraz betadrin (krople). W celu oszacowania zużycia leków podsumowano liczbę tabletek lub kropli w całym badanym okresie, a następnie obliczono średnie tygodniowe zużycie leków. Dane zaprezentowano niezależnie dla każdego z leków.	Średnia (SD) Wartość p dla (wartości przedstawione graficznie)

* pacjenci mieli obowiązek raportowania objawów ze strony oczu, nosa i oskrzeli (w ramach prowadzonych dzienników), jednakże wyniki przedstawiono jedynie dla objawów ze strony nosa

8.6.1. Nasilenie objawów oraz zużycie leków (SMS)

W badaniach *Corrigan 2005* oraz *Leynadier 2001* i *Kepil 2014* autorzy dokonali oceny punktu końcowego stanowiącego połączenie oceny nasilenia objawów i zużycia leków (SMS).

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

W poszczególnych próbach klinicznych definicje różniły się. W badaniu *Corrigan 2005* oraz *Leynadier 2001* autorzy przedstawili wyniki jako sumę punktów zdobytych w ocenie nasilenia i zużycia leków. W pracy *Kepil 2014* wynik przedstawiono jako średnią z liczby punktów w skali RTSS i MS.

Sposób przedstawienia wyników w badaniach różnił się. W próbie klinicznej *Corrigan 2005* autorzy przedstawili wynik jako medianę (wraz z miarą rozrzutu) dla poszczególnych ramion badania oraz procentową różnicę median wraz z wartością p, dodatkowo wykorzystując dane z przeglądu Calderon 2010 dostępne były dane w postaci średniej wraz z SD. W próbie klinicznej *Leynadier 2001* autorzy przedstawili wyniki jako średnia (bez miar rozrzutu) oraz różnicę średnich (wraz z przedziałem ufności) dla porównywanych ramion badania. W ostatniej pracy *Kepil 2014* wyniki przedstawiono jako mediana (zakres) oraz wartość p dla różnicy między grupami.

Sposób przedstawienia wyników uniemożliwiał agregację wyników.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 41. Nasilenie objawów oraz zużycie leków rSCIT vs PLC – Corrigan 2005, Leynadier 2001, Kepil 2014

Badanie	Interwencja	N	Mediana (zakres)	Średnia (SD)	Różnica (95%CI)	Wartość P	GRAD E
I. rok							
<i>Corrigan 2005</i>	Allergovit®	71	215 (15-848,5)	N= 77 235,08 (172,02)	26,6%^ -84,13 (-143,34;- 24,92)*	0,0258^	Średnia
	PLC	71	293 (28-935,0)	N = 77 319,21 (201,67)			
<i>Leynadier 2001</i>	Phostal®	15	bd	64,5 (bd)	-37,8*	0,03	Niska
	PLC	12	bd	102,3 (bd)			
<i>Kepil 2014</i>	Allergovit®	13	40,9 (0-114)	bd	52,9%	0,01	
	PLC	15	90,1 (38,2-241)	bd			
II. rok							
<i>Corrigan 2005</i>	Allergovit®	66	174 (0-663,5)	bd	48,4%^	0,0177^	Średnia
	PLC	60	337 (11-866,0)	bd			

^procentowa różnica median, poziom istotności statystycznej p = 0,0183 wg danych autorów badania; * różnica średnich- obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Corrigan 2005* zarówno po I jak i II roku leczenia autorzy odnotowali istotną statystycznie różnicę w zakresie złożonego punktu końcowego (oceniającego stopień nasilenia objawów i użycie leków) na korzyść interwencji ocenianej. Po I roku leczenia różnica średnich wynosiła MD = - 84,13 (95%CI: -143,34; -24,92) co wskazuje, iż leczenie produktem Allergovit® wiąże się z istotnie mniejszym nasileniem objawów towarzyszących chorobie a tym samym mniejszą koniecznością zastosowania leczenia doraźnego. Zaraportowana przez autorów badania *Corrigan 2005* procentowa różnica median dla I i II roku trwania badania wynosi odpowiednio 26,6% (p = 0,0258) oraz 48,4% (p = 0,0177).

W badaniu *Leynadier 2001* autorzy podali, iż średnia nasilenia objawów i zużycia leków w sezonie pylenia była istotnie niższa w grupie chorych przyjmujących Phostal® w porównaniu z placebo (64,5pkt vs 102,3 pkt, p = 0,03). W okresie pomiędzy 18 a 24 tygodniem sezonu pylenia liczba punktów w skali SMS była niższa w grupie AIT w porównaniu do grupy placebo.

Autorzy badania *Kepil 2014* podali, iż różnica median w liczbie punktów obrazujących stopień nasilenia i zużycia leków stosowanych doraźnie wynosiła -52,9% na korzyść immunoterapii (p = 0,01).

8.6.2. Nasilenie objawów (SS)

We wszystkich badaniach włączonych do przeglądu oceniano nasilenie objawów w trakcie trwania sezonu pylenia traw.

Rodzaj branych pod uwagę objawów towarzyszących sezonowemu nieżytowi nosa był różny. W badaniach *Carrigan 2005*, *Leynadier 2001* oceniano 9 różnych objawów pogrupowanych w 3 główne kategorie - objawy ze strony oczu (łzawienie światłowstręt, świąd oczu) objawy ze strony nosa (kichanie, uczucie niedrożności, swędzenie) oraz ze strony oskrzelowej (duszność, astma, ciężki oddech). Końcowa ocena stanowiła sumę poszczególnych punktów zdobytych w ciągu danego dnia.

W badaniu *Brewczynski 1999* nie podano dokładnie jakie objawy oceniano.

Wyniki przedstawiono jako średnią liczbę punktów dla całego sezonu (*Carrigan 2005*) oraz średnia tygodniową (*Brewczynski 1999*, *Leynadier 2001*).

W próbie klinicznej *Ciebiada 2011* oceniano jedynie objawy ze strony nosa (kichanie, niedrożność, swędzenie, katar) wyniki zaraportowano dla każdego z objawów oddzielnie, co uniemożliwiło ich wykorzystanie w agregacji danych.

W badaniach *Hauser 1995* oceniano pięć różnych objawów – trzy ze strony nosa (kichanie, katar oraz zatkanie nosa), i po jednym ze strony oczu i oskrzeli (świąd oczu, swędzenie w gardle). Wyniki przedstawiono opisowo (bez podania wartości pozwalających na analizę statystyczną).

W badaniu *Kepil 2014* w celu oceny nasilenia objawów użyto skali RTSS, oceniającej 6 objawów (tych ze strony nosa oraz oczu). Część wyników przedstawiono jedynie graficznie.

W badaniu *Raźniecka 1995* oceniano jedynie objawy ze strony nosa (kichanie, niedrożność, wyciek). Wyniki zaraportowano dla każdego z objawów oddzielnie, co uniemożliwiło ich wykorzystanie w agregacji danych. Dodatkowo wartości przedstawiono graficznie, co dodatkowo ograniczyło możliwość zebrania wyników.

W próbie klinicznej *Hauser 1997* oceny nasilenia objawów dokonano z użyciem skali interwałowej (gdzie wartość jeden oznacza - dobry stan zdrowia, a wartość 10 - najgorszy stan zdrowia). Pomiaru dokonano przed rozpoczęciem terapii oraz po zakończeniu sezonu pylenia traw. Autorzy przedstawili średnią końcową wraz z miarą rozrzutu, którą zazczytano z wykresu.

W większości badań (*Brewczynski 1999*, *Ciebiada 2011*, *Carrigan 2005*, *Leynadier 2001*, *Kepil 2014*, *Raźniecka 1995*) nasilenie każdego z tych objawów oceniane jest w skali 0-3, gdzie 0 oznacza brak objawu, 1 – łagodne objawy), 2 – umiarkowane objawy), 3 – poważne objawy.

Sposób zaraportowania danych istotnie ograniczył możliwość przeprowadzenia kumulacji ilościowej wyników. Skorzystano z danych przedstawionych przez autorów przeglądu *Calderan 2010*.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 42. Nasilenie objawów (SS) rSCIT vs PLC - *Brewczynski 1999*, *Corrigan 2005*

Badanie	Interwencja	N	Mediana (zakres)	Średnia (SD)	SMD (95% CI)	Wartość P	GRADE
I. rok							
Brewczynski 1999	Purethal®	10	bd	59,5 (32,4)*	-0,98 (-1,97; 0,02)	0,0551 <0,05^^	Średnia
	PLC	8	bd	122,4 (85,13)*			
Corrigan 2005	Allergovit®	77	bd	166,5 (114,93)**	-0,41 (-0,73;-0,09)	0,0122	
	PLC	77	bd	218 (135,39)**			
Wynik metaanalizy	Fixed effect model Pooled effect size SMD = -0,46 (95% CI: -0,76; -0,16), Z test p (theta = 1) p = 0,0030						

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	Mediana (zakres)	Średnia (SD)	SMD (95% CI)	Wartość P	GRADE
---------	-------------	---	------------------	--------------	--------------	-----------	-------

Ocena heterogeniczności: Cochrane Q = 1,13, (df =1), p = 0,2879,

GRADE: Średnia

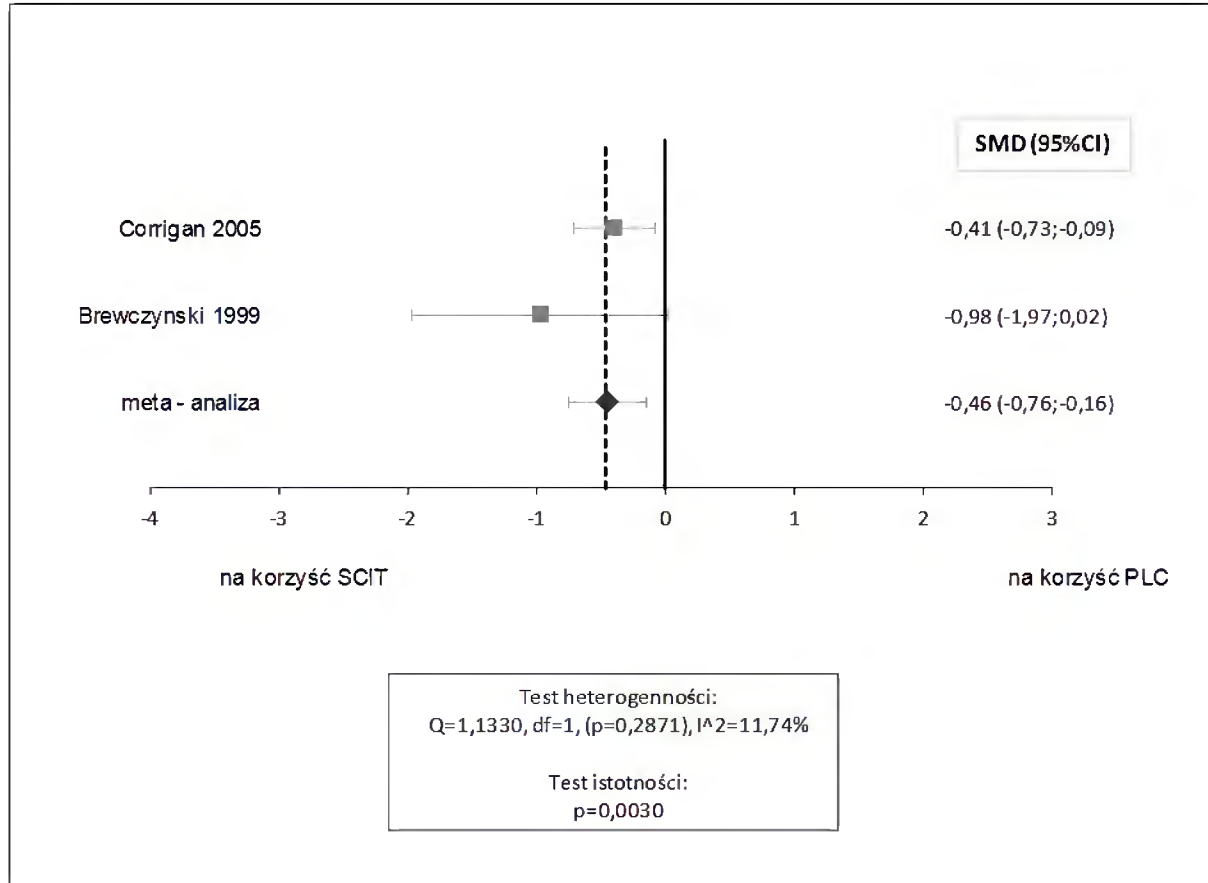
II. rok

Corrigan 2005	Allergovit®	66	145 (bd)	bd	31%^	<0,0183	Średnia
	PLC	60	210 (bd)	bd			

*obliczono na podstawie dostępnych danych; ** dane z pracy Calderon 2010; ^procentowa różnica median, ^^ wartość podana przez autorów pracy

Obliczona w wyniku agregacji danych z badania Brewczynski 1999 oraz Corrigan 2005 standaryzowana różnica średnich (SMD) wynosi -0,46 (95% CI: -0,76; -0,16), co oznacza, iż zastosowanie immunoterapii zamiast placebo wiąże się z istotnie mniejszym nasileniem objawów towarzyszących chorobie w czasie sezonu pylenia. Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności uzyskanych wyników.

Rysunek 1. Metaanaliza wyników dla nasilenia objawów w czasie trwania sezonu pylenia rSCIT vs PLC (Brewczynski 1999, Corrigan 2005)



W badaniu Corrigan 2005 w II roku leczenia autorzy odnotowali istotną statystycznie różnicę w zakresie nasilenia objawów na korzyść interwencji ocenianej. Po II roku leczenia procentowa różnica median wynosiła 31% na korzyść immunoterapii, co wskazuje, iż leczenie produktem Allergovit® związane jest z istotnie niższym nasileniem objawów w czasie sezonu pylenia traw niż w przypadku placebo.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Tabela 43. Nasilenie objawów ze strony nosa rSCIT vs PLC - Ciebiada 2011

Objaw ze strony nosa	Interwencja	N	Wartość wyjściowa Średnia (SD)	Po zakończeniu I sezonu pylenia traw Średnia (SD)	Po zakończeniu II sezonu pylenia traw Średnia (SD)	GRADE
I/II. rok						
Kichanie	Allergovit®	21	1,04 (0,46)	0,90 (0,46)	0,81 (0,46)	Niska
	PLC	20	0,98 (0,18)	1,18 (0,54)	0,83 (0,18)	
Niedrożność	Allergovit®	21	0,93 (0,46)	0,47 (0,46)	0,42 (0,2)*	
	PLC	20	0,61 (0,18)	0,61 (0,46)	0,61 (0,14)	
Wyciek	Allergovit®	21	1,23 (0,46)	0,83 (0,23)	0,68 (0,23)	
	PLC	20	0,89 (0,46)	0,85 (0,18)	0,95 (0,46)	
Swędzenie	Allergovit®	21	0,78 (0,18)	0,55 (0,18)	0,45 (0,23)*	
	PLC	20	0,96 (0,18)	1,08 (0,54)	0,96 (0,46)	

*p <0,001 dla porównania z PLC

Autorzy próby klinicznej *Ciebiada 2011* oceniali nasilenie poszczególnych objawów ze strony nosa (niedrożność, wyciek, swędzenie oraz kichanie). Jedynie w ocenie niedrożności nosa oraz swędzenia odnotowano istotne statystycznie mniejsze nasilenie objawów będące wynikiem działania podanej immunoterapii alergenowej w porównaniu do placebo (p<0,001).

Tabela 44. Nasilenie objawów w sezonie pylenia rSCIT vs PLC - Hauser 1997

Badanie	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Wartość końcowa (SD)	Różnica średnich końcowych (95%CI)	Wartość P	GRADE
I. rok							
Hauser 1997	Allergovit®	16	6,6 (1,4)	3,8 (1,6)*	-2,1 (-3,38; -0,82)**	<0,01	Niska
	PLC	17	6,7 (1,4)	5,9 (2,1)*			

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Autorzy pracy *Hauser 1997* wskazują, iż po zakończeniu sezonu pylenia odnotowano istotne mniejsze nasilenie objawów mierzone w skali interwałowej na korzyść immunoterapii. Obliczona różnica średnich końcowych wynosi -2,1 (95%CI :-3,38; -0,82) uzyskana różnica jest istotna statystycznie na korzyść alergenowej immunoterapii podskórnej (rSCIT).

W badaniu *Hauser 1995* oceny nasilenia objawów dokonano za pomocą wizualnej skali analogowej i przez ocenę samopoczucia pacjenta i zużycie leków przeciwalergicznych. Zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów pracy w okresie najsilniejszego pylenia odnotowano istotne statystycznie mniejsze nasilenie objawów towarzyszących chorobie w grupie immunoterapii alergenowej w porównaniu z placebo (p<0,01). U 12/13 (92%) uczulonych w grupie immunoterapii alergenowej oraz u 2/7 (29%) uczulonych w grupie placebo zaobserwowano wystąpienie poprawy klinicznie istotnej bez jednoczesnego stosowania dodatkowych leków antyalergicznyc.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Tabela 45. Nasilenie objawów w sezonie pylenia rSCIT vs PLC - Roźniecka 1995

Objaw ze strony nosa	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość P	GRADE
I. rok						
Kichanie	Pollinex Rye®	14	5,34 (4,86)*	-6,66 (-10,46;-2,86)	0,0006 <0,05	
	PLC	13	12 (5,2)*			
Niedrożność	Pollinex Rye®	14	7,25 (6,95)*	-2,37 (-7,18; 2,44)	0,3341	Niska
	PLC	13	9,62 (5,78)*			
Wyciek	Pollinex Rye®	14	11,3 (6,2)*	-1,60 (-5,94; 2,74)	0,4701	
	PLC	13	12,9 (5,3)*			

*Wartości odczytano z wykresów; ** obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Roźniecka 1995* autorzy podali, iż średnie tygodniowe nasilenie objawów, w trzech kolejnych tygodniach o największym nasileniu dolegliwości, było mniejsze w grupie poddanej immunoterapii niż w grupie placebo. Różnica ta była istotna statystycznie jedynie w przypadku kichania ($p < 0,05$).

W badaniu *Kepil 2014* podano, iż nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w zakresie nasilenia objawów mierzonych w skali aRTSS.

Tabela 46. Nasilenie objawów (SS) rSCIT vs PLC - Leynadier 2001

Objaw ze strony nosa	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość P	GRADE
I. rok						
Ogółem	Phostal®	15	49,5 (bd)	-6,4 (-18,6; 31,5)	>0,05	
	PLC	12	56,0 (bd)			
Objawy ze strony nosa	Phostal®	15	33,5 (bd)	-5,1 (-12,7; 23,1)	>0,05	Niska
	PLC	12	38,6 (bd)			
Objawy ze strony oczu	Phostal®	15	16,0 (bd)	-1,2 (-8,6; 11,2)	>0,05	
	PLC	12	17,3 (bd)			

Autorzy pracy *Leynadier 2001* autorzy badania podali, iż różnica średniej liczby punktów obrazująca nasilenie objawów w sezonie pylenia nie różniła się istotnie między grupą pacjentów poddanych immunoterapii alergenowej a grupą uczulonych przyjmujących placebo. Różnica ta wynosi 6,4 (95% CI: -18,6; 31,5); $p > 0,05$. Dla poszczególnych grup objawów branych pod uwagę w ocenie całościowej wyniki również wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy dwiema porównywanymi grupami.

8.6.3. Zużycie leków stosowanych doraźnie (MS)

Autorzy pięciu prób klinicznych *Brewczynski 1999*, *Carrigan 2005*, *Leynadier 2001* oraz *Kepil 2014*, *Roźniecka 1995* dokonali oceny zużycia leków stosowanych doraźnie.

W badaniu, *Carrigan 2005* autorzy przedstawili dane w postaci mediany liczby punktów odzwierciedlających zużycie leków stosowanych doraźnie.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Autorzy pracy *Rożniecka 1995* zużycie leków stosowanych doraźnie zaraportowali, jako liczbę kropli/tabletek przyjętych przez pacjentów. W celu podsumowania wyników zsumowano liczbę tabletek/kropli w całym badanym okresie a następnie obliczono średnie tygodniowe zużycie leków.

W badaniu *Kepil 2014* autorzy przedstawili medianę liczby punktów odzwierciedlając zużycie leków stosowanych w celu złagodzenia objawów w czasie sezonu pylenia.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 47. Zużycie leków stosowanych doraźnie rSCIT vs PLC - *Brewczynski 1999, Corrigon 2005*

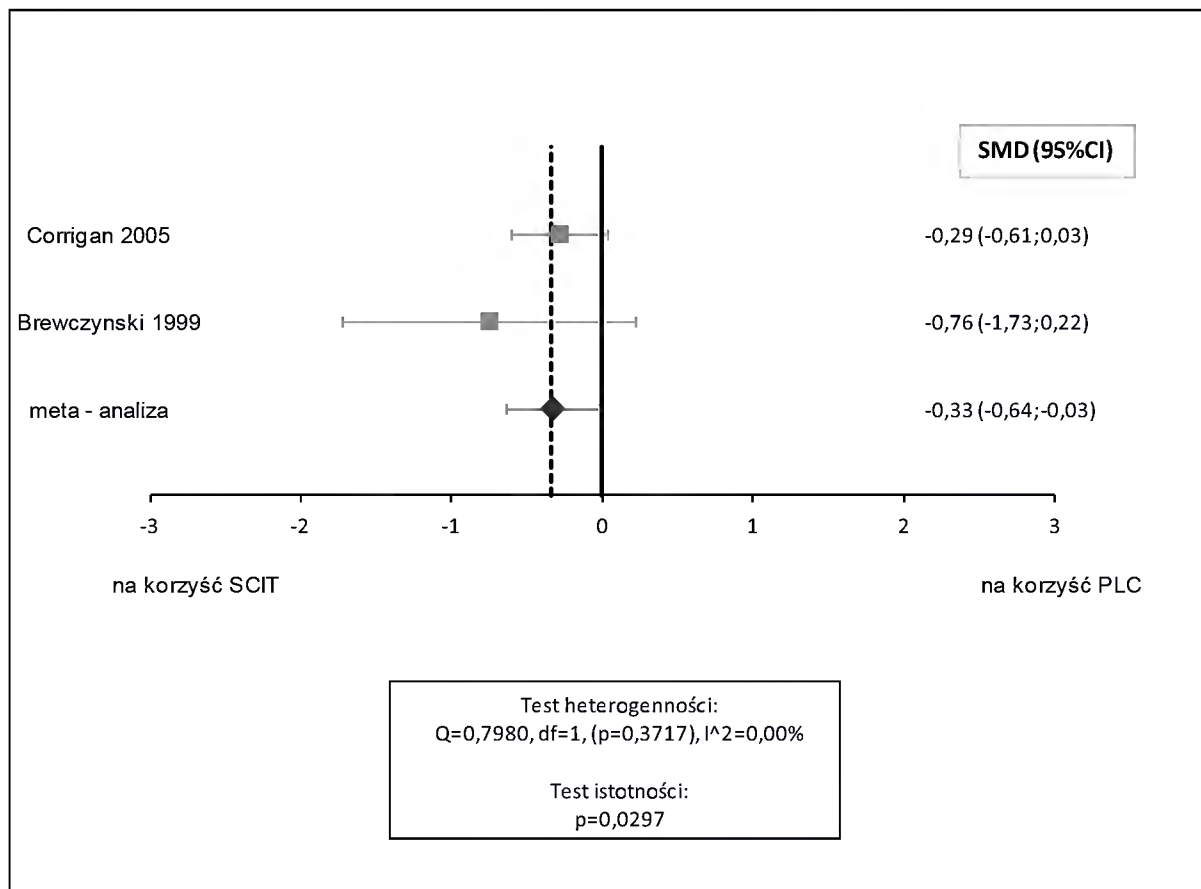
Badanie	Interwencja	N	Mediana (zakres)	Średnia (SD)	SMD (95% CI)	Wartość P	GRADE
I. rok							
<i>Brewczynski 1999</i>	Purethal®	10	bd	17,2 (10,4)	-0,76 (-1,73; 0,22)	0,1273	Średnia
	PLC	8	bd	36,8 (35,46)			
<i>Corrigon 2005</i>	Allergovit®	77	bd	68,58 (96,15)**	-0,29 (-0,61; 0,03)	0,0738	
	PLC	77	bd	101,21 (126,01)**			
Wynik metaanalizy		Fixed effect model Mentel-Haenszel Pooled effect size SMD = -0,33 (-0,64; -0,03); Z test p (theta = 1) = 0,0297					
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 0,80,(df = 1), p = 0,3717, I ² (inconsistency) = 0%					
GRADE		Średnia					
II. rok							
<i>Corrigon 2005</i>	Allergovit®	66	17 (bd)	bd	69%^	bd	Średnia
	PLC	60	55 (bd)	bd			

^procentowa różnica median; ** dane pochodzą z pracy *Calderon 2010*

Obliczona w wyniku agregacji danych z badania *Brewczynski 1999* oraz *Corrigon 2005* standaryzowana różnica średnich (SMD) wynosi -0,33 (95% CI: -0,64; -0,03), co oznacza, iż zastosowanie immunoterapii związane jest z istotnie statystycznie mniejszym zużyciem leków stosowanych doraźnie w czasie sezonu pylenia w porównaniu do grupy placebo. Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności wyników.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Rysunek 2. Metaanaliza wyników dla średniej zużycia leków stosowanych doraźnie w czasie trwania sezonu pylenia rSCIT vs PLC (Brewczynski 1999, Corrigan 2005)



W badaniu *Corrigan 2005* II roku leczenia autorzy podali, iż mediana liczby punktów odzwierciedlająca zużycie leków stosowanych doraźnie wynosiła 17 w grupie immunoterapii podskórnej oraz 51 w grupie placebo. Procentowa różnica median wynosi -69%, co oznacza, istotnie niższe zużycie leków antyalergicznym w grupie chorych poddanych immunoterapii podskórnej (rSCIT).

W badaniu *Kepil 2014* różnica w zużyciu leków stosowanych doraźnie pomiędzy grupą pacjentów poddanych immunoterapii podskórnej (rSCIT) a placebo była istotna statystycznie (p = 0,01).

Tabela 48. Zużycie leków w sezonie pylenia rSCIT vs PLC - *Leynodier 2001*

Zużycie leków	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
I. rok						
Ogółem	Phostal®	15	11,1 (bd)	-29,6 (6,5; 52,7)	0,005	Niska
	PLC	12	40,8 (bd)			
Cetyryzyna tabletki	Phostal®	15	2,9 (bd)	-3,2 (0,7; 5,6)	0,007	
	PLC	12	6,1 (bd)			
Lewokarbazyna krople do oczu	Phostal®	15	3,0 (bd)	-3,9 (-2,0; 9,8)	0,2	
	PLC	12	6,9 (bd)			
Betametazon tabletki	Phostal®	15	0,05 (bd)	-2,4 (-0,2; -5,1)	0,004	

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Zużycie leków	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
I. rok						
	PLC	12	2,5 (bd)			

Autorzy pracy *Leynadier 2001* wskazują, iż zużycie leków podczas sezonu pylenia (średnia tygodniowa) było istotnie statystycznie niższe w grupie pacjentów stosujących immunoterapię podskórną (rSCIT) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Różnica średniej liczby punktów obrazujących zużycie leków stosowanych doraźnie wynosi 29,6 (95 %CI: 6,7; 52,7); p = 0,005.

Tabela 49. Zużycie leków stosowanych doraźnie rSCIT vs PLC - *Rożniecka 1995*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
I. rok						
Betadrin	Pollinex Rye®	14	50 (10)*	-80 (-87,55; -72,45)**	<0,0001	Niska
	PLC	13	130 (10)*			
Clemastin	Pollinex Rye®	14	35 (5)*	-45 (-51,03; -38,97)**	<0,0001	
	PLC	13	80 (10)*			

*Wartości czytano z wykresów; ** obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Rożniecka 1995* podano, iż w grupie pacjentów poddanych immunoterapii podskórnej stwierdzono znacznie mniejsze zużycie leków objawowych w sezonie pylenia w porównaniu z placebo. Różnice istotne statystycznie wykazano zarówno dla zużycia kropli do nosa *Betadrin* jak i tabletek *Clemastin* (p<0,0001).

8.7. Jakość życia

W badaniach *Carrigan 2005* i *Kepil 2014* autorzy dokonali oceny jakości życia pacjentów uczestniczących w doświadczeniu z użyciem zwalidowanej skali służącej do oceny jakości życia pacjentów m.in. z sezonowym alergicznym nieżytem nosa. Skala ta składa się z siedmiu domen oceniających. W obu badaniach wyniki zaprezentowano jako zmiana wartości środkowej (mediany) w stosunku do wartości początkowej. Dane w postaci średniej zmiany liczby punktów w skali RQOL wraz z miarą rozrzutu dla pracy *Carrigan 2005* zaczerpnięto z przeglądu *Calderan 2010*.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli.

Tabela 50. Jakość życia pacjentów mierzona zgodnie z kwestionariuszem RQOL rSCIT vs PLC - *Corrigan 2005*

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95%CI)	Wartość p	GRADE
II. rok						
Corrigan 2005	Allergovit®	77	1,63 (1,09)**	-0,32 (-0,69; 0,05)	>0,05	Średnia
	PLC	77	1,95 (1,27)**			

^ wg danych przedstawionych przez autorów badania; ** dane pochodzą z przeglądu *Calderan 2010*

Z danych dostępnych w przeglądzie *Calderan 2010* oszacowano różnice średniej zmiany liczby punktów, w jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza RQOL. Obliczona różnica średnich zmian wynosi - 0,32 (95% CI: - 0,69 ;0,05), co oznacza, iż jakość życia pacjentów w grupie stosującej immunoterapię podskórną (rSCIT) jest podobna do tej obserwowanej w grupie uczulonych otrzymujących placebo.

Autorzy badania *Carrigan 2005* podali, iż mediana zmiany liczby punktów, dla jakości życia pomiędzy pierwszym rokiem leczenia (przed podaniem immunoterapii) a drugim sezonem pylenia traw (szczyt sezonu) mierzonej wg

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej kwestionariusza RQOL wynosiła odpowiednio -0,74 pkt dla placebo oraz -1,48 pkt dla produktu leczniczego Allergovit®. Różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie ($p = 0,0252$).

W próbie klinicznej *Kepil 2014* również przeprowadzono ocenę jakości życia pacjentów. Zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów istotną statystycznie poprawę jakości życia odnotowano jedynie w grupie poddanych immunoterapii ($p = 0,001$), podczas gdy w grupie placebo brak było istotnych statystycznie różnic ($p = 0,055$). Autorzy nie podali informacji odnośnie różnic w jakości życia pomiędzy porównywanymi grupami.

8.8. Bezpieczeństwo

We włączonych badaniach dostępne były dane umożliwiające ocenę następujących punktów końcowych:

- Zgony;
- Przerwanie leczenia (ogółem, z powodu utraty z okresu obserwacji);
- Ciężkie reakcje niepożądane (SAE);
- Poważne reakcje niepożądane;
- Pozostałe reakcje niepożądane (AEs);
- Parametry laboratoryjne i życiowe.

Okres trwania badania w większości badań nie przekraczał jednego roku, wyjątkiem były badania *Ciebiada 2011* oraz *Carrigan 2005*, gdzie pacjentom przez dwa kolejne lata (sezony pylenia) podawano szczepionkę lub placebo.

Analiza bezpieczeństwa we włączonych próbach klinicznych została przeprowadzona dla populacji wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji. (w przypadku braku informacji dotyczącej wielkości próby, dla której przedstawiono wyniki, autorzy przyjęli podejście, iż prezentowane dane dotyczą populacji losowo przydzielonej do grup badanych (podejście konserwatywne).

8.8.1. Zgony

W badaniach *Brewczynski 1999*, *Carrigan 2005*, *Hauser 1995*, *Hauser 1997*, *Leynadier 2001* autorzy prac podali, iż nie odnotowano przypadków śmiertelnych w żadnej z grup.

8.8.2. Przerwanie leczenia

W sześciu włączonych próbach klinicznych (*Brewczynski 1999*, *Carrigan 2005*, *Hauser 1995*, *Hauser 1997*, *Leynadier 2001*, *Kepil 2014*) autorzy przedstawili dane dla utraty pacjentów z dalszego leczenia uczestniczących w eksperymentach ogółem. W niektórych przypadkach podając poszczególne przyczyny przerwania leczenia.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Przerwanie leczenia ogółem rSCIT vs PLC – *Brewczynski 1999*, *Carrigan 2005*, *Hauser 1997*, *Kepil 2014*, *Leynadier 2001*

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
I. rok						
<i>Brewczynski 1999</i>	Purethal®	10	1 (10%)	1,00 (0,05;18,57)	-	
	PLC	10	1 (10%)			
<i>Corrigan 2005</i>	Allergovit®	77	11 (15)	0,69 (0,29;1,61)	-	Średnia
	PLC	77	15 (20)			
<i>Hauser 1997</i>	Allergovit®	17	1 (5,9)*	3,18 (0,12;83,77)	-	

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
I. rok						
	PLC	17	0 (0)			
Kepil 2014	Allergovit®	16	3 (18,7)*	8,04 (0,38;170,00)	-	
	PLC	15	0 (0)*			
Leynadier 2001	Phostal®	16	1 (6,3)*	0,80 (0,05;14,17)	-	
	PLC	13	1 (7,7)*			
Wynik metaanalizy		Fixed effect model Mentel-Haenszel Pooled effect size OR = 0,98 (95% CI: 0,48; 1,98)				
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 3,0 (df= 4), p = 5577, I ² (inconsistency) = 0%				
GRADE		Średnia				

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

W pracy *Brewczynski 1999* autorzy podali, iż w I roku terapii łącznie leczenie przerwało 2 pacjentów. Jeden pacjent z grupy immunoterapii alergenowej przerwał leczenia z powodu braku *compliance*. Drugi a pacjentów z grupy PLC został wycofany z powodu naruszenia zasad protokołu, przyjmując w czasie trwania sezonu pylenia dożyłne kortykosteroidy zaordynowane przez lekarza nieuczestniczącego w badaniu.

W badaniu *Carrigan 2005* odsetek chorych którzy przerwali leczenie wynosił odpowiednio dla grupy immunoterapii 15%, podczas gdy dla grupy placebo 20%. Obliczony iloraz szans wynosi 0,69 (95% CI: 0,26; 1,61). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

W próbie klinicznej *Hauser 1995* podano, iż łącznie leczenie przerwało 2 chorych (nie podano w której z grup). Dodatkowo w związku z niespełnieniem kryteriów włączenia przez trzech chorych nie zostali oni uwzględnieni w ocenie skuteczności.

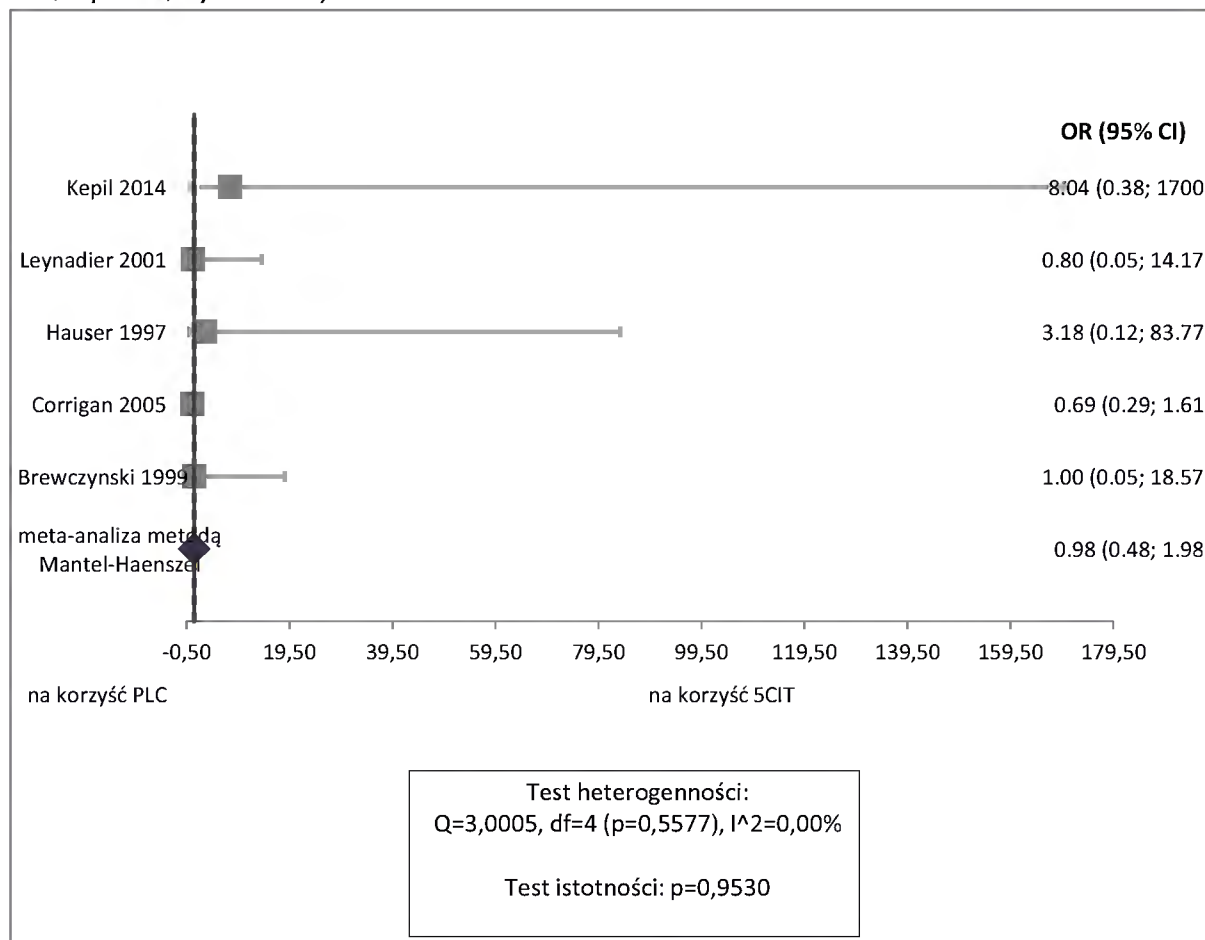
W próbie klinicznej *Hauser 1997* leczenie przewał jeden pacjent z grupy immunoterapii. Obliczony iloraz szans wynosi 3,18 (95% CI: 0,12; 83,77). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie

Autorzy próby klinicznej *Kepil 2014* podali, iż łącznie 3 pacjentów z grupy przyjmujących immunoterapię zakończyło badanie przed przeprowadzeniem ewaluacji wyników. Dwóch pacjentów utracono z okresu obserwacji, podczas gdy jeden z powodów niezwiązanych z leczeniem lub badaniem. Obliczony iloraz szans wynosi 8,04 (95%CI: 0,38; 170,0). Uzyskana różnica nie był istotna statystycznie.

W pracy *Leynadier 2001* łącznie odnotowano dwa przypadki utraty z badania, po jednym z każdej z grup. Obliczony iloraz szans wynosi 0,80 (95%CI: 0,05; 14,17). Uzyskana różnica nie jest istotna statystycznie.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Rysunek 3. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie ogółem - rSCIT vs PLC (Carrigan 2005, Hauser 1997, Kepil 2014, Leynadier 2001)



Przeprowadzona agregacja ilościowa danych wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w przerwaniu leczenia pomiędzy grupą chorych przyjmujących alergenową immunoterapię podskórną (rSCIT) a grupą placebo. Obliczony iloraz szans wynosi 0,98 (95% CI:0,47; 2,02). Uzyskana różnica nie jest znamienne statystycznie. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

8.8.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

Autorzy pracy Carrigan 2005 podali, iż podczas dwuletniego okresu badania nie odnotowano ciężkich związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych (SAE) w żadnej z ocenianych grup pacjentów.

8.8.4. Pozostałe reakcje niepożądane (AE)

W pięciu włączonych próbach klinicznych (Brewczynski 1999, Carrigan 2005, Leynadier 2001, Kepil 2014, Raźniecka 1995) autorzy przedstawili dane odnoszące się do wystąpienia reakcji niepożądanych w czasie trwania leczenia wśród pacjentów uczestniczących w eksperymentach ogółem. Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Pozostałe reakcje niepożądane rSCIT vs PLC - Carrigan 2005, Leynadier 2001, Raźniecka 1995

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Reakcje w miejscu podania						
Leynadier 2001**	Phostal®	16	6 (37,5)*	10,71 (0,66; 173,98)	-	Niska

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
	PLC	13	0 (0)*			
Reakcje systemowe wczesne						
Corrigan 2005	Allergovit®	77	5 (6,5)*	2,60 (0,49;13,85)	-	
	PLC	77	2 (2,6)*			
Leynadier 2001**	Phostal®	16	7 (43,8)*	4,28 (0,71;25,92)	-	Średnia
	PLC	13	2 (15,4)*			
Różniecka 1995	Polinex Rye®	14	0 (0,0)	-	-	
	PLC	13	0 (0,0)			
Wynik metaanalizy	Fixed effect Mantel-Haenszel Pooled effect size OR = 3,27 (95%CI: 0,96; 11,13); p = 0,0577					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,16, (df = 1,0) p = 0,6922, I ² (inconsistency) = 0%					
GRADE	Średnia					

Nieoczekiwane AE						
Corrigan 2005	Allergovit®	77	10 (13)*	3,68 (0,89; 21,52)	-	Średnia
	PLC	77	3 (39)*			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; * zaraportowano wczesne AE

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w badaniu *Carrigan 2005* należały zdarzenia niepożądane w miejscu podania, które wystąpiły u 19,5% chorych poddanych immunoterapii. Większość z obserwowanych zdarzeń miała charakter łagodny oraz ustępowała w krótkim czasie po iniekcji. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia reakcji systemowych pomiędzy grupami. Najczęściej raportowano swędzenie oczu, pokrzywkę oraz duszność. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określonych przez autorów badania jako prawdopodobnie związane z leczeniem była porównywalna między grupami.

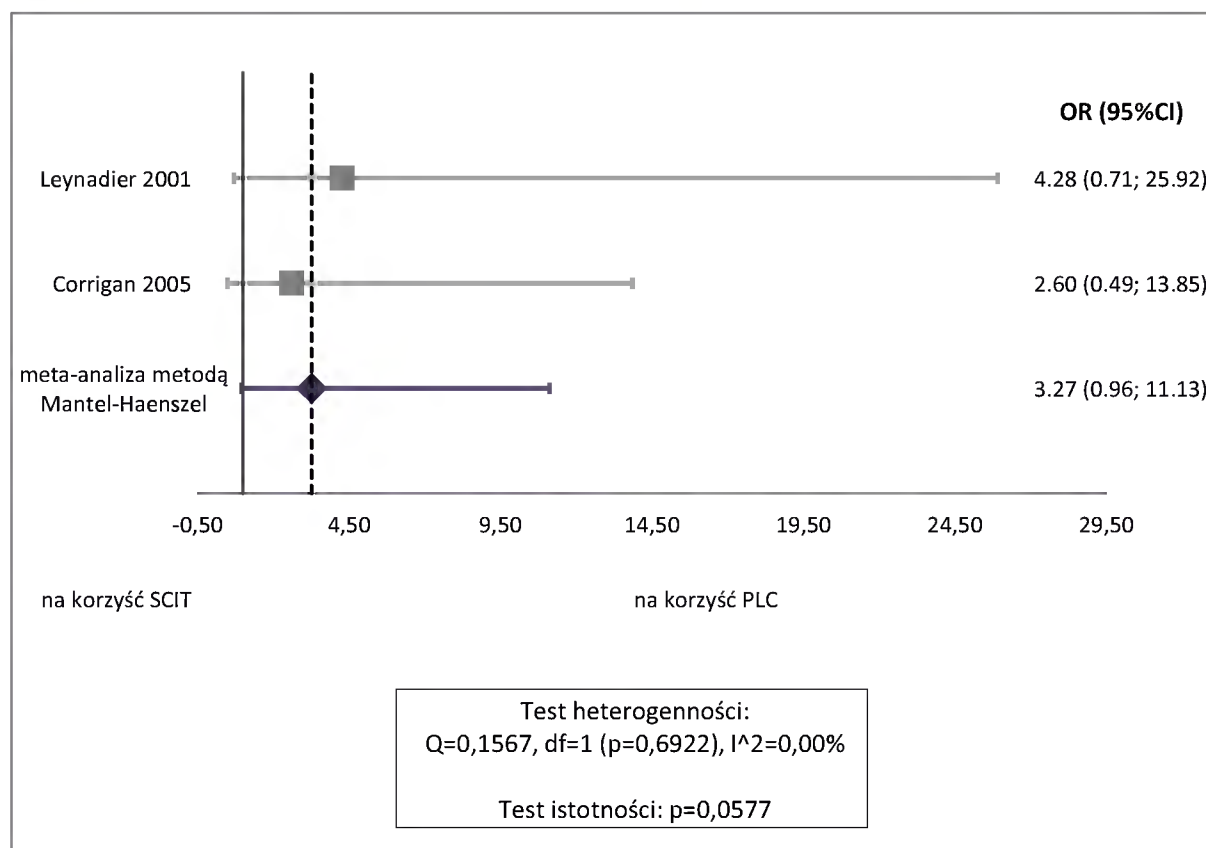
Autorzy badania *Kepil 2014* podali, iż wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po iniekcji miały charakter łagodny i miejscowy.

W próbie klinicznej *Leynadier 2001* wystąpienie miejscowych AE głównie obrzęku oraz rumienia o średnicy powyżej 5 cm łącznie zaraportowano u 6/16 pacjentów z grupy przyjmującej Phostal®. W grupie placebo zdarzenia te nie występowały. Obliczony iloraz szans wystąpienia miejscowych AE wynosi 15,12 (95% CI: 2,56; 89,21), co oznacza, iż szansa wystąpienia reakcji w miejscu podania jest istotnie statystycznie większa w grupie immunoterapii podskórnej (rSCIT) w porównaniu do grupy placebo. Reakcje systemowe takie jak łagodne nasilenie zapalenia spojówek oraz pokrzywka, zostały udokumentowane u siedmiu pacjentów z grupy AIT i dwóch pacjentów w grupie placebo. U dwóch pacjentów w grupie AIT odnotowano łagodne, odwracalne nasilenie objawów astmy. Wszystkie reakcje systemowe nastąpiły w okresie do 30 minut po wstrzyknięciu. Nie obserwowano opóźnionych reakcji w miejscu podania. Żadne z obserwowanych reakcji niepożądanych nie miało charakteru poważnego.

Autorzy badanie *Różniecka 1995* podali, iż po podskórnym wstrzyknięciu produktu leczniczego Pollinex Rye® u kilku osób wystąpiły przejściowe objawy miejscowe w postaci niewielkiego obrzęku. U żadnego z chorych nie wystąpiły ogólnoustrojowe objawy niepożądane.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Rysunek 4. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły reakcje systemowe - rSCIT vs PLC (Corrigan 2005, Leynadier 2001)



Przeprowadzona agregacja ilościowa danych wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w częstotliwości występowania reakcji systemowych pomiędzy grupą chorych przyjmujących alergenową immunoterapię podskórną (rSCIT) a grupą placebo. Obliczony iloraz szans wynosi 3,27 (95% CI:0,96; 11,13). Uzyskana różnica nie jest znamienna statystycznie. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

W badaniu *Brewczynski 1999* wyniki dotyczące bezpieczeństwa podano na łączną liczbę iniekcji dawek zastosowanej immunoterapii alergenowej. Poniżej w tabeli zebrano zaraportowane dane.

Tabela 53. Pozostałe reakcje niepożądane rSCIT vs PLC – *Brewczynski 1999*

Interwencja	N	Brak zdarzeń	Bardzo łagodne	Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie	GRADE
Reakcje w miejscu podania							
Purethal®	150	120	38	34	26	16	Średnia
PLC	150	36	8	20	2	0	
Reakcje systemowe							
Purethal®	150	142	4	3	1	0	Średnia
PLC	150	136	4	7	1	2	

Nie odnotowano reakcji anafilaktycznych oraz przypadków wstrząsu anafilaktycznego. Raportowane reakcje w miejscu podania miały charakter przemijający. Częstość występowania reakcji w miejscu podania w pierwszym roku była znacząco wyższa w grupie podskórnej immunoterapii alergenowej. Występowanie reakcji w miejscu podania nie stanowiło czynnika prognostycznego dla wystąpienia reakcji systemowych. Ponadto, autorzy pracy podali, iż podczas pierwszego roku trwania badania reakcje systemowe występowały z podobną częstością w obu

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej grupach. Ciężkie reakcje niepożądane ustępowały bez następstw. Łącznie odnotowano 12 przypadków ziarniniaków (na 888 iniekcji) wszystkie z zaraportowanych przypadków miały charakter przemijający i ustępowały w ciągu tygodnia po iniekcji.

8.8.5. Parametry laboratoryjne i życiowe

Autorzy badania *Corrigan 2005* podali, iż nie zidentyfikowano żadnych szczególnych, zagrażających życiu zmian w parametrach laboratoryjnych i życiowych.

9. WYNIKI PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO ORALAIR® 300 IR VS rSCIT W POPULACJI DZIECI I MŁODZIEŻY

9.1. Wstęp

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań DBRCT spełniających kryteria włączenia do przeglądu rSCIT vs PLC dla dzieci. W związku z powyższym porównanie pośrednie Oralair® 300 IR vs wybrane produkty lecznicze stosowane w alergenowej immunoterapii podskórnej (rSCIT) zostanie przeprowadzone w oparciu o wyniki badania *Wahn 2009* (Oralair® 300 IR vs PLC w populacji dzieci) oraz wyniki badań oceniających efektywność kliniczną wybranych komparatorów w porównaniu z placebo w populacji dorosłych.

Badanie *Wahn 2009* przedstawia efekty stosowania Oralair® po 1 roku immunoterapii, podobnie badania oceniające efektywność kliniczną wybranych komparatorów, dlatego też przedstawione dane prezentują skuteczność kliniczną Oralair® 300 IR vs rSCIT po 1 roku leczenia.

Ocenę heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale 18.6. W tabeli poniżej przedstawiono zbieżne punkty końcowe dla badań oceniających Oralair® vs PLC oraz rSCIT vs PLC z krótkim opisem przedstawiającym sposób zaraportowania danych przez autorów badań.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Tabela 54. Dane wykorzystane w ramach porównania pośredniego wyników: Oralair 300 IR vs rSCIT populacja dzieci

Punkt końcowy	Oralair® vs PLC						rSCIT vs PLC		
	Wahn 2009	Brewczynski 1999	Ciebiada 2011	Corrigan 2005	Hauser 1995	Hauser 1997	Leynoder 2001	Kepil 2014	Rożniacko 1995
SS	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Nieadekwatny sposób raportowania danych*	Średnia (SD)	Brak wystarczających danych***	Nie oceniano	Brak wystarczających danych^^	Nieadekwatny sposób przedstawienia wyników***	Nieadekwatny sposób raportowania danych*
MS	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Nie oceniano	Średnia (SD)	Nie oceniano	Nie oceniano	Brak wystarczających danych^^	Nieadekwatny sposób przedstawienia wyników***	Nieadekwatny sposób raportowania danych*
SMS	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Średnia (SD)	Ne oceniano	Nie oceniano	Brak wystarczających danych^^	Nieadekwatny sposób przedstawienia wyników***	Nie oceniano
RQOL	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Średnia zmiana (SD)	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nieadekwatny sposób przedstawienia wyników***	Nie oceniano
Przerwanie leczenia ogółem	n (%)	n (%)	Nie oceniano	n (%)	Nieadekwatny sposób przedstawienia wyników^^^	n (%)	n (%)	n (%)	Nie oceniano
Reakcje w miejscu podania	Nie oceniano	Liczba zdarzeń	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	n (%)	Nie oceniano	Nie oceniano
Reakcje systemowe	Nie oceniano	Liczba zdarzeń	Nie oceniano	n (%)	Nie oceniano	Nie oceniano	n (%)	Nie oceniano	n (%)

*w badaniu oceniano jedynie objawy nosowe – wyniki przedstawiono rozłącznie dla każdego z objawów; ** wartości przedstawione jako mediana; *** brak wartości liczbowych pozwalających na ich wykorzystanie (wyniki mają jedynie opisowy charakter); ^ wyniki przedstawiono jako średnia liczba punktów w skali RQOL w sezonie pylenia, (nie jako średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej; ^^ brak wystarczających danych do wykorzystania - jest średnia w grupach nie ma miary rozrzutu); ^^ brak informacji odnośnie danych w drugiej grupie

9.1.1. Nasilenie objawów (SS)

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego.

Ze względu na istniejące rozbieżności w zakresie definiowania oraz sposobu zaraportowania/przedstawienia ocenianego punktu końcowego pomiędzy badaniem *Wahn 2009* a próbami klinicznymi analizującymi skuteczność i bezpieczeństwo podskórnej immunoterapii alergenowej (rSCIT) w porównaniu z placebo różnice pomiędzy grupami przedstawiono za pomocą standaryzowanej różnicy średnich.

Tabela 55. Nasilenie objawów (SS) Oralair® 300 IR vs rSCIT- *Wahn 2009, Brewczynski 1999, Corrigan 2005*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	SMD (95% CI)	Wynik metaanalizy SMD (95% CI)
ORALAIR® 300 IR vs PLC					
<i>Wahn 2009</i>	Oralair® 300 IR	131	3,25 (2,86)	-0,43 (-0,73; -0,09)	-0,43 (-0,73; -0,09)
	PLC	135	4,51 (2,93)		
rSCIT vs PLC					
<i>Brewczynski 1999</i>	Purethal®	10	59,5 (32,4)	-0,98 (-1,97;0,02)	-0,46 (-0,76;-0,16)*
	PLC	8	122,4 (85,13)		
<i>Corrigan 2005</i>	Allergovit®	77	166,5 (114,93)	-0,41 (-0,73;-0,09)	
	PLC	77	218 (135,39)		
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO					
ORALAIR® 300 IR vs rSCIT:					
Fixed model pooled effect SMD =0,03 (95% CI: -0,36; 0,42)					

*wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 1,13 (df = 1) P = 0,2879

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami tj. Oralair® 300 IR a podskórną immunoterapią alergenową (rSCIT) w zakresie nasilenia objawów podczas sezonu pylenia traw. Standaryzowana różnica średnich wynosi SMD = 0,03 (95% CI: -0,36; 0,42). Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności wyników podczas agregacji ilościowej danych na etapie porównania bezpośredniego efektów rSCIT vs PLC.

9.1.2. Zużycie leków stosowanych doraźnie (MS)

Poniższa tabela przedstawia dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego.

Ze względu na istniejące rozbieżności w zakresie definiowania oraz sposobu zaraportowania/przedstawienia ocenianego punktu końcowego pomiędzy badaniem *Wahn 2009* a próbami klinicznymi analizującymi skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii podskórnej (rSCIT) w porównaniu z placebo różnice pomiędzy grupami przedstawiono za pomocą standaryzowanej różnicy średnich.

Tabela 56. Zużycie leków stosowanych doraźnie (MS) Oralair® 300 IR vs SCIT- *Wahn 2009, Brewczynski 1999, Corrigan 2005*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	SMD (95% CI)	Wynik metaanalizy SMD (95% CI)
ORALAIR® 300 IR vs PLC					
<i>Wahn 2009</i>	Oralair® 300 IR	131	0,60 (0,61)	-0,30 (-0,54;-0,06)	-0,30 (-0,54;-0,06)
	PLC	135	0,79 (0,65)		
rSCIT vs PLC					

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	SMD (95% CI)	Wynik metaanalizy SMD (95% CI)
Brewczynski 1999	Purethal®	10	17,2 (10,4)	-0,76 (-1,73; 0,22)	-0,33 (-0,64;-0,03)
	PLC	8	36,8 (35,46)		
Corrigan 2005	Allergovit®	77	68,58 (96,15)	-0,29 (-0,61; 0,03)	
	PLC	77	101,21 (126,01)		
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO					
ORALAIR® 300 IR vs rSCIT:					
Fixed model pooled effect SMD =0,03 (95%CI: -0,35; 0,42)					

** wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 0,8 (df = 1) P = 0,3717

Przeprowadzona analiza porównawcza wskazuje, iż brak jest znamiennych statystycznie różnic pomiędzy Oralair® 300 IR a rSCIT w zakresie zużycia leków stosowanych w celu zmniejszenia objawów choroby podawanych doraźnie. Standaryzowana różnica średnich wynosi SMD = 0,03 (95% CI: -0,35; 0,42). Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności wyników podczas agregacji ilościowej danych na etapie porównania bezpośredniego dla rSCIT vs PLC.

9.1.3. Przerwanie leczenia ogółem

W poniższej tabeli przedstawiono dane możliwe do wykorzystania w do przeprowadzenia porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 57. Przerwanie leczenia Oralair® 300 IR vs SCIT- Wahn 2009, Brewczynski 1999, Corrigan 2005, Hauser 1997, Kepil 2014, Leynadier 2001

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)
ORALAIR® 300 IR vs PLC					
Wahn 2009	Oralair® 300 IR	139	8 (5,8)	2,06 (0,61;7,01)	2,06 (0,61; 7,01)
	PLC	139	4 (2,9)		
rSCIT vs PLC					
Brewczynski 1999	Purethal®	10	1 (10)	1,00 (0,05;18,57)	0,98 (0,48; 1,98)*
	PLC	10	1 (10)		
Corrigan 2005	Allergovit®	77	11 (15)	0,69 (0,29; 1,61)	
	PLC	77	15 (20)		
Hauser 1997	Allergovit®	17	1 (5,9)	3,18 (0,12 ;83,77)	
	PLC	17	0 (0)		
Leynadier 2001	Phostal®	16	1 (6,3)	0,80 (0,05; 14,17)	
	PLC	13	1 (7,7)		
Kepil 2014	Allergovit®	16	3 (18,7)	8,04 (0,38;170,00)	
	PLC	15	0 (0,0)		
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO					
ORALAIR 300 IR vs SCIT:					
Fixed model pooled effect OR = 2,11 (0,51; 8,64)					

*wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 3,0 (df = 4), p = 0,5577

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania przerwania leczenia ogółem pomiędzy grupą poddawana immunoterapii produktem Oralair® 300 IR a immunoterapią alergenową podawaną podskórną (rSCIT). Obliczony w wyniku porównania pośredniego iloraz szans wynosi 2,11 (95%CI: 0,51; 8,64).

10. WYNIKI PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO ORALAIR® 300 IR VS RSCIT W POPULACJI DOROSŁYCH

10.1. Wstęp

Dwie z trzech włączonych prób klinicznych (*Didier 2007* oraz *Cox 2012*) oceniają efektywność kliniczną Oralair® 300 IR po I roku immunoterapii, podobnie badania oceniające efektywność kliniczną wybranych komparatorów, dlatego też przedstawione dane prezentują skuteczność kliniczną Oralair® 300 IR vs rSCIT po I roku leczenia. W ramach porównania pośredniego nie wykorzystano wyników badania *Didier 2011*, ze względu na brak komplementarnych danych oceniających skuteczności wybranych komparatorów po III roku immunoterapii.

Ocenę heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale 18.6. W tabeli poniżej przedstawiono zbieżne punkty końcowe dla badań oceniających Oralair® 300 IR oraz rSCIT vs PLC z krótkim opisem przedstawiającym sposób zaraportowania danych przez autorów badań.

Tabela 58. Dane wykorzystane w ramach porównania pośredniego wyników: Oralair® 300 IR vs rSCIT populacja dorosłych

Punkt końcowy	rSCIT vs PLC										
	Didier 2007	Didier 2011	Cox 2012	Brewczynski 1999	Ciebioda 2011	Corrigan 2005	Hauser 1995	Hauser 1997	Leynadier 2001	Kepil 2014	Rozniecko 1995
SS	Średnia (SD)	Średnia (SD) (III rok terapii)	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Nieadekwatny sposób raportowania danych*	Średnia (SD)	Brak wystarczających danych***	Nie oceniano	Brak wystarczających danych^^	Nieadekwatny sposób przedstawienia wyników**	Nieadekwatny sposób raportowania danych*
MS	Średnia (SD)	Średnia (SD) (III rok terapii)	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Nie oceniano	Średnia (SD)	Nie oceniano	Nie oceniano	Brak wystarczających danych^^	Nieadekwatny sposób przedstawienia wyników**	Nieadekwatny sposób raportowania danych*
SMS	Średnia (SD)	Średnia (SD) (III rok terapii)	Średnia (SD)	Nie oceniano	Nie oceniano	Średnia (SD)	Ne oceniano	Nie oceniano	Brak wystarczających danych^^	Nieadekwatny sposób przedstawienia wyników**	Nie oceniano
RQOL	Inny sposób przedstawienia wyników^	Inny sposób przedstawienia wyników^	Średnia zmiana (SD)	Nie oceniano	Nie oceniano	Średnia zmiana (SD)	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nieadekwatny sposób przedstawienia wyników**	Nie oceniano
Przerwanie leczenia ogółem	n (%)	n (%) (I, II oraz III rok terapii)	n (%)	n (%)	Nie oceniano	n (%)	Nieadekwatny sposób przedstawienia wyników^^	n (%)	n (%)	n (%)	Nie oceniano
Reakcje w miejscu podania	Nie oceniano	n (%) (I, II oraz rok terapii)	Nie oceniano	Liczba zdarzeń	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	n (%)	Nie oceniano	Nie oceniano
Reakcje systemowe	n (%) (zw z leczeniem)	Nie oceniano	Nie oceniano	Liczba zdarzeń	Nie oceniano	n (%)	Nie oceniano	Nie oceniano	n (%)	Nie oceniano	n (%)

*w badaniu oceniano jedynie objawy nosowe – wyniki przedstawiono łącznie dla każdego z objawów; ** wartości przedstawione jako mediana; *** brak wartości liczbowych pozwalających na ich wykorzystanie (wyniki mają jedynie opisowy charakter); ^ wyniki przedstawiono jako średnia liczba punktów w skali RQOL w sezonie pylenia, (nie jako średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej; ^^ brak wystarczających danych do wykorzystania - jest średnia w grupach nie ma miary rozrzutu); ^^ brak informacji odnośnie danych w drugiej grupie

10.2. Nasilenie objawów oraz zużycie leków (SMS)

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego.

Ze względu na istniejące rozbieżności w zakresie definiowania oraz sposobu zaraportowania/przedstawienia ocenianego punktu końcowego pomiędzy badaniami opisującymi wyniki efektywności klinicznej Oralair® 300 IR a próbami klinicznymi analizującymi skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii podskórnej (rSCIT) w porównaniu z placebo różnice pomiędzy grupami przedstawiono za pomocą standaryzowanej różnicy średnich.

Tabela 59. Nasilenie objawów oraz zużycie leków (SMS) Oralair® 300 IR vs rSCIT- Didier 2007, Cox 2012, Corrigan 2005

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	SMD (95% CI)	Wynik metaanalizy SMD (95% CI)
ORALAIR® 300 IR vs PLC					
Didier 2007	Oralair® 300 IR	136	0,44 (0,36)	-0,50 (-0,74; -0,27)	-0,36 (-0,51; -0,21)
	PLC	148	0,63 (0,39)		
Cox 2012	Oralair® 300 IR	208	0,32 (0,48)	-0,27 (-0,46; -0,08)	
	PLC	228	0,45 (0,48)		
rSCIT vs PLC					
Corrigan 2005	Allergovit®	77	235,08 (172,02)	-0,45 (-0,77; -0,13)	-0,45 (-0,77; -0,13)
	PLC	77	319,21 (201,67)		
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO					
ORALAIR® 300 IR vs rSCIT:					
Fixed model pooled effect SMD = 0,09 (95%CI: -0,27; 0,44)					

*wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 2,39 (df = 1) P = 0,1302

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami tj. Oralair® 300 IR a podskórną immunoterapią alergenową (rSCIT) w zakresie nasilenia objawów i zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie Standaryzowana różnica średnich wynosi SMD = 0,09 (95% CI: -0,27; 0,44). Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności wyników podczas agregacji ilościowej danych na etapie porównania bezpośredniego Oralair® 300 IR.

10.3. Nasilenie objawów (SS)

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego.

Ze względu na istniejące rozbieżności w zakresie definiowania oraz sposobu zaraportowania/przedstawienia ocenianego punktu końcowego pomiędzy badaniami opisującymi wyniki efektywności klinicznej Oralair® 300 IR vs PLC a próbami klinicznymi analizującymi skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii podskórnej (rSCIT) w porównaniu z placebo różnice pomiędzy grupami przedstawiono za pomocą standaryzowanej różnicy średnich.

Tabela 60. Nasilenie objawów (SS) Oralair 300 IR vs rSCIT-Didier 2007, Cox 2012, Brewczynski 1999, Corrigan 2005

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	SMD (95% CI)	Wynik metaanalizy SMD (95% CI)
ORALAIR® 300 IR vs PLC					
Didier 2007	Oralair® 300 IR	136	3,58 (2,98)	-0,43 (-0,67;-0,20)	-0,30 (-0,53;-0,09)*
	PLC	148	4,93 (3,23)		
Cox 2012	Oralair® 300 IR	208	3,21 (4,54)	-0,21 (-0,40;-0,02)	

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	SMD (95% CI)	Wynik metaanalizy SMD (95% CI)
	PLC	228	4,16 (4,51)		
rSCIT vs PLC					
Brewczynski 1999	Purethal®	10	59,5 (32,4)	-0,98 (-1,97;0,02)	-0,46 (-0,76;-0,16)**
	PLC	8	122,4 (85,13)		
Corrigan 2005	Allergovit®	77	166,5 (114,93)	-0,41 (-0,73;-0,09)	
	PLC	77	218 (135,39)		
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO					
ORALAIR®300 IR vs rSCIT:					
Fixed model pooled effect SMD = 0,16 (95%CI: -0,17; 0,50)					

*wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 2,09, (df = 1) P = 0,1479

**wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 1,13, (df = 1) P = 0,2879

Przeprowadzona analiza porównawcza wskazuje na brak jest znamienych statystycznie różnic pomiędzy Oralair® 300 IR a rSCIT w zakresie nasilenia objawów obserwowanych podczas trwania sezonu pylenia traw. Standaryzowana różnica średnich wynosi SMD = 0,16 (95% CI: -0,17; 0,50). Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności wyników podczas agregacji ilościowej danych na etapie porównania bezpośredniego zarówno dla Oralair® vs PLC jak również rSCIT vs PLC.

10.4. Zużycie leków stosowanych doraźnie (MS)

Poniższa tabela przedstawia dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla punktu końcowego jakim jest zużycie leków stosowanych doraźnie (MS). Ze względu na istniejące rozbieżności w zakresie definiowania oraz sposobu zaraportowania/przedstawienia ocenianego punktu końcowego pomiędzy badaniami opisującymi wyniki efektywności klinicznej Oralair® 300 IR vs PLC a próbami klinicznymi analizującymi skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii podskórnej (rSCIT) w porównaniu z placebo różnice pomiędzy grupami przedstawiono za pomocą standaryzowanej różnicy średnich.

Tabela 61. Zużycie leków (MS) Oralair® 300 IR vs rSCIT- Didier 2007, Cox 2012, Brewczynski 1999, Corrigan 2005

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	SMD (95% CI)	Wynik metaanalizy SMD (95% CI)
ORALAIR® 300 IR vs PLC					
Didier 2007	Oralair® 300 IR	136	0,28 (0,39)	-0,34 (-0,57;-0,10)	-0,27 (-0,42;-0,12)
	PLC	148	0,43 (0,49)		
Cox 2012	Oralair® 300 IR	208	0,11 (0,39)	-0,23 (-0,42;-0,04)	
	PLC	228	0,20 (0,39)		
rSCIT vs PLC					
Brewczynski 1999	Purethal®	10	17,2 (10,4)	-0,76 (-1,73; 0,22)	-0,33 (-0,64;-0,03)
	PLC	8	36,8 (35,46)		
Corrigan 2005	Allergovit®	77	68,58 (96,15)	-0,29 (-0,61; 0,03)	
	PLC	77	101,21 (126,01)		
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO					
ORALAIR® 300 IR vs rSCIT:					
Fixed model pooled effect SMD = 0,06 (95% CI: -0,27; 0,40)					

*wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 0,48 (df = 1) P = 0,4872

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

** wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 0,8 (df = 1) P = 0,3717

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami tj. Oralair® 300 IR a podskórną immunoterapią alergenową (rSCIT) w zakresie zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie. Standaryzowana różnica średnich wynosi SMD = 0,06 (95% CI: -0,27; 0,40). Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności wyników podczas agregacji ilościowej danych zarówno na etapie porównania bezpośredniego Oralair® vs PLC jak i rSCIT vs PLC.

10.5. Jakość życia

Poniższa tabela przedstawia dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla punktu końcowego jakim jest jakość życia (RQOL).

W obu włączonych badaniach autorzy zaraportowali średnią zmianę liczby punktów mierzoną według tego samego kwestionariusza (*Rhinocanjunctivitis Quality of Life*), dlatego też w tym przypadku wyniki przedstawiono jako średnią ważoną różnicę pomiędzy grupami.

Tabela 62. Jakość życia Oralair® 300 IR vs rSCIT- Cox 2012, Corrigan 2005

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)	Wynik metaanalizy MD (95% CI)
ORALAIR® 300 IR vs PLC					
Cox 2012	Oralair® 300 IR	208	0,58 (1,36)	-0,37 (-0,64;-0,10)	-0,37 (-0,64;-0,10)
	PLC	228	0,95 (1,50)		
rSCIT vs PLC					
Corrigan 2005	Allergovit®	77	1,63 (1,09)	-0,32 (-0,69;0,05)	-0,32 (-0,69;0,05)
	PLC	77	1,95 (1,27)		
WYNIK PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO					
ORALAIR® 300 IR vs rSCIT:					
Fixed model pooled effect MD = -0,05 (95% CI:-0,51; 0,41)					

Pomiędzy porównywanymi interwencjami nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie jakości życia. Różnica średnich wynosi MD = - 0,05 (95% CI: -0,51; 0,41).

10.6. Zgony

W żadnym z badań oceniających efektywność kliniczną Oralair nie stwierdzono wystąpienia przypadków zgonu. Podobnie w próbach klinicznych dla komparatora autorzy prac *Brewczynski 1999*, *Corrigan 2005*, *Hauser 1995*, *Hauser 1997*, *Leynadier 2001* podali informacje, iż nie odnotowano przypadków zgonów podczas trwania badania w żadnej z grup.

10.7. Przerwanie leczenia ogółem

W poniższej tabeli przedstawiono dane, których użyto do przeprowadzenia porównania pośredniego.

Tabela 63. Przerwanie leczenia ogółem Oralair® 300 IR vs rSCIT- Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012, Brewczynski 1999, Corrigan 2005, Hauser 1997, Kepil 2014, Leynadier 2001

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)
ORALAIR® 300 IR vs PLC					
Didier 2007	Oralair® 300 IR	155	22 (14,2)	2,42 (1,10; 5,29)	1,70 (1,13;2,55)*
	PLC	156	10 (6,4)		

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)
<i>Didier 2011</i>	Oralair® 300 IR	207	18 (8,70)	1,30 (0,63; 2,64)	
	PLC	219	15 (6,85)		
<i>Cox 2012</i>	Oralair® 300 IR	233	26 (11,16)	1,65 (0,87; 3,12)	
	PLC	240	17 (7,08)		
rSCIT vs PLC					
<i>Brewczynski 1999</i>	Purethal®	10	1 (10)	1,00 (0,05;18,57)	
	PLC	10	1 (10)		
<i>Corrigan 2005</i>	Allergovit®	77	11 (15)	0,69 (0,29;1,61)	
	PLC	77	15 (20)		
<i>Hauser 1997</i>	Allergovit®	17	1 (5,9)	3,18 (0,12;83,77)	0,98 (0,48; 1,98)**
	PLC	17	0 (0)		
<i>Leynadier 2001</i>	Phostal®	16	1 (6,3)	0,80 (0,05;14,17)	
	PLC	13	1 (7,7)		
<i>Kepil 2014</i>	Allergovit®	16	3 (18,7)	8,04 (0,38;170,00)	
	PLC	15	0 (0)		

WYNIK PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO

ORALAIR® 300 IR vs rSCIT:

Fixed model pooled effect OR = 1,73 (95% CI: 0,77;3,91)

* wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 1,34, (df =2) P =0,5121

**wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 3,0,(df =4), p = 0,5577

Przeprowadzona analiza porównawcza wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania przerwania leczenia ogółem pomiędzy porównywanymi grupami. Iloraz szans wynosi 1,73 (95% CI: 0,77; 3,91). Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności wyników podczas agregacji ilościowej danych zarówno na etapie porównania bezpośredniego Oralair® 300 IR vs PLC jak i rSCIT vs PLC.

10.8. Reakcje w miejscu podania

Dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 64. Reakcje w miejscu podania Oralair® 300 IR vs SCIT- *Didier 2011, Leynadier 2001*

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)
ORALAIR® 300 IR vs PLC					
<i>Didier 2011</i>	Oralair® 300 IR	207	149 (71,98)	3,75 (2,50;5,63)	3,75 (2,50;5,63)
	PLC	219	89 (40,64)		
SCIT vs PLC					
<i>Leynadier 2001</i>	Phostal®	16	6 (37,5)	10,71 (0,66; 173,98)	10,71 (0,66; 173,98)
	PLC	13	0 (0,0)		
WYNIK PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO					

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)
ORALAIR® 300 IR vs rSCIT:					
Fixed model pooled effect OR = 0,22 (95% CI: 0,01; 4,58)					

Przeprowadzona analiza pośrednia wskazuje, iż częstości występowania reakcji niepożądanych w miejscu podania jest mniejsza w grupie Oralair® 300 IR w porównaniu do rSCIT. Obliczony w wyniku porównania pośredniego iloraz szans wynosi 0,22 (95% CI: 0,01; 4,58).

10.9. Reakcje systemowe

W poniższej tabeli przedstawiono dane możliwe do wykorzystania w celu przeprowadzenia porównania pośredniego.

Tabela 65. Reakcje systemowe Oralair® 300 IR vs rSCIT- Didier 2007, Corrigan 2005 Leynadier 2001, Rożniecka 1995

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)
ORALAIR® 300 IR vs PLC					
<i>Didier 2007</i>	Oralair® 300 IR	155	4 (2,6)	9,30 (0,50; 174,17)	9,30 (0,50; 174,17)
	PLC	156	0 (0,0)		
rSCIT vs PLC					
<i>Corrigan 2005</i>	Allergovit®	77	5 (6,5)	2,60 (0,49; 13,85)	3,27 (0,96; 11,13)*
	PLC	77	2 (2,6)		
<i>Leynadier 2001</i>	Phostal®	16	7 (43,75)	4,28 (0,71; 25,92)	
	PLC	13	2 (15,4)		
<i>Rożniecka 1995</i>	Polinex Rye®	14	0 (0,0)	-	-
	PLC	13	0 (0,0)		
WYNIK PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO					
ORALAIR® 300 IR vs rSCIT:					
Fixed model pooled effect OR = 2,84 (95%CI: 0,12; 67,98)					

*wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 0,16 (df = 1) P = 0,6922

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania reakcji systemowych. Obliczony iloraz szans dla porównania Oralair® 300 IR vs rSCIT wynosi 2,84 (95% CI: 0,12; 67,98). Uzyskana różnica nie jest istotna statystycznie.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

II. ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ ORALAIR® W LECZENIU ALERGICZNEGO NIEŻYTU NOSA WYWOŁANEGO PRZEZ PYŁKI TRAW

II.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno opublikowane w formie pełno tekstowej badanie obserwacyjne o akronimie **ORS** [Pastorello 2013 [35], w którym oceniano efektywność praktyczną produktu leczniczego Oralair® u pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw, u których brak jest dostatecznej kontroli objawów przy zastosowaniu farmakoterapii. Badanie ORS składało się z dwóch części (faz). W fazie pierwszej badania (na koniec sezonu pylenia traw w roku 2010) autorzy badania identyfikowali pacjentów spełniających kryteria włączenia (ocena retrospektywna). W drugiej fazie (w czasie trwania sezonu pylenia traw w 2011 roku) zbierano dane kliniczne u pacjentów poddanych terapii Oralair.

Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianego badania **ORS** przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 66. Charakterystyka badania włączonego do analizy (Pastorello 2013)

Metodyka	Opis
Podtyp wg klasyfikacji AOTM	IV C
Rodzaj badania	Badanie obserwacyjne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (N = 7) Włochy

II.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania Pastorello 2013 przedstawiono poniżej.

Tabela 67. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Pastorello 2013)

Kryteria selekcji pacjentów do badania	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku od 12-45 roku życia z objawowym sezonowym alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw, u których objawy choroby utrzymują się pomimo zastosowanego leczenia objawowego podczas trwania sezonu pylenia traw (do połowy IV do końca VI) przez dwa następujące po sobie lata przed włączeniem do badania; Brak dostatecznej kontroli choroby pomimo stosowania leczenia objawowego w czasie ostatniego sezonu pylenia (ocena własna z użyciem specjalnego kwestionariusza) Pozytywny wynik testu skórniego na alergeny pyłków traw.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsza AIT Alergiczny nieżyt nosa spowodowany przez inne alergeny Inne przeciwwskazania do AIT

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej
 Charakterystyka wyjściowa pacjentów przedstawiona w poniższej tabeli obejmowała 47 pacjentów włączonych do badania **ORS**.

Tabela 68. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Pastorello 2013)

Parametr	Pastorello 2013 (IV C)
Liczebność populacji, N	47
Wiek w latach, średnia	25,7
Płeć męska	23 (49%)
Płeć żeńska	24 (51%)
Dzieci/ dorośli, stosunek n (%)	9 (19%)/34 (81%)
Czas trwania choroby, lata średnia (SD)	Dorośli: 12 (8,5) Dzieci i młodzież: 55 (4,2)
Odpowiedź na leczenie objawowe, %	
Słaba (poor)	70,2
Bardzo słaba (very poor)	29,8

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *Pastorello 2013* zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono 47 pacjentów ze zdiagnozowanym ANN, u których objawy choroby nie były dostatecznie kontrolowane przez leczenie objawowe. Łącznie włączono 9 dzieci oraz 34 dorosłych. Średni wiek w momencie włączenia wynosił 25,7 lat. Zdecydowana większość pacjentów odpowiadała na leczenie objawowe bardzo słabo. Analizując stopień ciężkości choroby u 73,2% uczulonych postaci choroby miała charakter przewlekły a stopień ciężkości od umiarkowanego po ciężki, u kolejnych 21,3% uczulonych choroba charakteryzowała się łagodnym przewlekłym charakterem, a 6,4% chorych kwalifikowało się do umiarkowanej do ciężkiej postaci okresowego ANN.

11.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę ocenianej interwencji (Oralair®) zastosowanej w badaniu *Pastorello 2013*.

Tabela 69. Charakterystyka interwencji (Pastorello 2013)

Badanie	Interwencja	Sposób podania	Czas trwania badania
Pastorello 2013	Oralair® 100 & 300 IR skład produktu zgodny z CHPL	Jedna tabletkę dziennie podawana podjęzykowo o poranku przed posiłkiem	Immunoterapię rozpoczynano cztery miesiące przed początkiem sezonu pylenia i kontynuowano do dnia zakończenia sezonu pylenia traw (~6 miesięcy)

Wszyscy pacjenci przyjmowali Oralair w dawce zgodnej z CHPL. Tabletki przyjmowano o poranku przed planowanym posiłkiem. Tabletkę umieszczano pod językiem aż do całkowitego jej rozpuszczenia. Leczenie rozpoczynano na okres czterech miesięcy przed planowanym rozpoczęciem sezonu pylenia traw i kontynuowano do ostatniego dnia sezonu pylenia traw. Całkowity przewidywany okres leczenia wynosił 6 miesięcy.

Dozwolone było doraźne stosowanie leków zmniejszających objawy choroby tj. miejscowych sterydów, doustnych leków antyhistaminowych lub leukotrientów oraz miejscowych leków antyhistaminowych lub donosowych leków drażniących górne drogi oddechowe.

11.4. Skuteczność praktyczna

W ramach oceny skuteczności oceniano następujące punktu końcowe:

- zmiana stopnia nasilenia choroby wg klasyfikacji ARIA;

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

- Zużycie leków podawanych doraźnie (MS);
- Obecności chorób towarzyszących;
- Satysfakcje pacjenta zastosowanego leczenia (mierzonego z użyciem skali analogowej VAS).

Oceny efektywności dokonano porównując efekty uzyskane w ramach pierwszej fazy badania (leczenie z zastosowaniem leków objawowych, 2010) oraz po I sezonie leczenia Oralair (druga faza badania, 2011).

11.4.1. Zmiana stopnia nasilenia choroby wg klasyfikacji ARIA

W badaniu obserwacyjnym **ORS** oceniano również zmianę stopnia nasilenia objawów choroby wśród pacjentów podanych immunoterapii podjęzykowej Oralair®. Wyjściowo 73,2% chorych zostało sklasyfikowanych jako postać przewlekła ANN w stopniu ciężkości od umiarkowanego po ciężki, kolejno 21,3% cechowała się łagodną przewlekłą postacią ANN, podczas gdy 6,4% chorych kwalifikowało się do umiarkowanej do ciężkiej postaci okresowego ANN.

Po roku leczenia produktem Oralair® 31 z 34 (70,2%) pacjentów sklasyfikowanych jako przewlekła umiarkowana do ciężkiej postaci ANN poprawiła się do łagodnej okresowej postaci ANN ($p < 0,01$). Pozostałe 14,9% chorych stanowili ci z łagodnym przewlekłym ANN oraz 14,9% z umiarkowanym do ciężkiego przetrwałym ANN.

11.4.2. Zużycie leków stosowanych doraźnie (MS)

Autorzy badania oceniali zużycie leków stosowanych doraźnie w roku poprzedzającym podjęciem leczenia z uwzględnieniem Oralair® oraz po I roku immunoterapii. Leki dozwolone protokołem badania podzielono na trzy grupy w zależności od ich siły działania i przypisano wartości punktowe gdzie najwyższą liczbę punktów przypisano w przypadku zastosowania miejscowych sterydów (3 pkt), dla doustnych leków antyhistaminowych lub leukotrientów (2 pkt), podczas gdy najniższą dla miejscowych leków antyhistaminowych lub donosowych leków udrażniających górne drogi oddechowe (1 pkt).

Wyniki przedstawiono jako średnią liczbę punktów zdobytych przez rozpoczęciem AIT oraz po I roku leczenia Oralair®.

Tabela 70. Zużycie leków stosowanych doraźnie (MS) Pastorello 2013

Badanie	Przed rozpoczęciem leczenia Średnia (SD)	Po zakończeniu leczenia Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p
Pastorello 2013	4,2 (1,3)	2,4 (2,0)	-1,8 (-2,1; -1,5)	P < 001

Względne zmniejszenie zużycia leków po zatasowaniu produktu leczniczego Oralair® w stosunku do poprzedniego roku spadło o 42%. U dwunastu pacjentów nie było konieczności stosowania leków objawowych. Analizując poszczególne grupy leków stosowanych w ramach doraźnego łagodzenia objawów autorzy podali, iż ilość zużytych leków antyhistaminowych spadła o niemal 47%, podczas gdy leków udrażniających górne drogi oddechowe o 21,3%. Ponadto zaobserwowano również zmniejszenie ilości zastosowanych leków przeciwastmatycznych (leki z grupy β_2 -agonistów oraz wziewne kortykosterydy) o 6,2%.

11.4.3. Choroby współistniejące

Autorzy badania oceniali również współistnienie chorób towarzyszących alergicznemu nieżytowi nosa. W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania innych chorób towarzyszących ANN osobno dla subpopulacji dzieci i dorosłych.

Tabela 71. Choroby współistniejące Pastorello 2013

Rodzaj schorzenia	Dorośli N = 34	Dzieci N = 9	Łącznie N = 47
Zapalenie zatok	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zapalenie spojówek	26 (68,4)	8 (88,9)	34 (72,3)

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Rodzaj schorzenia	Dorośli N = 34	Dzieci N = 9	Łącznie N = 47
Astma	19 (50,0)	0 (0,0)	19 (40,4)
Hipertrofia małżowiny nosowej	2 (5,3)	0 (0,0)	2 (4,3)
Polipowatość	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia snu	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Inne	4 (10,5)	0 (0,0)	4 (8,5)

Do najczęściej występujących chorób towarzyszących ANN należą zapalenie spojówek (72,3%) oraz astma (40,4%).

11.4.4. Satysfakcja pacjenta z zastosowanego leczenia

Satysfakcję pacjenta oceniano wykorzystując skalę analogowa VAS. Pacjenci wskazywali na skali wartość z przedziału liczbowego 0 do 10, gdzie wartość 0 oznacza niezadowolenie a 10 pełne zadowolenie z zastosowanej terapii.

Tabela 72. Satysfakcja pacjenta mierzona w skali VAS Pastorello 2013

Badanie	Przed rozpoczęciem leczenia Średnia (SD)	Po zakończeniu leczenia Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p
Pastorello 2013	3,0 (1,3)	8,7 (1,3)	-5,72 (-6,33; -5,12)	<0,01

Wprowadzenie immunoterapii alergenowej z zastosowaniem produktu leczniczego Oralair® związane jest również z istotną poprawą satysfakcji pacjenta z zastosowanej terapii.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

12. ANALIZA SKUTECZNOŚCI (UTRZYMANIA EFEKTU LECZENIA) PO ZAKOŃCZENIU TERAPII ORALAIR® W LECZENIU ALERGICZNEGO NIEŻYTU NOSA WYWOŁANEGO PRZEZ PYŁKI TRAW

12.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno opublikowane w formie pełnotekstowej badanie prezentujące wyniki skuteczności leczenia produktem Oralair® w rok po zakończeniu immunoterapii – *Didier 2013*. Badanie to stanowi przedłużenie badania VO53 (*Didier 2011*), i obejmuje dodatkowo jeden sezon pylenia (czwarty z kolei sezon pylenia) po trzyletniej terapii z użyciem Oralair®.

Z 311 pacjentów, którzy ukończyli leczenie w trzecim roku badania VO53 (*Didier 2011*), 10 utracono z dalszej obserwacji w czwartym roku. Populacja FAS składała się z 435 pacjentów – 143 w grupie Oralair® 300 IR (4M), 137 w grupie Oralair® 300 IR (2M) i 155 w grupie PLC. 433 pacjentów ukończyło 4 rok badania. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dla ramion Oralair® 300 IR (4M) oraz placebo.

Charakterystyka badania VO53 opisana została w rozdziale 6.1.

12.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania VO53 przedstawiono w rozdziale 6.3.

Charakterystykę wyjściową pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli [Tabela 73].

Tabela 73. Charakterystyka wyjściowa pacjentów, pierwszy sezon po zakończeniu terapii Oralair® – *Didier 2013*

Cechy populacji/parametr	Oralair® 300 IR	PLC
Liczebność, N	143	155
Wiek, średnia w latach (SD)	30,7 (8,38)	30,0 (8,60)
Wiek, zakres	18-49	18-49
Płeć żeńska, n (%)	51 (35,7)	61 (39,4)
Średnia wartość BMI (SD), kg/m ²	24,19 (3,637)	24,04 (4,217)
BMI, zakres, kg/m ²	17,2-35,1	15,6-42,4
Chorzy z astmą, n (%)	18 (12,6)	21 (13,5)
Chorzy z alergią monowalentną, n (%)	59 (41,3)	62 (40,0)
Chorzy z alergią poliwalentną, n (%)	84 (57,7)	93 (60,0)
Średnia RRTSS (SD)	14,2 (1,73)	14,1 (1,78)
Min-max RRTSS	12-18	12-18
Średni czas trwania ANNiS, lata (SD)	13,26 (9,181)	12,69 (9,107)

Cechy populacji/parametr	Oralair® 300 IR	PLC
Min-max czas trwania ANNiS, lata	1,5-42,1	1,6-44,0

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania VO53 (Didier 2011, Didier 2013) zostały precyzyjnie określone. Przed każdym kolejnym rokiem dokonywano ponownej oceny pacjentów pod kątem spełniania kryteriów włączenia oraz w celu potwierdzenia ich woli kontynuowania uczestnictwa w badaniu. W czwartym roku badania, pierwszym sezonie po zakończeniu terapii Oralair®, do grupy Oralair® 300 IR (4M) włączono 143 pacjentów a do PLC 155 pacjentów.

Średni wiek w czwartym roku próby klinicznej VO53 wynosił 30,7 lat w grupie Oralair® 300 IR (4M) i 30,0 w grupie PLC. Odsetek pacjentów z astmą wynosił odpowiednio - 12,6% w ramieniu Oralair® 300 IR i 13,5% w grupie PLC. Średnia punktów w skali RTSS w obu grupach wynosiła $\geq 14,1$, co odzwierciedlało umiarkowany do ciężkiego stopień nasilenia ANNiS.

12.3. Skuteczność po zakończeniu terapii Oralair®

W ramach oceny skuteczności po zakończeniu terapii Oralair® oceniano następujące punkty końcowe:

- Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS);
- Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAdSS);
- Współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS);
- Jakość życia.

Analiza skuteczności dla ocenianych punktów końcowych była przeprowadzona dla populacji FAS. Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w rozdziale 6.6

12.3.1. Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS)

W badaniu Didier 2013 oceniano średnią nasilenia objawów w sezonie pylenia mierzoną w skali RTSS (ARTSS) (składowa głównego punktu końcowego AAdSS). W publikacji przedstawiono średnią dla czwartego sezonu pylenia, rok po zakończeniu trzyletniego leczenia Oralair®. Autorzy badania przedstawili wyniki bazując na danych dla populacji FAS.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 74).

Tabela 74. Średnia nasilenia objawów w IV. sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS), rok po zakończeniu leczenia Oralair® – Didier 2013

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD(95% CI)	Wartość p	Względna różnica
IV. rok						
Didier 2013	Oralair® 300 IR	143	3,07**	-0,82 (-1,55; -0,09)	0,0282	-21,0%
	PLC	155	3,89**			

**obliczona przez autorów metodą najmniejszych kwadratów

W rok po zakończeniu trzyletniej terapii Oralair® różnica średnich nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS wynosiła -0,82 (95% CI: -1,55; 0,09) i była istotna statystycznie na korzyść Oralair® 300 IR. Różnica w średniej nasilenia objawów w skali RTSS względem PLC wyniosła 21,0%. Różnica ta jest większa od wartości rekomendowanej przez WAO, która za minimalnie istotną różnicę uznaje 20% poprawę względem PLC [13]. Oznacza to, że istotny klinicznie efekt terapii wyrażony w redukcji objawów w sezonie pylenia utrzymuje się po zakończeniu trzyletniej terapii Oralair®.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

12.3.2. Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS)

Autorzy w *Didier 2013* przedstawili wyniki dla roku po zakończeniu trzyletniej terapii Oralair® dla współczynnika RMS – średniego zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie, ważonego rodzajem leku.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 75].

Tabela 75. Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie – *Didier 2013*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica
IV. rok						
<i>Didier 2013</i>	Oralair® 300 IR	143	0,36 (bd)	-0,12*	<0,05 [#]	-24,6%
	PLC	155	0,48 (bd)			

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] brak konkretnej wartości w publikacji *Didier 2013*, jedynie informacja o istotności statystycznej wyniku

W rok po zakończeniu trzyletniej terapii Oralair®, średnia zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie była istotnie statystycznie niższa w grupie Oralair® 300 IR. Spadek zużycia leków objawowych względem PLC wynosi 24,6%.

12.3.3. Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAAdSS)

W badaniu *Didier 2013* zaraportowano średnią nasilenia objawów skorygowaną zużyciem leków (AAAdSS), czyli średnią wartości dziennych RTSS adiustowanych zużyciem leków objawowych w danym dniu. AAAdSS to średnia (niebrakujących) dziennych AdSSs w sezonie pylenia. Wyniki AAAdSS otrzymane w czwartym roku próby klinicznej V053 (*Didier 2013*), rok po zakończeniu leczenia Oralair® przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 76Tabela 24].

Tabela 76. Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAAdSS), IV. rok – *Didier 2013*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica
IV. rok						
<i>Didier 2013</i>	Oralair® 300 IR	143	-	-1,14 (-2,03; -0,26)	0,0114	-22,9%
	PLC	155	-			

**obliczona przez autorów metodą najmniejszych kwadratów

W czwartym roku średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków była istotnie statystycznie niższa w grupie pacjentów leczonych Oralair® 300 IR. Obniżenie średniej nasilenia objawów mierzonych w skali RTSS skorygowanej zużyciem leków względem PLC w grupie stosującej Oralair® 300 IR wynosi: 22,9%.

12.3.4. Jakość życia

W badaniu V053 jakość życia była oceniona przy użyciu kwestionariusza specyficznego dla choroby – RQLQ (ang. Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire). W rok po zakończeniu trzyletniej terapii Oralair®, pomiar jakości życia następował w trakcie sezonu pylenia oraz pod szczytu sezonu. W obu grupach dopuszczalne było doraźne użycie leków objawowych w przypadku nasilających się, uciążliwych objawów.

Szczegółowe dane i wyniki dotyczące średniej jakości życia w sezonie pylenia i jakości życia w szczycie sezonu w roku po zakończeniu terapii Oralair® 300 IR przedstawiono w tabelach poniżej [Tabela 77, Tabela 78].

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Tabela 77. Średnia jakość życia wyrażona średnią liczbą punktów w skali RTSS w całym sezonie pylenia – Didier 2013

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Zmiana względna
IV. rok						
Didier 2013	Oralair® 300 IR	143	3,07** (bd)	-0,82 (-1,55; -0,09)	0,0282	-21,0%
	PLC	155	3,89** (bd)			

**obliczona przez autorów metodą najmniejszych kwadratów

Tabela 78. Jakość życia wyrażona średnią liczbą punktów w skali RTSS podczas szczytu sezonu – Didier 2013

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Zmiana względna
IV. rok						
Didier 2013	Oralair® 300 IR	143	0,95 (0,964)	-0,46 (-0,70; -0,23)	0,0001	-32,8%
	PLC	155	1,41 (1,141)			

W badaniu *Didier 2013*, rok po zakończeniu trzyletniej terapii stwierdzono różnice w średniej liczbie punktów przyznanych w skali RQLQ podczas szczytu sezonu pylenia oraz w trakcie sezonu pylenia na korzyść terapii Oralair® 300 IR. Różnice te były znamienne statystycznie. Oznacza to, że korzystny wpływ terapii Oralair® 300 IR na jakość życia utrzymał się w roku po zakończeniu trzyletniej terapii. Zaznaczyć należy, że w grupie PLC pacjenci częściej stosowali leczenie objawowe, co może przekładać się na zawyżenie wyniku dla grupy PLC, przy niedoszacowaniu korzyści zdrowotnej w postaci poprawy jakości życia jaką daje Oralair®.

12.4. Bezpieczeństwo

W badaniu *Didier 2013* dostępne były dane umożliwiające ocenę następujących punktów końcowych:

- Utrata pacjentów ogółem ;
- Zdarzenia niepożądane po zakończeniu leczenia (PTAEs).

Okres obserwacji obejmował jeden sezon pylenia, po zakończeniu trzyletniej terapii Oralair®. Populacja pacjentów w opraciu o którą dokonano oceny bezpieczeństwa obejmowała 301 chorych, którzy zostali włączeni do okresu obserwacji w rok po zakończeniu terapii oraz byli obecni na pierwszej wizycie w czwartym roku badania.

Do czwartego roku badania nie przystąpiło 10 pacjentów, którzy zakończyli leczenie w roku trzecim, w tym 3 z grupy Oralair® i 7 z grupy PLC. W grupie Oralair® 1 pacjent wycofał zgodę na dalsze uczestnictwo w badaniu, a dwóch zostało wyłączonych z powodu spełnienia kryteriów wykluczenia. W grupie placebo, 5 pacjentów wycofało zgodę na dalsze uczestnictwo w badaniu, 1 nie stosował się do zaleceń protokołu, a 1 pacjent został utracony z innych nieokreślonych powodów.

12.4.1. Utrata pacjentów ogółem

W próbie klinicznej *Didier 2013* autorzy przedstawili dane dotyczące utraty pacjentów z okresu obserwacji w czwartym roku badania. W roku po zakończeniu trzyletniej terapii Oralair®, z badania utracono 4 pacjentów – 2 w grupie Oralair® i 2 w grupie PLC. W grupie Oralair® 1 pacjent wycofał zgodę na uczestnictwo w badaniu, a drugi spełniał kryteria wykluczenia. W grupie placebo dwóch pacjentów wycofało zgodę na dalszy udział w badaniu.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

12.4.2. Zdarzenia niepożądane po zakończeniu leczenia (PTAEs)

W badaniu *Didier 2013* oceniano częstości występowania zdarzeń niepożądanych po zakończeniu leczenia (PTAEs).

W grupie Oralair® (4M) i w grupie PLC odnotowano podobną częstość występowania PTAEs – odpowiednio 31,7% i 35,9%. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym było zapalenie nosogardzieli. Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych zareportowanych w czwartym roku badania (m.in. uszkodzenie więzadła, złamanie kręgu lędźwiowego, przepuklina pachwinowa, mononukleozą zakaźną) nie zostało uznane przez badacza za związane z leczeniem.

Odnutowano 3 przypadki zaostrzenia astmy w grupie Oralair® 300 IR i 2 w grupie PLC – żadne z nich nie zostało uznane za związane z leczeniem.

13. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

13.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji, jaką jest szczepionka alergenowa Oralair® 300 IR w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw.

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

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi HTA [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu Oralair® 300 IR.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania szczepionki alergenowej Oralair® 300 IR skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 19.05.2015, pochodzące w szczególności ze stron internetowych *European Medicines Agency (EMA)* [37], *Food and Drug Administration (FDA)* [38] i Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URLP) [39].

13.2. Zakres oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych pojawiających się w czasie stosowania szczepionki alergenowej Oralair® 300 IR w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw.

Zgodnie z Minimalnymi Wymaganiami [2] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych zarówno przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR (*Periodic Safety Update Reports*), jak i urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: EMA [37], FDA [38] oraz URLP [39].

Mając na uwadze wytyczne HTA [1] rozszerzono kryteria włączenia o badania obserwacyjne w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej.

Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta. Działania niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w danych znajdujących się na stronie FDA [38], sprawozdaniach EPAR (EMA) [37], a w szczególności w Charakterystyce Produktu Leczniczego [36].

Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji badań klinicznych przeszukano następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania niezawężoną na typ badań czy rodzaj komparatora.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

13.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

W oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego dla produktu Oralair® [36] wyodrębniono ogólnoustrojowe działania niepożądane potencjalnie lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem produktu leczniczego Oralair® 300 IR.

Pacjenci podczas leczenia produktem Oralair® są narażeni na działanie alergenów, które mogą wywoływać reakcje w miejscu podania i (lub) ogólnoustrojowe objawy alergii. W okresie leczenia mogą występować reakcje w miejscu podania, tj. świąd i podrażnienie gardła. Jeżeli u pacjenta wystąpią reakcje w miejscu podania, można rozważyć wdrożenie leczenia objawowego (np. z użyciem leków przeciwhistaminowych).

Podobnie jak w przypadku każdej immunoterapii alergenowej, mogą wystąpić ciężkie reakcje alergiczne włącznie z ciężkim zaburzeniem krztaniowo-gardłowym lub ogólnoustrojowymi reakcjami alergicznymi (np. wystąpienie ostrej postaci choroby z zajęciem skóry, tkanek błony śluzowej, lub z obydwojema powyższymi, niewydolność oddechowa, uporczywe objawy żołądkowo-jelitowe, lub obniżone ciśnienie krwi i/lub związane z nimi objawy).

W trakcie badań klinicznych z udziałem 1038 osób dorosłych i 154 pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek powiązanej z alergią na pyłki traw było leczonych produktem Oralair® 300 IR raz na dobę w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych. Działania niepożądane zgłaszane u tych pacjentów zostały podsumowane w poniższej tabeli [Tabela 79]. Poniższe działania niepożądane odnotowano w czasie trwania badań klinicznych. Działania niepożądane zostały pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości ich występowania. Uwzględniono działania niepożądane występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) oraz rzadko (od $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$).

W większości działania niepożądane, prowadzące do przedwczesnego wycofania z badania, były związane z reakcjami w miejscu podania. Działania te miały przebieg łagodny lub umiarkowany i nie były ciężkie. W porównaniu do działań niepożądanych zgłaszanych w pierwszym okresie leczenia, podczas drugiego i trzeciego okresu leczenia zgłoszono mniej rodzajów i mniejszą częstość występowania działań niepożądanych u dorosłych, którzy w badaniu klinicznym stosowali Oralair® 300 IR podczas trzech kolejnych sezonów pylenia.

Tabela 79 Częstość występowania działań niepożądanych potencjalnie lub prawdopodobnie związanych ze stosowaniem produktu Oralair® w oparciu o ChPL [36].

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania			
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, nieżyt nosa		+		
	Opryszczka jamy ustnej, zapalenie ucha			+	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfadenopatia			+	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, zespół alergii jamy ustnej			+	
Zaburzenia psychiczne	Depresja			+	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	+			
	Zaburzenia smaku, senność, zawroty głowy			+	
	Niepokój				+
Zaburzenia oka	Świąd oka, zapalenie spojówek, nadmierne łzawienie		+		

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania			
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
	Zaczerwienienie oczu, obrzęk oczu, suchość oczu			+	
Zaburzenia ucha i błędnika	Świąd ucha		+		
	Dyskomfort w uchu			+	
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie twarzy				+
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Podrażnienie gardła	+			
	Astma, alergiczny nieżyt nosa (przekrwienie błony śluzowej nosa, kichanie, wodnisty wyciek z nosa, dyskomfort w nosie), kaszel, ból jamy ustnej i gardła, obrzęk gardła, zapalenie zatok, duszność, dysfonia, suchość w gardle, pęcherze jamy ustnej i gardła, dolegliwości jamy ustnej i gardła)		+		
	Niedoczulica w okolicy gardła, uczucie ucisku w gardle, świszczący oddech, obrzęk krtani			+	
Zaburzenia żołądka i jelit	Świąd w jamie ustnej	+			
	Ból brzucha, biegunka, wymioty, obrzęk jamy ustnej, świąd języka, obrzęk warg, parestezje jamy ustnej, niestrawność, obrzęk języka, niedoczulica jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, świąd warg, uczucie dyskomfortu w jamie ustnej, nudności, ból języka, suchość w ustach, zaburzenia połykania		+		
	Ból jamy ustnej, zapalenie dziąseł, zapalenie czerwieni warg, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie języka, powiększenie gruczołów ślinowych, refluks żołądkowo-przełykowy, choroby języka, nadmierne wydzielanie śliny, owrzodzenie jamy ustnej, ból w przełyku, obrzęk podniebienia, zaburzenia jamy ustnej, bolesne połykanie, odbijania				+
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka, świąd, atopowe zapalenie skóry		+		
	Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, trądzik			+	
	Obrzęk twarzy				+
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Dyskomfort w klatce piersiowej		+		
	Uczucie guzków w gardle, osłabienie, objawy grypopodobne			+	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie liczby eozynofili				+
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Zadrapanie			+	

Dzieci i młodzież

Ogółem, profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży jest podobny jak u osób dorosłych. Następujące działania niepożądane, wymienione w powyższej tabeli, zgłaszano ze zwiększoną częstością występowania w populacji pediatrycznej niż u dorosłych: kaszel, zapalenie nosa i gardła, obrzęk jamy ustnej (bardzo często), zespół alergii jamy ustnej, zapalenie czerwieni warg, zapalenie języka, uczucie występowania guzka w gardle, uczucie dyskomfortu w uchu (często).

Oprócz działań niepożądanych podsumowanych w tabeli, dodatkowo zgłaszano następujące działania u dzieci i młodzieży otrzymujących Oralair®: zapalenie migdałków, zapalenie oskrzeli (często), ból w klatce piersiowej (niezbyt często).

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Dodatkowo w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u dorosłych, młodzieży i dzieci zgłaszano następujące działania niepożądane: zaostrzenie astmy, ogólnoustrojowa reakcja alergiczna. Częstość występowania tych działań w trakcie leczenia Oralair® jest nieznana [36].

W badaniach klinicznych nie stwierdzono żadnych interakcji u pacjentów, którzy stosowali Oralair® 300 IR i leki przeciwalergiczne (leki przeciwhistaminowe, sterydy). Nie ma dostępnych danych dotyczących możliwych zagrożeń związanych ze stosowaniem immunoterapii innymi alergenami jednocześnie ze stosowaniem produktu Oralair®.

Ciężkie reakcje alergiczne mogą być leczone przy użyciu adrenaliny. Działanie adrenaliny może być nasilone u pacjentów stosujących trójcykliczne antydepresanty oraz inhibitory monoaminooksydazy (MAOI), co może w konsekwencji prowadzić do zgonu.

Nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących jednoczesnego szczepienia i leczenia produktem leczniczym Oralair®. Szczepienie można wykonać bez przerywania leczenia produktem leczniczym Oralair® dopiero po ocenie ogólnego stanu pacjenta

13.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPL

Na stronie EMA i URPL nie odnaleziono żadnych nowych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem Oralair®.

Na stronie FDA odnaleziono informacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem produktu Oralair® [40]. Według odnalezionych danych stwierdzono związek stosowania SLIT z eozynofilowym zapaleniem przełyku. Pacjenci, którzy doświadczyli ciężkich lub uporczywych objawów żołądkowo-jelitowych, w tym zaburzeń połykania lub bólu w klatce piersiowej powinni przerwać stosowanie Oralair® i poddać się diagnozie na występowania eozynofilowego zapalenia przełyku. Diagnoza eozynofilowego zapalenia przełyku jest przeciwwskazaniem do stosowania produktu Oralair®.

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Oralair®, aktualne na dzień 9 maja 2015 r.

[Redacted content]

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

13.6. Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie opublikowanych przeglądów

Mając na uwadze wytyczne HTA w niniejszym rozdziale w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono również dane z przeglądu dotyczącego oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Oralair® - *Didier 2015* [41].

Przegląd *Didier 2015* obejmuje dane dotyczące bezpieczeństwa Oralair® pochodzące zarówno z badań klinicznych (n=1514), jak i po rejestracyjnych badań bezpieczeństwa (n=1728) oraz ponad sześćoletnie doświadczenie na rynku (ang. *post-marketing experience*).

13.6.1. Bezpieczeństwo Oralair® w badaniach klinicznych

Do przeglądu włączono i zagregowano dane z ośmiu badań klinicznych, w tym dla wszystkich dawek Oralair®, niezależnie od czasu trwania leczenia, wieku pacjenta i długości badania. Z grupy 2512 pacjentów objętych próbami klinicznymi, 1514 przyjmowało Oralair® a 998 placebo. Pacjenci włączeni do badań byli w wieku od 5 do 65 lat, mieli trwający od co najmniej 2 lat alergiczny nieżyt nosa i (lub) z zapaleniem spojówek wywołanym pyłkami traw, potwierdzony dodatnim wynikiem testu skórniego i obecnością swoistych przeciwciał IgE ($\geq 0,7$ kU/L). Do badań włączono również pacjentów z alergią poliwalentną, o ile jej objawy wywołane uczuleniem na inne alergenów występujące podczas sezonu pylenia traw nie były klinicznie istotne na tyle, że mogłyby nachodzić na obserwowane i oceniane objawy. Wykluczono chorych ze współwystępującą astmą leczonych lekami innymi niż β_2 -agoniści oraz chorych otrzymujących ciągłą terapię kortykosteroidami lub β_2 -blokerami.

Dokładną charakterystykę populacji włączonej do badań przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 80].

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa pacjentów - Didier 2015

Cecha populacji/parametr	Didier 2015	
	Oralair®	PLC
Liczebność, N	1514	998
Wiek, średnia w latach (SD); zakres	29,0 (10,48) 4 - 65	28,8,2 (11,89) 5 - 65
Płeć żeńska (K), n (%)	644 (42,5)	447 (44,8)
Czas trwania choroby średnia w latach (SD); zakres	13,6 (9,92) 2 - 61	14,2 (11,03) 2 - 59
Chorzy z umiarkowaną astmą, n (%)	242 (16,0)	183 (18,3)
Chorzy bez astmy, n (%)	1270 (84,0)	815 (81,7)
Chorzy z alergią monowalentną, %	587 (38,8)	364 (36,5)
Chorzy z alergią poliwalentną, %	927 (62,2)	633 (63,5)

Do badania włączono pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw. Czas trwania choroby w populacji chorych włączonych do badania wynosił średnio 13,5 roku. Niespełna dwadzieścia procent chorych (17%) cierpiało z powodu współistniejącej umiarkowanej postaci astmy. Większość pacjentów miała alergię poliwalentną, co oznacza, że była uczulona (pozytywny test skórny) na co najmniej jeden inny alergen.

W poszczególnych próbach klinicznych testowano różne dawkowanie w naturalnych warunkach, w tym rozpoczęcie terapii 2 i 4 miesiące przed sezonem pylenia, a następnie kontynuację leczenia w trakcie sezonu. Ogólnie, pacjenci byli leczeni produktem Oralair® przez okres od 3 do 6 miesięcy, a pacjenci biorący udział w trzyletniej próbie klinicznej *Didier 2011* otrzymywali terapię przez okres od 8 do 14 miesięcy. Większość pacjentów (91%) była poddana terapii Oralair® przez co najmniej 3 miesiące, z czego ponad 40% przyjmowała Oralair® 300 IR przez ponad 6 miesięcy. We wszystkich próbach klinicznych dla Oralair®, 87-100% pacjentów przestrzegało zasad dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*, definiowane jako przyjmowanie co najmniej 80% przypisanej liczby tabletek). Dane dotyczące ekspozycji na Oralair® w ogólnej populacji dzieci i dorosłych (n=2512) oraz populacji dzieci i młodzieży przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 81].

Tabela 81. Poziom ekspozycji na Oralair® 300 IR w populacji, w której oceniano bezpieczeństwo - Didier 2015

Czas trwania ekspozycji (dni), n (%)	Ogólnie (wszyscy pacjenci, wszystkie dawki) (n = 2512)		Dzieci i młodzież	
	Oralair® (n = 1514)	PLC (n = 998)	Oralair® (n = 154)	PLC (n = 158)
0*-90	135 (8,9)	59 (5,9)	7 (4,5)	6 (3,8)
91-181	633 (41,8)	524 (52,5)	136 (88,3)	140 (88,6)
182-364	566 (37,4)	248 (24,8)	11 (7,1)	12 (7,6)
≥ 365	180 (11,9)	167 (16,7)	-	-

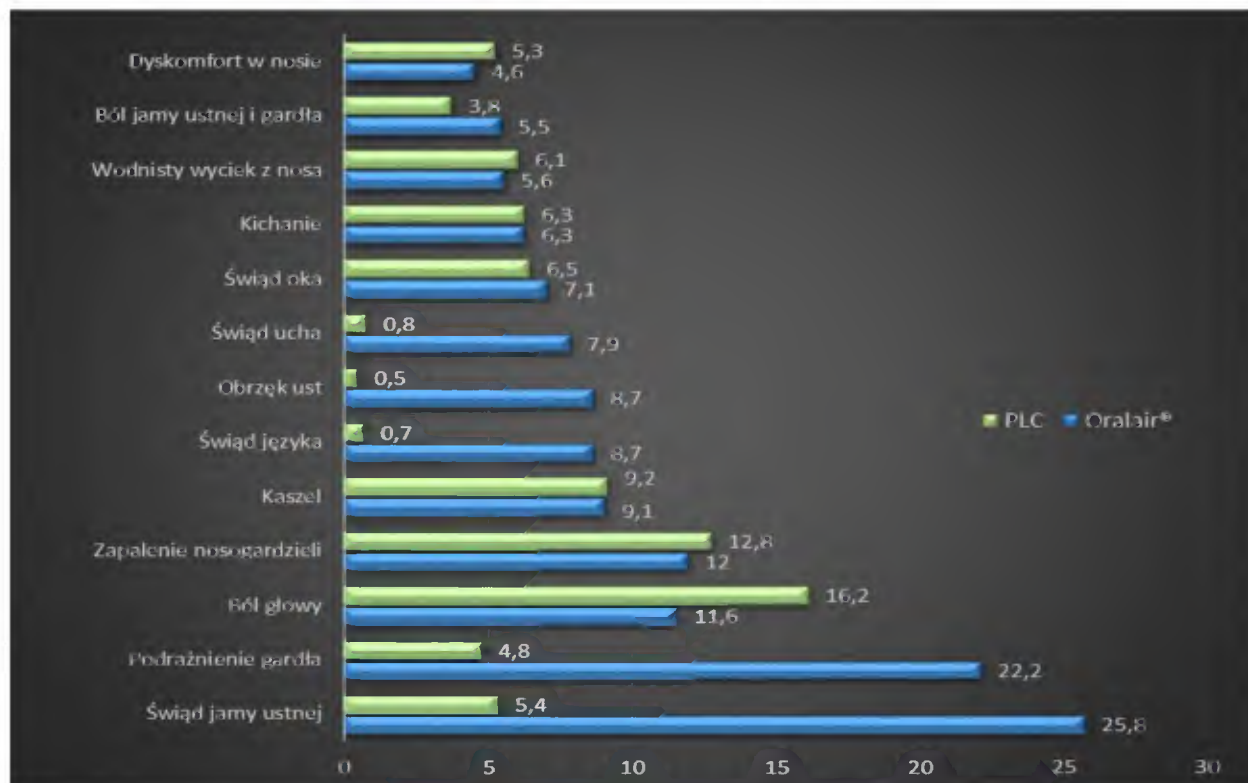
* w badaniu VO53.06 5 pacjentów przydzielonych do ramienia zaczynającego terapię 2 miesiące przed startem sezonu pylenia zrezygnowało na etapie przyjmowania PLC (przed otrzymaniem Oralair® 300 IR)

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w trakcie trwania leczenia (TEAE) zareportowano u 76,9% (n = 1164) pacjentów przyjmujących Oralair® oraz u 69,8% (n = 697) przyjmujących PLC. TEAEs związane z leczeniem odnotowywano częściej w grupie Oralair® (58,1%; n = 880), niż w grupie PLC (20,0%; n = 200). TEAEs

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej
zaraportowane w grupie Oralair® były przede wszystkim zdarzeniami związanymi z miejscem podania: świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła, świąd języka, obrzęk ust, świąd ucha.

Dane dotyczące TEAEs występujących u $\geq 5\%$ pacjentów w grupie Oralair® i PLC zaprezentowano na wykresie [Wykres 11]

Wykres 11. Najczęściej występujące TEAE (u $\geq 5\%$ pacjentów) w grupie Oralair® i placebo

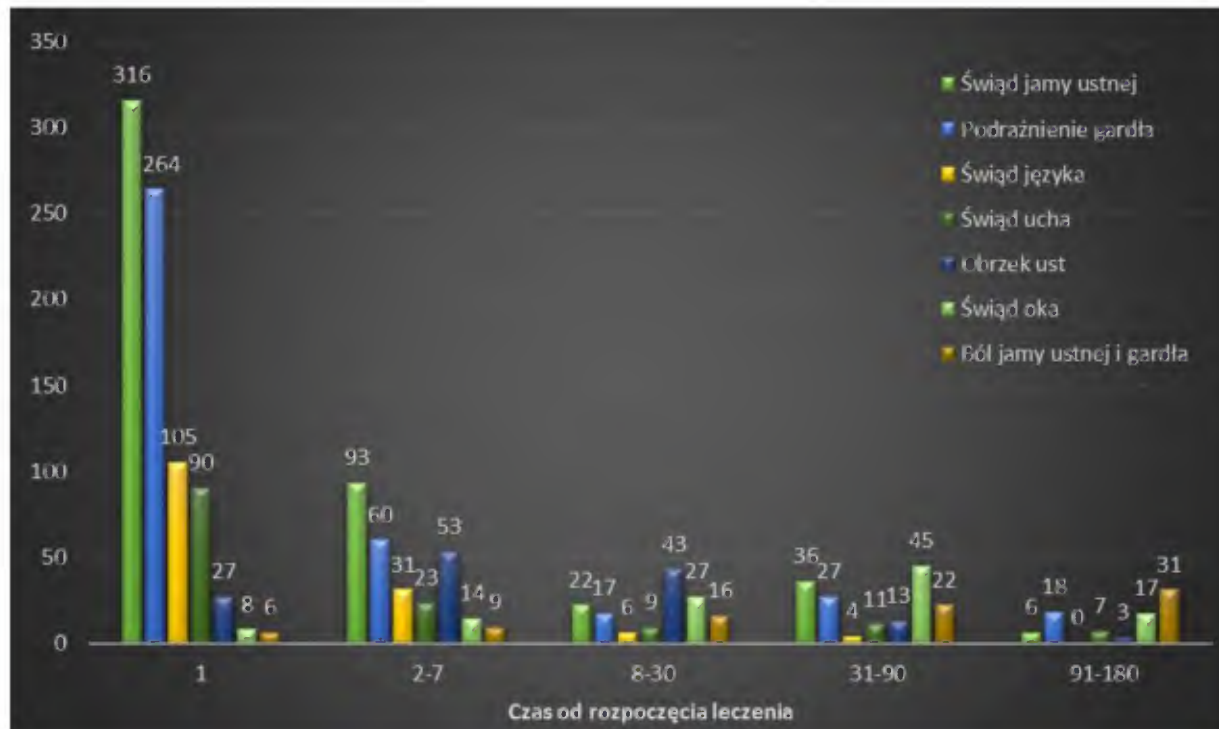


W całej populacji, w której przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa (n= 2512) astmę jako TEAE zaraportowano z podobną częstością w grupach Oralair® (3,6%, n = 55) i w PLC (4,7%, n = 47). W trzyletnim badaniu *Didier 2011* w obu ramionach Oralair® – rozpoczynających terapię 2 oraz 4 miesiące przed sezonem pylenia – stwierdzono spadek częstości występowania TEAEs oraz obniżenie stopnia ciężkości występujących TEAE w kolejnych latach (spadek występowania TEAEs w miejscu podania w grupie Oralair® vs PLC z > 57% vs 41% w pierwszym roku, >43% vs 36% w drugim roku i 17% vs 18% w trzecim roku) .

W żadnym z badań klinicznych dla leku Oralair®, wśród pacjentów leczonych Oralair® nie stwierdzono zgonów ani przyjęć na oddział intensywnej terapii. Nie odnotowano również przypadków wstrząsu anafilaktycznego ani anafilaksji, a także użycia epinefryny przez pacjentów stosujących Oralair®. Odsetek wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) był podobny w grupie Oralair® i PLC (1,5% vs 1,1%). Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane zostało zaraportowane przez 22 pacjentów w grupie leczonych Oralair®, z czego 3 uznano za związane z leczeniem. Dwa SAEs dotyczyły miejsca podania i wystąpiły w pierwszym dniu leczenia, w czasie 5 minut od podania (wg klasyfikacji MedDRA – obrzęk naczynioruchowy i nadwrażliwość). W jednym przypadku leczenie opierało się na podaniu kortykosteroidów, a w drugim na podaniu kortykosteroidów, leków antyhistaminowych i salbutamolu. Trzecie zaraportowane SAEs – biegunka, współwystępowało z infekcją. Wszystkie związane z leczeniem SAEs ustąpiły bez następstw.

Na wykresie poniżej zaprezentowano czas wystąpienia TEAEs od momentu rozpoczęcia leczenia [Wykres 12]

Wykres 12. Czas do pierwszego wystąpienia najczęściej raportowanych TEAEs (dni)



Większość z najczęściej raportowanych TEAEs (głównie występujących w miejscu podania) wystąpiło w trakcie pierwszego dnia lub w pierwszym tygodniu leczenia. Z 5,1% pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu TEAEs, 31,2% zrobiło to w pierwszym tygodniu, a 68,8% w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu terapii. Wśród dzieci, niewielki odsetek przerwał leczenie z powodu TEAEs (4,5%), a wszystkie przypadki przerwania leczenia wystąpiły w dwóch tygodniach od przyjęcia pierwszej dawki.

Oceniono również występowanie najczęstszych TEAEs prowadzących do przerwania leczenia w różnych schematach leczenia – w schemacie rozpoczęcia terapii od dawki 300 IR oraz w schemacie eskalacji dawki (100 IR w pierwszym dniu, 2 x 100 IR w drugim dniu i 300 IR w kolejnych). Ponieważ większość TEAEs występowało po przyjęciu pierwszej dawki (reakcje w miejscu podania), wpływ schematu rozpoczęcia terapii (eskalacja vs brak eskalacji dawki) przeanalizowano dla 3 pierwszych dni leczenia. Stosowanie schematu bez eskalacji dawki wiązało się z większym odsetkiem raportowanych TEAEs, w porównaniu do pacjentów leczonych schematem z eskalacją dawki: 41,4% vs 23,2% w pierwszym dniu, 16,5% vs 7,1% w drugim dniu, 6,4% vs 3,2% w trzecim dniu. Na podstawie danych z wszystkich badań dla Oralair®, można stwierdzić, że występowanie TEAEs było częstsze w schemacie bez eskalacji dawki niż w schemacie z eskalacją dawki, tj. w grupie Oralair® 79,9% vs 62,6% i w grupie PLC 70,5% vs 48,7%. Wszystkie typy najczęściej występujących TEAEs (tzn. związanych z miejscem podania) miały wyższą częstość występowania w schemacie bez eskalacji dawki.

W całej populacji, w której przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa (n = 2512), astma jako TEAE występowała z podobną częstością u pacjentów przyjmujących Oralair® co u pacjentów przyjmujących PLC (3,6%, n = 55 vs 4,7%, n = 47).

13.6.1.1. Bezpieczeństwo w subpopulacjach

Profil bezpieczeństwa Oralair® w subpopulacjach przedstawiono w tabelach poniżej [Tabela 82, Tabela 83].

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Tabela 82. Częstość występowania TEAEs w populacji poddanej ocenie bezpieczeństwa (n = 2512) zależnie od wieku

n (%)	Ogólnie (wszyscy pacjenci, wszystkie dawki) (n = 2512)		Dorośli (n = 1878)		Dzieci i młodzież (n = 312)	
	Oralair® (n = 1514)	PLC (n = 998)	Oralair® (n = 1038)	PLC (n = 840)	Oralair® (n = 154)	PLC (n = 158)
≥ I TEAE	1164 (76,9)	697 (69,8)	805 (77,6)	558 (66,4)	130 (84,4)	125 (79,1)
≥ I TEAE związane z leczeniem	880 (58,1)	200 (20,0)	606 (58,4)	158 (18,8)	82 (53,2)	31 (19,6)
AE prowadzące do zgonu	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≥ I ciężkie TEAE	22 (1,5)	11 (1,1)	13 (1,3)	5 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,3)
≥ I ciężkie TEAE związane z leczeniem	3 (0,2)	0 (0)	3 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TEAE prowadzące do przedwczesnego przerwania badania	77 (5,1)	12 (1,2)	49 (4,7)	9 (1,1)	7 (4,5)	2 (1,3)

Tabela 83. Częstość występowania TEAEs w populacji poddanej ocenie bezpieczeństwa (n = 2512) zależnie od rodzaju alergii (mono- vs poliwalentna) oraz obecności astmy

n (%)	Pacjenci z alergią monowalentną		Pacjenci z alergią poliwalentną		Pacjenci z umiarkowaną astmą		Pacjenci bez astmy	
	Oralair® (n = 587)	PLC (n = 364)	Oralair® (n = 927)	PLC (n = 633)	Oralair® (n = 242)	PLC (n = 183)	Oralair® (n = 1270)	PLC (n = 815)
≥ I TEAE	453 (77,2)	247 (67,9)	711 (76,7)	449 (70,9)	197 (81,4)	147 (80,3)	965 (76,0)	550 (67,5)
≥ I TEAE związane z leczeniem	348 (59,3)	76 (20,9)	532 (57,4)	124 (19,6)	114 (59,5)	39 (21,3)	734 (57,8)	161 (19,8)
AE prowadzące do zgonu	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≥ I ciężkie TEAE	9 (1,5)	7 (1,9)	13 (1,4)	4 (0,6)	4 (1,7)	5 (2,7)	28 (2,2)	13 (1,6)
≥ I ciężkie TEAE związane z leczeniem	2 (0,3)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0,2)	0 (0)
TEAE prowadzące do przedwczesnego przerwania badania	31 (5,3)	8 (2,2)	46 (5,0)	4 (0,6)	14 (5,8)	2 (1,1)	63 (5,0)	10 (1,2)

Częstość występowania, rodzaj oraz stopień ciężkości zdarzeń niepożądanych zareportowanych w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych Oralair® były podobne w grupie dorosłych i dzieci. Do najczęściej występujących TEAEs w obu podgrupach należały reakcje w miejscu podania, w tym świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła, obrzęk ust, które występowały z podobną częstością u dorosłych i dzieci.

Częstość występowania, rodzaj oraz stopień ciężkości zdarzeń niepożądanych zareportowanych w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych Oralair® były podobne w grupie pacjentów z alergią monowalentną i poliwalentną. Do najczęściej występujących TEAEs w obu podgrupach należały reakcje w miejscu podania, w tym świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła, obrzęk ust, które występowały z podobną częstością u pacjentów z alergią monowalentną i poliwalentną.

Częstość występowania, rodzaj oraz stopień ciężkości zdarzeń niepożądanych zareportowanych w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych Oralair® były podobne w grupie pacjentów ze sporadyczną umiarkowaną astmą (n = 425), i bez astmy (n = 2085). Najczęściej występującymi TEAEs u pacjentów z umiarkowaną astmą, niezależnie

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej od rodzaju leczenia były reakcje w miejscu podania (świąd jamy ustnej, języka, oka, ucha, obrzęk ust, podrażnienie gardła). Żadne z ciężkich TEAEs związanych z leczeniem nie wystąpiło u pacjentów z umiarkowaną astmą.

13.6.2. Zdarzenia niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu Oralair® do obrotu

Monitorowanie bezpieczeństwa po wprowadzaniu produktu Oralair® do obrotu oraz nadzór nad bezpieczeństwem prowadzony jest w celu identyfikacji nowych potencjalnych zdarzeń niepożądanych stosowania Oralair® w rzeczywistej praktyce klinicznej. Metody zbierania danych porejestacyjnych obejmują post-marketingowe badania bezpieczeństwa oraz zgłoszenia spontaniczne.

13.6.2.1. Badania post-marketingowe

Przeprowadzono dwa wieloośrodkowe prospektywne badania obserwacyjne w celu oceny bezpieczeństwa i tolerancji Oralair®, poprzez systematyczne zbieranie danych dotyczących zdarzeń niepożądanych w populacji poddanej terapii, niezależnie od ich związku z Oralair®. Post-marketingowe badania PASS zostały przeprowadzone w Niemczech i obejmowały grupę 808 dorosłych oraz 920 dzieci i młodzieży. W sumie, dane dotyczące bezpieczeństwa zostały systematycznie zebrane od 1728 pacjentów w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-life*). Szczegółowe dane z badań PASS przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 84].

Tabela 84. Charakterystyka pacjentów w badaniach PASS

n (%)	PASS przeprowadzone w 2008: dorośli, dzieci, młodzież	PASS przeprowadzone w 2008: dzieci, młodzież
N	808 dorosłych, 91 dzieci i nastolatków	829 dzieci i nastolatków
Chorzy z alergią poliwalentną, %	71	81
Chorzy z astmą, %	23	36
Czas trwania leczenia, dni	191,2	190,2
Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (adherence), %	95	98
Pacjenci z ADRs, n (%)	320 (35,6)	218 (27,4)

Niepożądane działania leku (ADRs) doprowadziły do przerwania leczenia przez 9,5% pacjentów (n = 85) w roku 2008 i 9,0% pacjentów (n = 72) w roku 2009. Powodem przerwania leczenia były przede wszystkim reakcje związane z miejscem podania (głównie obrzęk ust i podrażnienie gardła). Obecność współwystępującej umiarkowanej astmy nie wydawała się zwiększać ryzyka zdarzeń niepożądanych, ani częstości ich występowania ani ich stopnia ciężkości. Dziewięć ciężkich ADR w trakcie trwania badań PASS miało prawdopodobnie związek z Oralair® – 4 wystąpiły u dorosłych i 5 u dzieci. U dorosłych jeden pacjent doznał poważnej reakcji w miejscu podania związanej z bólem klatki piersiowej i nerek w trzecim dniu leczenia Oralair®, która ustąpiła samoistnie. Drugi pacjent miał świąd jamy ustnej w pierwszym dniu leczenia Oralair®, który ustąpił samoistnie. U pacjenta tego wystąpiły również bóle brzucha i biegunka po kolejnych 15 dniach leczenia, związane z zaostrzeniem wcześniej istniejącej choroby Crohna. Jeden przypadek podrażnienia oczu wystąpił w szóstym miesiącu terapii Oralair®, ustąpił on po leczeniu kortykosteroidami. Ostatni z przypadków dotyczył 54 letniej pacjentki, która została hospitalizowana w szóstym miesiącu od rozpoczęcia terapii Oralair® z powodu złamania kręgów lędźwiowych spowodowanego wcześniej niewykrytym stadium III szpiczaka. Uznano za mało prawdopodobne, aby zdarzenie to miało chronologiczny związek przyczynowy z leczeniem. U dzieci, trzy przypadki zostały uznane za miejscowe reakcje alergiczne, których pierwsze symptomy wystąpiły po kilku minutach od podania Oralair®. Jeden pacjent doznał świądu gardła z dusznością w drugim dniu leczenia Oralair®, co zostało wyleczone za pomocą

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej iniekcji kortykosteroidów i wziewnego salbutamolu. Nie odnotowano żadnego obrzęku gardłowo-krtaniowego, a lokalne reakcje ustąpiły szybko. W dwóch przypadkach objawy obejmowały reakcje skórne po 3 i 5 miesiącach leczenia, u pacjentów ze współistniejącymi czynnikami przyczyniającymi się do zwiększonego ryzyka tego typu działań niepożądanych (wcześniej istniejące atopowe zapalenie skóry u jednego z pacjentów i neurodermit u drugiego) – wymagało to leczenia miejscowego. Profil bezpieczeństwa Oralair® oceniony w oparciu o wyniki badania PASS był podobny u dorosłych oraz dzieci i młodzieży. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa Oralair® w badaniu PASS były spójne z danymi z badań klinicznych pod względem typu, częstości występowania oraz stopnia ciężkości występujących zdarzeń niepożądanych. W badaniu PASS nie stwierdzono: żadnych SAEs związanych z astmą lub objawami astmy, żadnych przypadków hospitalizacji związanych z leczeniem Oralair®, żadnego użycia epinefryny, żadnego przypadku anafilaksji oraz żadnych ciężkich reakcji gardłowo-krtaniowych.

13.6.2.2. Zgłoszenia spontaniczne

Od momentu wejścia produktu Oralair® do obrotu w roku 2008, aż do sierpnia 2014 roku szacuje się, że leczeniu produktem Oralair® było poddanych 170 785 pacjentów, w tym 55 056 pacjentów poniżej 18 roku życia (to jest ok. jedna trzecia wszystkich pacjentów). Zaraportowano w sumie 999 niepożądanych działań leku (ADRs), z czego 144 (14,4%) uznano za ciężkie. Nie zaraportowano żadnych przypadków zgonu ani długoterminowych następstw obserwowanych zdarzeń niepożądanych. Skumulowana częstość występowania AEs (w oparciu o zgłoszenia spontaniczne) dla leczenia Oralair® zgodnie z wytycznymi CIOMS (ang. Council for International Organizations of Medical Sciences) klasyfikowana jest jako „niezbyt częsta” (<1%) do „rzadka” (<0,1%). Częstość występowania AEs jest wyższa u pacjentów poniżej 18 roku życia (0,72 na 100 pacjentów), niż u dorosłych (0,45 na 100 pacjentów). Podobny trend jest obserwowany dla SAEs (0,11 vs 0,04 na 100 pacjentów). Jednym z czynników przyczyniających się do wyższego odsetka raportowanych zdarzeń niepożądanych u dzieci może być dokładniejszy monitoring ze strony rodziców lub opiekunów w populacji dzieci. Odsetki te nie zamieniają się od momentu rejestracji, i żadne sygnały dotyczące bezpieczeństwa nie zostały odnotowane przez 6 lat monitoringu porejestacyjnego.

Najczęściej raportowanym ADRs były reakcje w miejscu podania, przede wszystkim obrzęk ust i języka oraz podrażnienie gardła. Typ raportowanych ADRs był podobny w grupie dorosłych i dzieci, odzwierciedlając poznany profil bezpieczeństwa Oralair®. W rzadkich przypadkach pacjenci doświadczali poważnych miejscowych reakcji alergicznych rozprzestrzeniających się do gardła, z odczuciem ciała obcego i ucisku w gardle. Są to objawy obrzęku krtani i gardła, które potencjalnie mogą prowadzić do trudności z przełykaniem lub oddychaniem. W celu identyfikacji takich przypadków zastosowano następującą metodologię: dobór odpowiednich terminów medycznych, stopień ciężkości ADRs, powiązane objawy oddechowe oraz zdefiniowano zastosowane leczenie (jako epinefrynę, pozajelitowe leki antyhistaminowe i/lub kortykosteroidy i/lub β -2-agoniści). Przez 6 lat od momentu wprowadzenia Oralair® do obrotu, zaraportowano 19 przypadków poważnych reakcji gardłowo-krtaniowych u pacjentów stosujących Oralair®, które zostały zaraportowane podmiotowi odpowiedzialnemu. Odpowiada to częstości zgłoszeń na poziomie 0,011 na 100 pacjentów. Częstość występowania poważnych zaburzeń gardłowo-krtaniowych była podobna w populacji dorosłych i dzieci, zaraportowano odpowiednio 7 (0,013 na 100 pacjentów) i 12 (0,010 na 100 pacjentów) przypadków. W ponad połowie przypadków ($n = 10/19$), objawy wystąpiły po przyjęciu pierwszej dawki Oralair®, i dla większości pacjentów ($n = 7/10$) miało to miejsce w czasie pierwszych 30 minut. 2 z 19 pacjentów otrzymało iniekcję adrenaliny oraz 2 pacjentów otrzymało terapię tlenową. Wszyscy pacjenci (u których zaraportowano wynik leczenia; $n = 18/19$), powrócili całkowicie do zdrowia, 13 z nich w czasie krótszym niż 24 godziny. Zaburzenia gardłowo-krtaniowe są dobrze rozpoznany ryzykiem stosowania SLIT, mogą być łatwo zidentyfikowane przez pacjenta pozwalając mu na szybką reakcję i szukanie pomocy medycznej [41].

Przez 6 lat stosowania produktu leczniczego Oralair® zaraportowano spontanicznie 12 przypadków poważnych reakcji anafilaktycznych uznanych przez lekarza jako prawdopodobnie związane z leczeniem., co przekłada się na częstość na poziomie 0,007 na 100 pacjentów w obu grupach wiekowych – dorosłych ($n = 8$) i dzieci ($n = 4$). W ponad połowie przypadków ($n = 8/12$), zdarzenie miało miejsce w ciągu 30 minut po przyjęciu pierwszej dawki Oralair®. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia w ciągu mniej niż 48 godzin. U 4 pacjentów, wystąpienie reakcji anafilaktycznej nastąpiło od tygodnia do kilku miesięcy po przyjęciu pierwszej dawki. W dwóch przypadkach (czas wystąpienia 30 dni oraz 5 miesięcy), podejrzewano inną etiologię tego zdarzenia. U dwóch pacjentów

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej pediatrycznych, w wieku 9 i 11 lat zastosowano epinefrynę, po rozpoznaniu pierwszy objawów charakterystycznych dla anafilaksji związanej z podaniem leku Oralair®. Obaj pacjenci powrócili do zdrowia bez powikłań (jeden w ciągu kilku minut, drugi w ciągu 24 godzin). Podczas całego okresu monitorowania bezpieczeństwa Oralair® nie zareportowano żadnego przypadku wstrząsu anafilaktycznego.

Badania post-marketingowe potwierdzają poznane w badaniach klinicznych bezpieczeństwo stosowania Oralair®, większość zgłoszeń spontanicznych dotyczyło reakcji miejscowych, w szczególności obrzęku ust i podrażnienia gardła. Nie odnotowano żadnych zgonów ani długoterminowych konsekwencji zdrowotnych.

Zareportowano dwa przypadki eozynofilowego zapalenia przełyku w populacji dorosłych. Oba przypadki nie doprowadziły do hospitalizacji pacjentów lub leczenia na oddziale ratunkowym, jak również nie stwierdzono związku przyczynowego ze stosowaniem Oralair®. Nie stwierdzono żadnego przypadku eozynofilowego zapalenia przełyku w populacji dzieci.

13.7. Ocena bezpieczeństwa w oparciu o badania obserwacyjne dla Oralair®

13.7.1. Wyniki wyszukiwania

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno w opublikowane w formie pełnego tekstu badanie obserwacyjne **PASS - Eberle 2014** [36], w którym oceniano bezpieczeństwo produktu leczniczego Oralair® u dzieci i młodzieży z sezonowym alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw. Badanie rozpoczęto na przełomie 2009 oraz 2010 rozpoczynając od włączenia pacjentów, następnie z początkiem 2010 roku rozpoczęto immunoterapię, którą kontynuowano przez cały okres trwania sezonu pylenia traw. Oceny bezpieczeństwa dokonano w czasie trwania immunoterapii. Końcowa wizytę zaplanowana była na jesień 2010 roku. Autorzy badania podali, iż w ramach prowadzonego badania oceniano również skuteczność leczenia, jednakże w ramach niniejszej publikacji przedstawiono jedynie dane dotyczące skuteczności.

Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianego badania *Eberle 2014* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 85. Charakterystyka badania włączonego do analizy – *Eberle 2014*

Metodyka	Opis
Podtyp wg klasyfikacji AOTM	IVC
Rodzaj badania	Badanie obserwacyjne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, (N= 207) Niemcy

13.7.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Eberle 2015* przedstawiono poniżej.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżyty nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Tabela 86. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania – Eberle 2014

Kryteria selekcji pacjentów do badania	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku od 5-7 roku życia z objawowym sezonowym alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw lub zbóż, Pozytywny wynik testu skórniego lub/i obecność IgE w odpowiedzi na alergeny pyłków traw lub zbóż Potwierdzona przez lekarza prowadzącego diagnoza alergicznego nieżyty nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołana przez alergeny pyłków traw (z lub bez łagodną do umiarkowanej postacią astmy)
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Inne przeciwwskazania do AIT; Nadwrażliwości na składniki AIT; Poważne zaburzenia funkcji układu immunologicznego lub obecność chorób autoimmunologicznych; Jednoczesna terapia β blokerami; Choroby nowotworowe; Niestabilna postać astmy ($FEV_1 < 70\%$ wartości predykcyjnej); Stany zapalne w obrębie jamy ustanej z towarzyszącymi poważnymi objawami (owrzodzenia, grzybica jamy ustnej lub liszaj płaski)

Charakterystyka wyjściowa pacjentów przedstawiona w poniższej tabeli obejmuje dane dla 829 pacjentów włączonych do badania Eberle 2015.

Tabela 87. Charakterystyka wyjściowa pacjentów – Eberle 2014

Parametr	Dzieci (5-11 lat)	Młodzież (12-17 lat)	Łącznie
Liczebność populacji, N	457 (55,1)	372 (44,9)	829 (100)
Wiek w latach, średnia (SD)	8,4 (1,9)	14,0 (1,7)	10,9 (3,3)
Płeć, K/M (%)	34,8/ 65,2	41,7/58,3	37,9/62,1
Objawy, n (%)	453 (99,1)	372 (100)	825 (99,5)
ANN	386 (84,5)	320 (86,0)	706 (85,2)
Zapalenie spojówek	51 (11,2)	55 (14,8)	106 (12,8)
Astma	158 (34,6)	138 (37,1)	296 (35,7)
Atopowe zapalenie skóry	74 (16,2)	47 (12,6)	121 (14,6)
Wiek w momencie zdiagnozowania ANN, średnia (SD)	6,0 (2,3)	10,0 (3,2)	78 (3,4)
Inne alergie, n (%)	370 (81,0)	301 (80,9)	671 (80,9)
Stopień nasilenia symptomów wg ARIA, n (%)			
Brak symptomów	4 (0,9)	2 (0,5)	6 (0,7)
Łagodne	78 (17,1)	68 (18,3)	146 (17,6)
Umiarkowane do ciężkich	375 (82,1)	301 (81,1)	676 (81,6)
Rodzaj ANN, n (%)			
Brak symptomów	4 (0,9)	2 (0,5)	6 (0,7)
Okresowy	231 (50,5)	177 (47,7)	408 (49,3)
Przewlekły	222 (48,6)	192 (51,8)	414 (50,0)

13.7.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę ocenianej interwencji (Oralair®) zastosowanej w badaniu Eberle 2015.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Tabela 88. Charakterystyka interwencji – Eberle 2014

Badanie	Interwencja	Sposób podania	Czas trwania badania
Eberle 2015	Oralair® 300 IR skład produktu zgodny z CHPL	Jedna tabletką dziennie podawana podjęzykowo rano przed posiłkiem	Cztery miesiące przed rozpoczęciem sezonu pylenia do dnia zakończenia sezonu pylenia traw (6 m-cy)

Wszyscy pacjenci przyjmowali Oralair w dawce zgodnej z CHPL. Tabletki przyjmowano rano przed planowanym posiłkiem. Przez pierwsze trzy dni immunoterapii podano odpowiednio jedną tabletkę oznaczoną jako 100 IR, drugiego dnia dwie tabletki oznaczone jako 100IR oraz trzeciego dnia jedną tabletkę oznaczoną jako 300 IR (faza titracji dawki). Pierwsze podanie tabletki odbyło się pod nadzorem lekarza prowadzącego, pacjent pozostawał pod obserwacją przez 30 minut od momentu podania tabletki. Leczenie rozpoczynano na okres czterech miesięcy przed planowanym rozpoczęciem sezonu pylenia traw i kontynuowano do ostatniego dnia sezonu pylenia traw. Całkowity przewidywany okres leczenia wynosił 6 miesięcy.

Średnia liczba tabletek przepisanych wynosiła 186 (SD = 90). Średni czas przyjmowania immunoterapii wynosił 190 dni (SD = 89). Z obliczeń autorów wynika, iż *compliance* wynosił 92,9%. Istotne naruszenie zasad zaleceń terapeutycznych odnotowano u 6 pacjentów podczas fazy titracji dawki oraz ośmiu chorych podczas fazy podtrzymywania dawki.

13.7.4. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa

Łącznie do badania włączono 829 pacjentów, z czego w ocenie bezpieczeństwa wzięto pod uwagę dane dla 796 pacjentów. Ze względu na brak dokumentacji pozwalającej na ocenę bezpieczeństwa nie uwzględniono danych dla kolejnych 33 pacjentów. Łącznie odnotowano 867 przypadków działań niepożądanych (ADRs; *adverse drug reactions*). 218 (27,4%) pacjentów doświadczyło, co najmniej jednego przypadku ADR. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono podrażnienie gardła (19,1% wszystkich zdarzeń wg MedDRA), parestezje w obrębie jamy ustnej (8,2%), świąd ust (6,5%) oraz obrzęk ust (6,2%).

Niespełna 80% z wszystkich obserwowanych ADR miało charakter łagodny do umiarkowanego. Odnotowano trzy przypadki astmy.

W badaniu wystąpiły łącznie 121 przypadki poważnych ADR, które wystąpiły u 38 pacjentów. Do najczęściej raportowanych poważnych ADR zaliczono opuchliznę śluzówki jamy ustnej (n= 9 przypadków), podrażnienie gardzieli (n= 9 przypadków), opuchliznę warg (n= 7 zdarzeń) oraz obrzęk języka (n = 7).

Siedemdziesięciu sześciu pacjentów (9,2%) chorych przerwało swój udział w terapii z powodu zdarzeń niepożądanych. Zdecydowana większość z nich z powodu miejscowych zdarzeń niepożądanych (69,7%). Czterdziestu czterech chorych przerwało czasowo udział w badaniu ze względu na wystąpienie miejscowych zdarzeń niepożądanych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano u 6 pacjentów. Odnotowano następujące ciężkie AE: obrzęk Quinck-e oraz swędzenie rąk i uszu – jeden pacjent, podrażnienie gardła, duszność oraz uderzenia gorąca (2 chory), pogorszenie choroby atopowej skóry, zapalenie spojówek oraz świąd oczu (3 przypadek), pogorszenie choroby atopowej skóry, świąd oraz wysypka oraz (czwarty przypadek), obrzęk języka, obrzęk gardła duszności (piąty przypadek), zespół Samter'a (szósty pacjent).

Pięć z sześciu odnotowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych, uznano za związane z leczeniem. Jedynie wystąpienie zespołu Samter'a zostało uznane za niezwiązane z leczeniem. Czterech z sześciu pacjentów, którzy doświadczyli SAE wycofano z dalszego leczenia.

Jedynie 2z 596 zaraportowanych ADR nie ustąpiło przed zakończeniem badania.

Po podaniu pierwszej dawki/tabletki 94 (11,8%) pacjentów doświadczyło łącznie 207 ADR. Do najczęściej raportowanych ADR zaliczono podrażnienie gardła (n = 56, 27,0% wszystkich ADRs), parestezje w obrębie jamy ustnej (n = 22, 10,6% wszystkich ADR), świąd w obrębie jamy ustnej (n = 22, 10,6% wszystkich ADR). Wszystkie opisane działania niepożądane wystąpiły w czasie nie dłuższym niż 1 godzina od podania immunoterapii. Mediana

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej czasu do wystąpienia zdarzeń o ze strony układu żołądkowo-jelitowego wynosiła 3,5 minuty, podczas gdy zdarzeń ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – 5 minut.

W ocenie całościowej 84,7% chorych oceniło bezpieczeństwo stosowania produktu Oralair® 300 IR jako dobre lub bardzo dobre.

Tabela 89. Działania niepożądane (adverse drug reactions) w poszczególnych grupach wiekowych – Eberle 2014

Rodzaj ADRs	DZIECI		MŁODZIEŻ		ŁĄCZNIE		
	n (%)	Liczba zdarzeń	n (%)	Liczba zdarzeń	n (%)	Liczba zdarzeń	
N		437		359		796	
ADR	ogółem	130 (29,7)	340	88 (24,5)	256	218 (27,4)	596
Łagodne		56 (12,8)	144	38 (10,6)	89	94 (11,8)	232
Umiarkowane		48 (11,0)	115	35 (9,7)	119	83 (10,4)	234
Poważne		24 (5,5)	74	14 (3,9)	47	38 (4,8)	121
Brak danych		2	7	1	2	3	9
Związek z leczeniem							
Oczywisty		93 (21,3)	223	59 (16,4)	185	152 (19,1)	408
Możliwy		27 (6,2)	85	24 (6,7)	63	51 (6,4)	148
Prawdopodobny		10 (2,3)	32	5 (1,4)	8	15 (1,9)	40

ADR: zdarzenia niepożądane w stosunku, do których określono, co najmniej prawdopodobny związek z przyjmowanym leczeniem

Tabela 90. Poszczególne działania niepożądane (adverse drug reactions) występujące, u co najmniej 1% chorych – Eberle 2014

Rodzaj ADRs	DZIECI	MŁODZIEŻ
	n (%)	n (%)
Łącznie	130 (29,7)	88 (24,5)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	91 (20,8)	67 (18,7)
• Ustne parastezje	24 (5,5)	18 (5,0)
• Świąd jamy ustnej	21 (4,8)	13 (3,6)
• Obrzęk jamy ustnej	20 (4,6)	15 (4,2)
• Uczucie dyskomfortu w jamie ustnej	10 (2,3)	9 (2,5)
• Ból brzuszny	8 (1,8)	4 (1,1)
• Nudności	8 (1,8)	7 (1,9)
• Ból podczas przełykania	7 (1,6)	3 (0,8)
• Obrzęk języka	6 (1,4)	10 (2,8)
• Obrzęk warg	5 (1,1)	10 (2,8)
• Zapalenie żołądka i jelit	5 (1,1)	4 (1,1)
• Dysfagia	5 (1,1)	3 (0,8)
• Zaburzenia w obrębie jamy ustnej	3 (0,7)	4 (1,1)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	59 (13,5)	39 (10,9)
• Podrażnienie krtani	43 (9,8)	25 (7,0)
• Obrzęk gardzieli	11 (2,5)	4 (1,1)
• Dusznność	6 (1,4)	5 (1,4)
• Dysfonia	5 (1,1)	5 (1,4)
• Ucisk w gardle	4 (0,9)	7 (1,9)
• Kaszel	3 (0,7)	8 (2,2)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	15 (3,4)	3 (0,8)
• Świąd	4 (0,9)	2 (0,6)
• Wysypka	3 (0,7)	0 (0,0)

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Rodzaj ADRs	DZIECI	MŁODZIEŻ
	n (%)	n (%)
Zaburzenia ze strony oka	8 (1,8)	6 (1,7)
• Świąd oczu	6 (1,4)	3 (0,8)
Zaburzenia ze strony ucha	7 (1,6)	5 (1,4)
• Świąd uszu	6 (1,4)	5 (1,4)
Zaburzenia układu nerwowego	7 (1,6)	11 (3,1)
• Ból głowy	4 (0,9)	2 (0,6)
• Zawroty głowy	1 (0,2)	5 (1,4)
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	5 (1,1)	4 (1,1)
• „uczucie ciała obcego”	4 (0,9)	0 (0,0)
Zaburzenia układu immunologicznego	5 (1,1)	2 (0,6)
• Sezonowa alergia	2 (0,5)	1 (0,3)

14. PORÓWNANIE BEZPIECZEŃSTWA ORALAIR® VS SCIT NA PODSTAWIE DANYCH POST-MARKETINGOWYCH

Pomimo, iż wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w oparciu o dane z badań randomizowanych nie wykazały, aby leczenie Oralair® stanowiło bezpieczniejszą alternatywę dla stosowania podskórnej immunoterapii alergenowej (SCIT) istnieją dowody naukowe wskazujące, iż terapia SCIT związana jest z ryzykiem wystąpienia zgonów oraz reakcji zagrażających życiu. Dane o charakterze retrospektywnym wskazują, iż w latach 1945-2012 odnotowano łącznie co najmniej 83 przypadki zgonów [44, 45, 47, 48]., podczas gdy dane dotyczące szczepionki Oralair® wskazują na brak zdarzeń niepożądanych kończących się zgonem pacjenta. Należy wziąć pod uwagę, iż dostępne prace prezentujące dane dotyczące bezpieczeństwa dla SCIT mają charakter retrospektywny, dlatego też istnieje ryzyko niedoszacowania częstości występowania zgonów po zastosowaniu SCIT.

W latach 1945-2001 (w oparciu o 3 retrospektywne ankiety) zareportowano 76 potwierdzonych **reakcji zakończonych zgonem (FR)** związanych ze SCIT [44, 45, 47]. Oszacowana częstość wystąpienia zgonu wynosi 1 przypadek na 2,5 miliona iniekcji, czyli 3,4 zgonów na rok. Ankieta przeprowadzona w latach 1973-1984 wskazuje, iż częstość występowania zgonu wynosi jeden przypadek na 2,8 miliona iniekcji [44]. W latach 1985-1989 opisano 15 związanych z SCIT zgonów, szacując częstość występowania zgonów na 1 na 2,0 miliony iniekcji. W latach 1990-2001 udokumentowano 41 przypadków reakcji kończących się zgonem, co można przełożyć na 1 taki przypadek na 2,5 miliona iniekcji [46]. Po wprowadzeniu nowych rekomendacji dotyczących stosowania immunoterapii i programu monitoringu bezpieczeństwa SCIT w Stanach Zjednoczonych, pomiędzy 2008 a 2012 rokiem odnotowano 1 przypadek zgonu (w roku 2009) [49]. Jednocześnie w ramach tego samego badania retrospektywnie zareportowano wystąpienie w sumie 6 zgonów na przestrzeni lat 2001-2007, co oznaczało szacunkowo 1 przypadek zgonu na rok [47,48]. W Wielkiej Brytanii zareportowano 26 związanych ze SCIT zgonów w wyniku anafilaksji na przestrzeni 10 lat [47]. Częstość występowania zgonów związanych z immunoterapią (SCIT) pozostała na tym samym poziomie przez ostatnich 40 lat [46].

Reakcje zagrażające życiu (NFR) zdefiniowano jako hipotonię lub poważne upośledzenie oddychania – wymagające do użycia epinefryny. W okresie 1990-2001 zareportowano 68 potwierdzonych reakcji zagrażających życiu, co oznacza częstość na poziomie 1 przypadek na 1 milion iniekcji. Odsetek ten jest 2,5 razy większy niż odsetek potwierdzonych reakcji kończących się zgonem (1 na 2,54 miliona iniekcji). Odsetek niepotwierdzonych NFR wyniósł 5,4 zdarzeń na 1 milion iniekcji. Średni odsetek potwierdzonych NFR wyniósł 4,7 przypadków na rok, czyli 2,8 razy częściej niż częstość występowania reakcji kończących się zgonem (1,7 na rok) podczas tego samego okresu. Średni odsetek wszystkich (w tym niepotwierdzonych) NFR szacowany jest na 23 przypadki na rok, czyli 5,4 razy częściej niż potwierdzonych NFR [46].

W badaniu przeprowadzonym w latach 2008-2012 (po rekomendacji AAAAI-ACAAI i wprowadzaniu programu monitorowania bezpieczeństwa SCIT w Stanach Zjednoczonych) częstość występowania **reakcji systemowych związanych z podaniem SCIT** wynosiła 0,1% (82% do 85% lekarzy biorących udział w ankiecie odnotowano wystąpienie reakcji systemowych u pacjentów po podaniu SCIT). Wynik ten był zgodny z częstością raportowaną w innych długoterminowych badaniach, gdzie raportowana częstość wynosiła 0,06% do 0,23% przypadków reakcji systemowych w przeliczeniu na jedną iniekcję [49]. Stopień ciężkości raportowanych reakcji systemowych był podobny w poszczególnych latach. Zareportowano 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 [49]. Poważne, potencjalnie zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne (stopień 3) związane ze SCIT były nieczęste i stanowiły ok. 3 do 4% wszystkich reakcji systemowych związanych z podaniem SCIT [49]. Tylko w czwartym roku badania odnotowano reakcje systemowe stopnia 4 – 35 przypadków, czyli 0,01 przypadków na 10 000 iniekcji. Częstość występowania bardzo poważnych reakcji systemowych, stopnia 4 była podobna do poprzednio zareportowanych częstości występowania reakcji zagrażających życiu (NFR) – 1 przypadek na 1 milion iniekcji [49].

Większość **reakcji systemowych** występujących po podaniu SCIT to reakcje wczesne, występujące w trakcie pierwszych 30 minut [49]. 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% [47]. Czas wystąpienia poszczególnych reakcji systemowych zareportowano dla drugiego

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej roku czteroletniego (2008-2012) badania amerykańskiego [48]. Zareportowano 1816 (86%) wczesnych reakcji systemowych i 289 (14%) późnych reakcji systemowych. 15% (226/1519) Reakcji o charakterze łagodnym (stopień 1, pokrzywka, objawy ze strony górnych dróg oddechowych), 10% (57/538) o charakterze umiarkowanym (stopień 2, objawy astmatyczne, z redukcją czynności płuc lub bez pokrzywki, objawów ze strony górnych dróg oddechowych, lub objawów brzusznych) i 12,5% (9/72) o charakterze poważnym (zagrożających życiu) były reakcjami późnymi. Wśród reakcji wczesnych, epinefrynę zastosowano w 71% przypadkach reakcji stopnia 1, 93% w przypadku reakcji umiarkowanych (93%) i w 94% przypadkach reakcji stopnia 3 (poważnych, zagrożających życiu)[48].

Do zidentyfikowanych czynników, które mają wpływ na występowanie reakcji kończących się zgonem zaliczono: współistnienie niekontrolowanej postaci astmy, błędy w dawkowaniu i podawaniu iniekcji, opóźnienie w podaniu lub brak podania epinefryny, wcześniejsze związane ze SCIT reakcje systemowe, niewystarczający czas monitoringu po podaniu iniekcji, podanie iniekcji w nieoptymalnych warunkach (np. w domu) [47].

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

Tabela 91. Porównanie bezpieczeństwa Oralair® vs SCIT

Rodzaj	Rodzaj immunoterapii alergenowej	
	Oralair®	SCIT
Reakcje niepożądane kończące się zgonem (FR)	Brak [41,42]	Lata 1983 -1993: 30 przypadków [44] Lata 1990-2001: 17 przypadków [46] Lata 2000-2007: 6 przypadków [47,48] Lata 2008-2012: 1 przypadek [49]
Reakcje niepożądane zagrażające życiu (NFR)	Brak [41,42]	Lata 1990-2001: 1 przypadek na 1 mln iniekcji [46] Lata: 2008-2012: 1 przypadek na 1 mln iniekcji [49]

Podsumowując, porównując wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Oralair® i podskórnej immunoterapii alergenowej (SCIT), można uznać, iż ryzyko reakcji niepożądanych kończących się zgonem jest znamienne wyższe w grupie SCIT. Podobnie ryzyko reakcji zagrażających życiu takich jak hipotonia lub poważne upośledzenie oddychania– wymagające do użycia epinefryny jest wyższe w przypadku podania SCIT. Warto przypomnieć, iż wysoki profil bezpieczeństwa podjęzykowej immunoterapii alergenowej (SLIT) w porównaniu ze SCIT można tłumaczyć brakiem adsorpcji alergenów z błony śluzowej jamy ustnej oraz sekwestracją połączanego alergenu w obrębie przewodu pokarmowego oraz przenikaniem do krążenia systemowego tylko peptydów, produktów ich degradacji.

Powyższe dane stanowią podstawę do uznania, iż Oralair® cechuje się istotnie lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z podskórną immunoterapią alergenową. Oznacza to, że różniący się drogą podania Oralair® posiada dodatkową korzyść zdrowotną w stosunku do obecnie refundowanej immunoterapii podawanej podskórnie, co stanowi jeden z podstawowych argumentów za utworzeniem odrębnej grupy limitowej dla Oralair®. Spełniony jest bowiem warunek mówiący o utworzeniu odrębnej grupy limitowej (zgodnie z art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy refundacyjnej) "w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny".

15. WNIOSKI

Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje, że leczenie produktem leczniczym Oralair® w porównaniu z leczeniem objawowym (PLC) związane jest z istotnie niższym nasileniem objawów w czasie sezonu pylenia traw wśród chorych z alergicznym nieżytem nosa z/bez zapalenie spojówek wywołanym przez pyłki traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby. Obserwowana względna różnica między grupami wynosi powyżej 20%, tak więc zgodnie z rekomendacjami WAO jest to różnica istotna klinicznie. Mniejsze nasilenie objawów w grupie immunoterapii alergenowej znajduje również swoje przełożenie w zmniejszeniu całkowitego użycia leków stosowanych doraźnie w łagodzeniu objawów związanych z chorobą. Efekt immunoterapii Oralair® utrzymuje się pomimo zakończenia leczenia na co pokazują wyniki pracy *Didier 2014* w czteroletnim okresie obserwacji. Istotne zmniejszenie objawów choroby wpływa na jakość życia pacjentów która jest również istotnie lepsza w grupie Oralair® w porównaniu z placebo.

Przeprowadzone porównanie pośrednie, którego celem było określenie skuteczności produktu leczniczego Oralair® vs refundowanych w Polsce produktów leczniczych służących immunoterapii podawanych podskórną (rSCIT) wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic zarówno w skuteczności jak również w bezpieczeństwie leczenia. Jednakże, ze względu na niski stopień zaraportowania danych odnoszących się do bezpieczeństwa w badaniach dla komparatora, przeprowadzenie pełnej oceny porównawczej bezpieczeństwa Oralair® vs rSCIT nie jest możliwe.

Warto zaznaczyć, iż dostępne badania DBRCT dla produktu leczniczego Oralair® to poprawnie zaprojektowane próby kliniczne, których autorzy dołożyli wszelkich starań aby spełnić wymogi stawiane przez Światową Agencję ds. Alergii (WAO) dotyczące projektowania badań w celu oceny immunoterapii alergenowej. Odpowiednia wielkość próby pozwalająca na uzyskanie różnic istotnych statystycznie optymalny czas stosowania immunoterapii alergenowej, który wynosi co najmniej 3 lata to tylko przykłady wymagań stawianych przez WAO dotyczących prawidłowego projektowania badań. Badania kliniczne dla komparatora cechuje dużo gorsza jakość, w większości są to prace przeprowadzone na małej próbie pacjentów, opublikowane przed 2000 rokiem, w czasie gdy nie było zaleceń dotyczących prowadzenia badań oceniających efekty immunoterapii. Główne punkty końcowe oceniane w niniejszych pracach koncentrują się na ocenie odpowiedzi na poziomie komórkowym (stężenia IgE, IgI etc.), a nie na twardych, istotnych klinicznie (istotnych z perspektywy pacjenta) efektach terapii.

Profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji został gruntownie oceniony, zarówno w oparciu o dane z badań dla wnioskowanej populacji, jak również z poszerzeniem o dane postmarketingowe oraz dane z badań klinicznych, które nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu. Wyniki analizy danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania Oralair® potwierdzają, iż jest on produktem leczniczym charakteryzującym się wzorowym profilem bezpieczeństwa. Ponad 6 letni okres ekspozycji na produkt leczniczy Oralair® wskazuje na brak przypadków zgonów oraz wstrząsów anafilaktycznych, podczas gdy w historii SCIT raportowano przypadki zgonów jak również ciężkich reakcji anafilaktycznych po iniekcji.

16. OGRANICZENIA

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

Ograniczenia ogólne

Brak badań *head to head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produkt leczniczego Oralair® 100 & 300 IR, 300 IR z wybranymi komparatorami (rSCIT), a co za tym idzie konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego w celu oceny efektów leczenia Oralair® w porównaniu ze rSCIT.

Brak dostępu do sześciu pozycji literatury, uniemożliwiający pełną ocenę prac pod kątem kryteriów włączenia do przeglądu.

➤ Przegląd badań dla produktu leczniczego Oralair® 300 IR vs PLC

- Brak opublikowanych wyników dotyczących skuteczności leczenia po I. oraz II roku terapii w trzyletnim badaniu *Didier 2011*;
- Nieznaczące różnice w sposobie oszacowania (kalkulacji) punktów końcowych dotyczących skuteczności w badaniach *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012*;

➤ Przegląd badań dla rSCIT vs PLC

- Brak badań spełniających kryteria włączenia opisane w metodyce niniejszej analizy, oceniających efektywności kliniczną rSCIT vs PLC u dzieci;
- Niższa niż w przypadku badań dla Oralair®, jakość badań przedstawiających efekty kliniczne leczenia rSCIT vs PLC w populacji dorosłych, na którą składają się następujące elementy:
 - Niewielka liczebność prób;
 - Krótszy niż w przypadku Oralair® czas trwania badań;
 - Rozbieżności w definicjach i sposobie raportowania uzyskanych efektów (w porównaniu z badaniami dla Oralair® oraz wewnątrz badań dla rSCIT);
 - Zbyt mało dokładny sposób prezentacji otrzymanych efektów (brak miar rozrzutu, dane przedstawione jedynie graficznie, wartości wyrażone jako mediana), utrudniające agregację danych i ich wykorzystanie w ramach planowanego porównania pośredniego;
 - Opisowy charakter uzyskanych wyników niepozwalający na przeprowadzenie własnych obliczeń celem weryfikacji wyników przedstawionych przez autorów;
 - Rozbieżności w obserwowanych efektach między badaniami dla rSCIT;
 - Skąpe dane dotyczące bezpieczeństwa terapii.

➤ Porównanie pośrednie Oralair® 300 IR vs rSCIT

- Przeprowadzone porównanie pośrednie oparte zostało na wynikach randomizowanych prób klinicznych przeprowadzonych w schemacie podwójnego zaślepienia o dość zróżnicowanej wiarygodności/ jakości. Badania oceniające efektywność kliniczną Oralair® vs PLC to poprawnie przeprowadzone, duże liczebnie próby kliniczne, zaprojektowane zgodnie z rekomendacjami WAO odnoszącymi się do standardów projektowania prób klinicznych oceniających efekty stosowania immunoterapii alergenowej. Zarówno czas trwania terapii jak również dobór punktów końcowych w badaniach dla Oralair® jest zgodny z tego typu zaleceniami. W przypadku badań dla rSCIT część prac przeprowadzona jest na niewielkiej liczebnie próbie pacjentów, a okres leczenia w większości z nich wynosi jedynie rok (minimalny rekomendowany przez WAO okres stosowania AIT wynosi 3 lata). Sposób raportowania i stopień szczegółowości wyników tych badań w wielu przypadkach nie pozwala na przeprowadzenie jakichkolwiek analiz statystycznych (w tym agregacji wyników), a także uwzględnienia tych danych do planowanego porównania pośredniego. Istniejące rozbieżności można częściowo tłumaczyć różnicą w czasie przeprowadzenia włączonych prób klinicznych. Badania dla Oralair® opublikowane zostały w latach 2007-2013, podczas gdy większość badań dla rSCIT (historia SCIT sięga ponad 100 lat) opublikowano w latach 1991-2014.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

- Ze względu na istotne rozbieżności w definiowaniu punktów końcowych dotyczących skuteczności pomiędzy badaniami włączonymi do przeglądu dla Oralair® a próbami klinicznymi przedstawionymi w przeglądzie dla rSCIT jako metody służącej do agregacji danych w przypadku danych ciągłych jak również w ramach prowadzonego porównania pośredniego do oceny efektów leczenia użyto standaryzowanej różnicy średnich.
- Ze względu na brak badań oceniających efektywność kliniczną rSCIT vs PLC u dzieci przyjęto założenie, iż efektywność kliniczna rSCIT obserwowana w badaniach dla dorosłych będzie podobna również w populacji dzieci i młodzieży. Założenie to umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego Oralair® 300 IR vs rSCIT w populacji pediatrycznej;
- Mała liczba badań, których wyniki można wykorzystać do porównania pośredniego;
- Brak możliwości porównania bezpieczeństwa Oralair® vs rSCIT, ze względu na niski stopień zaraportowania danych odnoszących się do bezpieczeństwa w badaniach dla komparatora.

17. DYSKUSJA

17.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju interwencji ocenianej/alternatywnej jak również poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych.

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov).

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono, zatem pod kątem analizowanej populacji docelowej (pacjenci z alergicznym nieżytem nosa) oraz grupy immunoterapii, do której kwalifikuje się interwencja oceniana/komparator (immunoterapia alergenową). Pozwoliło to na identyfikację wszystkich badań, zarówno dla interwencji ocenianej tj. produktu leczniczego Oralair® jak również wybranych w drodze analizy problemu decyzyjnego komparatorów. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących efekty kliniczne Oralair vs rSCIT zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego przez wspólną grupę – placebo. W tym celu na etapie selekcji do analizy głównej włączano wszystkie randomizowane próby kliniczne z podwójnym zaślepieniem, które oceniały Oralair vs PLC jak również wybrane rSCIT (tj. Allergovit®, Catalet T®, Phostal®, Purethal®, Pollinex Rye® oraz Novo-Helisen depot®) z placebo w omawianej populacji.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (zgodnie z wytycznymi HTA [Wytyczne HTA (Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.]). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano:

- przegląd systematyczny *Dranitsaris 2014* [50] oceniający efektywność kliniczną Oralair® vs SCIT w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw;

Zidentyfikowano łącznie cztery badania typu DBRCT bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną Oralair® 300 IR z placebo trzy z nich oceniały efektywność kliniczną Oralair® 300 IR z placebo w populacji dorosłych:

- *Didier 2007* [17], *Harak 2009* [24], *Didier 2009* [18], *Mailing 2010* [25];
- *Didier 2011* [19], *Didier 2013* [20];
- *Cox 2012* [21].

podczas gdy jedno badanie oceniało efektywność kliniczną Oralair® z placebo w populacji dzieci:

- *Wahn 2009* [22], *Halken 2010* [23].

Po stronie badań dla komparatora zidentyfikowano łącznie osiem badań typu DBRCT bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną komparatorów (Allergovit®, Catalet T®, Novo-Helisen depot®, Phostal®, Pollinex Rye®, Purethal®) z placebo w populacji dorosłych:

- *Brewczynski 1999* [26] – (Purethal®);

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

- Hauser 1997 [30], Carrigan 2005 [27], Ciebada 2011 [28], Kepil 2014 [31] –(Allergovit®);
- Leynadier 2001 [32] – (Phostal®);
- Różniecka 1995 [33, 34] – (Pollinex Rye®);
- Hauser 1995 [29] – (Novo-Helisen® depot).

W ramach dodatkowej oceny efektywności praktycznej Oralair® przedstawiono wyniki badania ORS [35], a w rozdziale dotyczącym poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa: dane z ChPL Oralair® [36], streszczenie PSUR [42], wyniki przeglądu podsumowującego bezpieczeństwo stosowania Oralair® (Didier 2015) [41] oraz wyniki badania PASS [43].

Przeprowadzono również wyszukiwanie na stronach: Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, w celu identyfikacji działań niepożądanych, gdzie odnaleziono kilka alertów dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego Oralair®, które przedstawiono w stosownym rozdziale.

Na stronie www.clinicaltrials.gov nie zidentyfikowano zakończonych oraz posiadających wyniki badań klinicznych, które nadawałyby się do włączenia w ramach niniejszego raportu.

17.2. Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi HTA analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [35]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [42].

Interwencje ocenianą stanowi produkt leczniczy Oralair® będący przedstawicielem grupy podjęzykowej immunoterapii alergenowej (SLIT). Obecnie w Polsce w ramach immunoterapii alergenowej u chorych z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw finansowane są szczepionki podawane podskórnie (SCIT). Zgodnie z aktualnym rozporządzeniem MZ [5] finansowane są następujące produkty lecznicze: Allergovit®, Catalet T®, Novo-Helisen depot®, Phostal®, Purethal® oraz Pollinex Rye®. Uznano zatem iż w świetle wymagań stawianych komparatorom jedynym słusznym komparatorem będą refundowane produkty lecznicze stosowane w immunoterapii alergenowej w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki. Wybór komparatora jest zgodny z stanowiskiem prezentowanym przez Radę Konsultacyjną nr 26/2011 z dnia 29 marca 2011 [5], gdzie Wnioskodawca nie wykazał, że skuteczność immunoterapii z zastosowaniem produktów leczniczych Oralair 100 IR & 300 IR, 300 IR dorównuje skuteczności aktualnie finansowanych produktów, stosowanych w podskórnej immunoterapii alergenowej.

17.3. Wiarygodność zewnętrzna

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

Zgodnie z rozważaną w ramach niniejszej analizy populacją docelową w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które dotyczyły zarówno dzieci i młodzieży jak również dorosłych z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Populacja chorych uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych (badanie RCT) jest zbliżona do populacji docelowej. Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do badań RCT były jasno sprecyzowane. Również w większości przypadków kryteria włączenia, jak i (rzadziej) wykluczenia z poszczególnych badań były precyzyjne.

W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych randomizowanych badaniach klinicznych można wnioskować, iż populacje wyjściowe w nich analizowane są zbliżone pod względem większości cech demograficznych i klinicznych.

We wszystkich badaniach DBRCT uwzględniono pacjentów z objawowym alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw potwierdzonymi wynikami testów skórnych w kierunku alergenów pyłków traw. W części badań dodatkowym kryterium potwierdzającym chorobę były pozytywne wyniki testów na obecność charakterystycznych przeciwciał. Warto również zwrócić uwagę, na fakt, że w badaniach RCT nie wykluczono pacjentów z innymi chorobami o podłożu alergicznym (astma, etc.)

Zatem można przyjąć, że populacja oceniana w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania Oralair® w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

W analizowanych pierwotnych badaniach klinicznych podawano Oralair® w dawce zgodnej z zarejestrowaną. Czas trwania leczenia pokrywał się z zaleceniami dotyczącymi czasu trwania leczenia wskazanymi przez WAO dla immunoterapii alergenowej. Compliance w badaniach dla Oralair® było wysokie i sięgało 80%, co wynika z łatwości w stosowaniu produktu leczniczego.

Zatem, reprezentatywność interwencji można uznać za wysoką.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do docelowej populacji.

17.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną Oralair® 300 IR vs rSCIT w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanych przez pyłki traw. W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head-to-head* porównujących ocenianą interwencję z wybranymi w drodze analizy problemu decyzyjnego komparatorami. Zdecydowano, zatem o próbie porównania pośredniego przez wspólną referencję – tj. przez placebo.

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

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wszystkie włączone do analizy głównej badania kliniczne po stronie Oralair® to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wielośrodkowe prospektywne próby kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie podwójnie ślepej próby (II A). W każdym z badań zastosowana w celu losowego przydziału pacjentów do grup randomizacja została przeprowadzona prawidłowo, podobnie jak prawidłowy był sposób wybrany w celu zaślepienia pacjentów przynależnych do poszczególnych grup.

Włączone po stronie komparatora prace pod względem wiarygodności stanowią podobnie jak prace dla Oralair® prospektywne próby kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie podwójnie zaślepionym. Jednakże badania te pomimo z pozoru wiarygodnej metodyki badania cechują się niższą niż w przypadku badań dla Oralair® jakością. Głównym źródłem ograniczeń jest niewielka liczebność grup w badaniach dla rSCIT, różnorodny sposób definiowania ocenianych efektów, a przede wszystkim istotna rozbieżność w sposobie raportowania wyników badań. Co również ważne pomiędzy badaniami oceniającymi efektywność kliniczną rSCIT vs PLC istniały rozbieżności w uzyskiwanych efektach, prawdopodobnie mogące wynikać z niewystarczającej liczebności grup w badaniach. We wszystkich badaniach z wyjątkiem pracy *Leynadier 2001* nie przedstawiono opisu techniki randomizacji, dlatego trudno uznać, czy była ona poprawna. Podobnie jedynie w badaniach *Carrigan 2005*, *Hauser*

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej 1995 oraz Leynadier 2001 autorzy przedstawili opis metody zaślepienia, a autorzy niniejszej pracy, uznali, iż jest on poprawny. Biorąc pod uwagę, iż w wielkości badań wielkość populacji włączonej nie przekraczała 35 chorych, skala utraty w badaniach sięgała w wielu przypadkach 20%.

Analiza heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego wskazuje na istnienie niewielkiej heterogeniczności pomiędzy badaniami dla Oralair® a badaniami dla rSCIT. Dopatrzone są przede wszystkim istotnych różnic w zakresie liczebności prób w badaniach włączonych do porównania pośredniego na niekorzyść badań dla SCIT. Istnieją również różnice w definiowaniu oraz sposobie raportowania uzyskanych w badaniach efektach klinicznych, co wpłynęło na końcową liczbę badań/danych uwzględnionych w ramach porównania pośredniego.

17.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny - *Dranitsaris 2014* [50]. Celem nadrzędnym przeglądu było porównanie efektywności klinicznej immunoterapii alergenowej stosowanej podjęzykowo produktu leczniczego Oralair® z innym przedstawicielem SLIT – *Grazax®* oraz z immunoterapią stosowaną podskórną (SCIT) wśród pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw. W niniejszym przeglądzie w ramach analizy w podgrupach przedstawiono wyniki dla produktu leczniczego Oralair® oraz *Grazax®*.

Ze względu na brak badań typu *head to head* autorzy pracy *Dranitsaris 2014* podobnie jak autorzy niniejszego przeglądu przeprowadzili porównanie, gdzie grupą referencyjną było placebo.

Autorzy pracy *Dranitsaris 2014* do przeglądu badań dla Oralair® włączyli łącznie 5 badań typu DBRTC: *Didier 2007*, *Masges 2007*, *Harak 2009*, *Halken 2010* (do badania *Wahn 2009*) oraz *Didier 2011*.

Autorzy niniejszego przeglądu włączyli trzy z pięciu badań włączonych przez autorów opisanego przeglądu. Nie włączono badania *Masges 2007*, ze względu na fakt, iż pacjenci w badaniu w ramach leczenia inicjującego przyjmowali krople *Staloral®*, leczenie Oralair® 300 IR prowadzono dopiero na etapie leczenia podtrzymującego oraz próby klinicznej *Harak 2009*, która prowadzona była w „sztucznych warunkach” ekspozycji na alergeny pyłków traw, co zapewne nie odzwierciedla naturalnych (zmiennych) warunków obserwowanych w naturze i może przekładać się na uzyskane efekty terapeutyczne.

Dobór badań do przeglądu dla komparatora (SCIT) w pracy *Dranitsaris 2014* jest szerszy niż ten zdefiniowany w niniejszej analizie, ze względu, iż w tej ostatniej zastosowano ograniczenie wynikające z przepisów formalno-prawnych stawianym analizom HTA limitując badania oceniające efekty kliniczne jedynie refundowanych w Polsce produktów leczniczych z grupy SCIT.

W pracy *Dranitsaris 2014* oceniano jedynie dwa punkty końcowe: nasilenie objawów w czasie sezonu pylenia oraz przerwanie leczenia z powodu wystąpienia AE. W niniejszym przeglądzie planowano ocenić wszystkie istotne z perspektywy pacjenta punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach.

Wyniki porównania pośredniego (z użyciem metody meta-regresji) wskazują, iż leczenie produktem Oralair® w dawce 300 IR w porównaniu z SCIT związane jest z mniejszym nasileniem objawów choroby w czasie sezonu pylenia traw. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie utraty pacjentów z badania z powodu AE pomiędzy obiema grupami.

Wyniki wyszukiwania przeprowadzonego w przeglądzie *Dranitsaris 2014* potwierdziły kompletność wyszukiwania własnego dla produktu leczniczego Oralair® – nie odnaleziono innych badań spełniających kryteria włączenia do analizy własnej, które nie zostałyby zidentyfikowane w wyszukiwaniu własnym. Ponadto w analizie własnej uwzględniono wyniki badania *Cax 2012* oraz dodatkowe wyniki badania *Didier 2013* dla czwartego roku trwania badania oraz wyniki badań obserwacyjnych i post-marketingowych. Wnioski autorów cytowanej pracy nie są zbieżne z wynikami przeprowadzonego porównania pośredniego otrzymanymi w pracy własnej i wynikają z różnego doboru badań typu DBRCT po stronie komparatora (SCIT). (dla przypomnienia autorzy cytowanej pracy do przeglądu SCIT włączyli tylko jedno badanie, które spełniało kryteria włączenia do przeglądu własnego autorów - *Carrigan 2005*).

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżyty nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Podsumowując, nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych porównujących w sposób pośredni efektywność kliniczną Oralair® vs rSCIT. Opisany powyżej przegląd tylko częściowo pokrywa się zdefiniowanym w ramach APD PICO dla analizy klinicznej. Wyniki a zarazem wnioski z pracy *Dranitsaris 2014* odbiegają od tych przedstawionych w niniejszym dokumencie a rozbieżność należy tłumaczyć odmiennym zestawem danych (badań DBRCT) włączonych do porównania pośredniego po stronie komparatora (SCIT).

18. ZAŁĄCZNIKI

18.1. Opis kwerend

18.1.1. Strategia wyszukiwania badań

Tabela 92. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla immunoterapii alergenowej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	[REDACTED]	[REDACTED]
2.	[REDACTED]	[REDACTED]
3.	[REDACTED]	[REDACTED]
4.	[REDACTED]	[REDACTED]
5.	[REDACTED]	[REDACTED]
6.	[REDACTED]	[REDACTED]
7.	[REDACTED]	[REDACTED]
8.	[REDACTED]	[REDACTED]
9.	[REDACTED]	[REDACTED]
10.	[REDACTED]	1
11.	[REDACTED]	[REDACTED]
12.	[REDACTED]	[REDACTED]
13.	[REDACTED]	[REDACTED]
14.	[REDACTED]	[REDACTED]
15.	[REDACTED]	[REDACTED]
16.	[REDACTED]	[REDACTED]
17.	[REDACTED]	[REDACTED]
18.	[REDACTED]	[REDACTED]
19.	[REDACTED]	[REDACTED]
20.	[REDACTED]	[REDACTED]
21.	[REDACTED]	[REDACTED]
22.	[REDACTED]	[REDACTED]

Orlair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
24.	[REDACTED]	■
25.	[REDACTED]	■
26.	[REDACTED]	■
27.	[REDACTED]	■
28.	[REDACTED]	■
29.	[REDACTED]	■
30.	[REDACTED]	■
31.	[REDACTED]	■
32.	[REDACTED]	■
33.	[REDACTED]	■
34.	[REDACTED]	■
35.	[REDACTED]	■
36.	[REDACTED]	■
37.	[REDACTED]	■
38.	[REDACTED]	■
39.	[REDACTED]	■
40.	[REDACTED]	■
41.	[REDACTED]	■
42.	[REDACTED]	■
44.	[REDACTED]	■
45.	[REDACTED]	■
46.	[REDACTED]	■
47.	[REDACTED]	■
48.	[REDACTED]	■

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
49.	[REDACTED]	■
50.	[REDACTED]	■
51.	[REDACTED]	■
52.	[REDACTED]	■
53.	[REDACTED]	■
54.	[REDACTED]	■
55.	[REDACTED]	■
56.	[REDACTED]	■
57.	[REDACTED]	■
58.	[REDACTED]	■
59.	[REDACTED]	■
60.	[REDACTED]	■
61.	[REDACTED]	■

Data ostatniego wyszukiwania: 11.05.2015r.

Tabela 93. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla immunoterapii alergenowej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	[REDACTED]	■
2.	[REDACTED]	■
3.	[REDACTED]	■
4.	[REDACTED]	■
5.	[REDACTED]	■
6.	[REDACTED]	■
7.	[REDACTED]	■
8.	[REDACTED]	■
9.	[REDACTED]	■
10.	[REDACTED]	■

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
11.	[REDACTED]	■
12.	[REDACTED]	■
13.	[REDACTED]	■
14.	[REDACTED]	■
15.	[REDACTED]	■
16.	[REDACTED]	■
17.	[REDACTED]	■
18.	[REDACTED]	■
19.	[REDACTED]	■
20.	[REDACTED]	■
21.	[REDACTED]	■
22.	[REDACTED]	■
23.	[REDACTED]	■
24.	[REDACTED]	■
25.	[REDACTED]	■
26.	[REDACTED]	■
27.	[REDACTED]	■
28.	[REDACTED]	■
29.	[REDACTED]	■
30.	[REDACTED]	■
31.	[REDACTED]	■
32.	[REDACTED]	■
33.	[REDACTED]	■
34.	[REDACTED]	■
35.	[REDACTED]	■

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
5.	[REDACTED]	1
6.	[REDACTED]	[REDACTED]
7.	[REDACTED]	[REDACTED]
8.	[REDACTED]	1
9.	[REDACTED]	[REDACTED]
10.	[REDACTED]	[REDACTED]
11.	[REDACTED]	[REDACTED]
12.	[REDACTED]	1
13.	[REDACTED]	[REDACTED]
14.	[REDACTED]	[REDACTED]
15.	[REDACTED]	[REDACTED]
16.	[REDACTED]	[REDACTED]
17.	[REDACTED]	[REDACTED]
18.	[REDACTED]	[REDACTED]
19.	[REDACTED]	[REDACTED]
20.	[REDACTED]	[REDACTED]
21.	[REDACTED]	[REDACTED]
22.	[REDACTED]	1
23.	[REDACTED]	[REDACTED]
24.	[REDACTED]	[REDACTED]
25.	[REDACTED]	[REDACTED]
26.	[REDACTED]	[REDACTED]
27.	[REDACTED]	[REDACTED]
28.	[REDACTED]	[REDACTED]
29.	[REDACTED]	1

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
30.	[REDACTED]	[REDACTED]
31.	[REDACTED]	[REDACTED]
32.	[REDACTED]	[REDACTED]
33.	[REDACTED]	[REDACTED]
34.	[REDACTED]	[REDACTED]
35.	[REDACTED]	[REDACTED]
36.	[REDACTED]	[REDACTED]
37.	[REDACTED]	[REDACTED]
38.	[REDACTED]	[REDACTED]
39.	[REDACTED]	[REDACTED]
40.	[REDACTED]	[REDACTED]
41.	[REDACTED]	[REDACTED]
42.	[REDACTED]	[REDACTED]
43.	[REDACTED]	[REDACTED]
44.	[REDACTED]	[REDACTED]
45.	[REDACTED]	[REDACTED]
46.	[REDACTED]	[REDACTED]
47.	[REDACTED]	[REDACTED]
48.	[REDACTED]	[REDACTED]
49.	[REDACTED]	[REDACTED]
50.	[REDACTED]	[REDACTED]
51.	[REDACTED]	[REDACTED]
52.	[REDACTED]	[REDACTED]
53.	[REDACTED]	[REDACTED]
54.	[REDACTED]	[REDACTED]

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
55.	[REDACTED]	■
56.	[REDACTED]	■
57.	[REDACTED]	■
58.	[REDACTED]	■
59.	[REDACTED]	■

Data ostatniego wyszukiwania: 11.05.2015r.

Tabela 95. Strategia wyszukiwania w bazie CRD dla immunoterapii alergenowej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
■	[REDACTED]	■

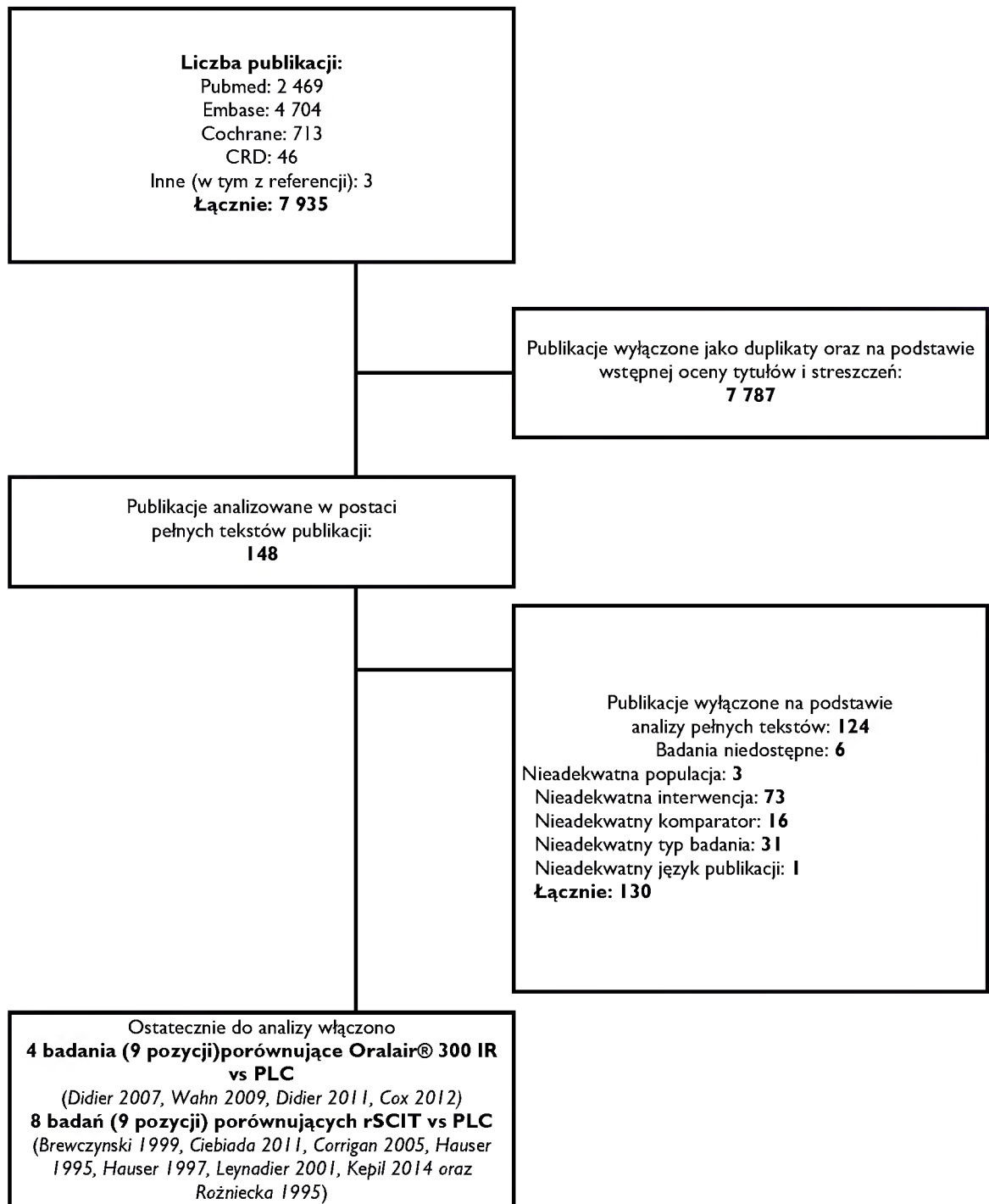
Data ostatniego wyszukiwania: 11.05.2015r.

Tabela 96. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov* dla immunoterapii alergenowej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
■	[REDACTED]	■

18.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 13. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla immunoterapii alergenowej (QUOROM)



18.3. Ocena wiarygodności badań wg Jadad

Poniżej zestawiono oceny poszczególnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Tabela 97. Ocena wiarygodności badania Wahn 2009

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	5

Tabela 98. Ocena wiarygodności badań Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012

Pytanie	Liczba punktów		
	Didier 2007	Didier 2011	Cox 2012
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1	1	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1	1	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1	1	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1	1	1
MAX	5	5	5

Tabela 99. Ocena wiarygodności badania Brewczynski 1999, Ciebada 2011, Carrigan 2005, Hauser 1995

Pytanie	Brewczynski 1999	Ciebada 2011	Carrigan 2005	Hauser 1995
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1	1	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0	0	0	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	1	1	1	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0	0	1	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1	1	1	0
MAX	3	2	4	3

Tabela 100. Ocena wiarygodności badania Hauser 1997, Leynadier 2001, Kepil 2014, Raźniecka 1995

Pytanie	Hauser 1997	Leynadier 2001	Kepil 2014	Raźniecka 1995
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1	1	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0	1	0	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	1	1	1	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1	1	0	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1	1	1	0
MAX	4	5	3	3

18.4. Formularze ekstrakcji danych

18.4.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

18.4.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

18.4.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa)..... Analityk (inicjały)..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

18.4.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji		Oceniana interwencja		Komparator		Istotność statystyczna różnicy (p)
	N	n	N	n	N	n	

I 8.4.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

I 8.4.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istożność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

18.5. Skale

18.5.1. Skale oceny jakości badań

Tabela 101. Opis skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
MAX	5

18.6. Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego

Zidentyfikowano łącznie cztery badania typu DBRCT bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną Oralair® 300 IR z placebo trzy z nich oceniały efektywność kliniczną Oralair® 300 IR z placebo w populacji dorosłych:

- *Didier 2007* [17], *Horak 2009* [24], *Didier 2009* [18], *Mailing 2010* [25];
- *Didier 2011* [19], *Didier 2013* [20];
- *Cox 2012* [21].

podczas gdy jedno badanie oceniało efektywność kliniczną Oralair® z placebo w populacji dzieci

- *Wahn 2009* [22], *Halken 2010* [23].

Po stronie badań dla komparatora zidentyfikowano łącznie osiem badań typu DBRCT bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną komparatorów (Allergovit®, Catalet T®, Novo-Helisen depot®, Phostal®, Pollinex Rye®, Purethal®) z placebo w populacji dorosłych:

- *Brewczynski 1999* [26, 0] – (Purethal®);
- *Hauser 1997* [30], *Carrigan 2005* [27], *Ciebiada 2011* [28], *Kepil 2014* [31] – (Allergovit®);
- *Leynadier 2001* [32] – (Phostal®);
- *Raźniecka 1995* [33, 34] – (Pollinex Rye®);
- *Hauser 1995* [29] – (Novo-Helisen® depot).

Nie zidentyfikowano badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną wybranych komparatorów z placebo w populacji dzieci.

Analizując prace pod względem heterogeniczności metodologicznej wszystkie włączone do porównania **Oralair® 300 IR vs PLC** są wysoce wiarygodnymi źródłami danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (otrzymały 5 punktów na 5 możliwych – dobrze opisane i prawidłowo przeprowadzone randomizacja i zaślepienie, dostępna dokładna informacja o utracie pacjentów z badania). W każdej z prób podano informację dotyczącą techniki zastosowanej randomizacji. We wszystkich pracach lista kodów randomizacyjnych została wygenerowana komputerowo. We wszystkich pracach autorzy opisali proces zaślepienia, autorzy analizy uznali, iż jest on wystarczająco poprawny, aby uznać, iż faktycznie zarówno pacjenci jak i lekarze oceniający nie znali przynależności do grup. W żadnym z badań utrata pacjentów z badania nie przekroczyła 20%, jednakże jej skala nie była tak duża jak w przypadku mało liczebnych porównujących rSCIT vs PLC. W ocenie skuteczności klinicznej w badaniu *Didier 2007* podstawowym zbiorem danych była populacja ITT oraz PP (zachowana reguła ITT (*intention-to-treat*)). W badaniach *Didier 2011* oraz *Cox 2012* podstawowym zbiorem danych do oceny skuteczności była populacja FAS (ang. *full analysis set*), czyli wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej I dawkę badanego produktu leczniczego i mieli wynik dla choć jednego punktu końcowe (odpowiednio dla AdSS oraz CS).

Podczas gdy badania włączone do porównania **rSCIT vs PLC** charakteryzują się różną wiarygodnością. Połowa włączonych prac charakteryzuje się umiarkowaną wiarygodnością (*Brewczynski 1999*, *Hauser 1995*, *Kepil 2014* oraz *Raźniecka 1995*) Próby kliniczne tj. *Carrigan 2005*, *Hauser 1997* oraz *Leynadier 2001* po 4-5/5 pkt co oznacza iż cechują się wysoką wiarygodnością. Informacje dotyczące zastosowanej metody randomizacji w przeważającej większości włączonych prac nie były dostępne (jedynie w badaniu *Leynadier 2001* autorzy podali informację dotyczącą rodzaju zastosowanej randomizacji – blokowa). W opinii autorów analizy autorzy badań *Carrigan 2005*, *Hauser 1995*, *Hauser 1997*, *Leynadier 2001*, *Raźniecka 1995* dołożyli wszelkich starań, aby aktywna interwencja była nie do odróżnienia od placebo (placebo w badaniach nie zawierały aktywnej substancji, ale poza tym miały identyczną zawartość, wygląd oraz objętość a także podawane były w takich samych odstępach czasowych co interwencja oceniana). W większości eksperymentów podano informacje na temat utraty pacjentów z badania/leczenia. Skala utraty pacjentów z badania była różnicowana ze względu na niewielką liczebność prób we włączonych badaniach. W żadnym z badań utrata pacjentów z badania nie przekroczyła 20%. W ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa podstawowym zbiorem danych była populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy nie zostali utraceni z badania. Autorzy pracy *Carrigan 2005* podali, iż populację dla której oceniane będą efekty leczenia stanowi populacja FAS (ang. *full set analysis*), jednakże nie podano jej definicji.

Wielkość prób w badaniach bezpośrednio porównujących **Oralair® 300 IR vs PLC** była odpowiednio duża, aby wykazać różnice pomiędzy ocenianymi/porównywanymi interwencjami. W badaniach *Didier 2007*, *Wahn 2009* oraz *Didier 2011* włączono co najmniej 100 pacjentów w każdym ramieniu, podczas gdy w badaniu *Cox 2012* liczebność w grupie przekraczała 200 chorych.

W zdecydowanej większości prac bezpośrednio porównujących **rSCIT vs PLC** liczba pacjentów włączonych do badania ogółem nie przekraczała 40. Jedynie autorzy próby klinicznej *Carrigan 2005* włączyli do badania 154 chorych.

Proces wyłączenia pacjentów do wszystkich włączonych do porównania pośredniego prób klinicznych przebiegał według podobnych kryteriów. Do wszystkich badań włączano osoby obu płci z alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłki traw, potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego w kierunku alergenów pyłków traw. Kryteria włączenia w większości prac obejmowały również możliwość włączenia pacjentów z ustabilizowaną postacią astmy. Kryteria wykluczenia w większości badań obejmowały występowanie ciężkiej postaci astmy, wcześniejsze zastosowanie immunoterapii alergenowej oraz występowanie przeciwwskazań do immunoterapii.

Czas trwania randomizowanej fazy w badaniach porównujących **Oralair® 300 IR vs PLC** wynosił jeden rok (sezon pylenia traw) (badanie *Didier 2007*, *Wahn 2009*, *Cox 2012*), a w jednej pracy - cztery lata (*Didier 2011*), przy czym w czwartym roku trwania badania nie podawano już właściwego leczenia (faza obserwacji). W badaniach dla rSCIT vs PLC większość badań zaplanowana została na jeden sezon pylenia, z wyjątkiem pracy *Carrigan 2005* oraz *Ciebiada 2014* gdzie założono, iż pacjenci poddani zostaną leczeniu przez dwa kolejne sezony pylenia traw.

W ramach porównania pośredniego porównywano uzyskane efekty zdrowotne (skuteczność) dla tych samych okresów leczenia (np. rok I vs rok II), podczas gdy dla bezpieczeństwa bez względu na czas leczenia.

Wybór punktów końcowych dotyczących oceny immunoterapii alergenowej jest podobny, jednakże z racji, iż badania dla rSCIT są badaniami przeprowadzonymi w latach 90-tych ubiegłego wieku, podczas gdy próby kliniczne dla Oralair® 300 IR opublikowano w latach 2007-2013 istnieją rozbieżności w zakresie definicji punktów końcowych włączonych w pracach porównujących Oralair® 300 IR vs PLC oraz rSCIT v PLC. Ponadto badania różnią się szczegółowością raportowanych danych. W próbach klinicznych dla Oralair® przedstawione dane są na tyle dokładne, iż pozwalają na samodzielną weryfikację wyników analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac, podczas gdy w części prób klinicznych dla rSCIT dane przedstawiono mniej szczegółowo lub zupełnie odmiennie (np. w postaci mediany) co uniemożliwia ich wykorzystanie w ramach planowej agregacji wyników dla porównania rSCIT vs PLC jak również w ramach porównania pośredniego.

W badaniach dla komparatora stopień zaraportowania danych odnoszących się do bezpieczeństwa rSCIT był niewielki, co uniemożliwiło pełną ocenę porównawczą bezpieczeństwa Oralair® vs rSCIT.

Ze względu na różnice w definiowaniu określonych punktów końcowych dotyczących skuteczności pomiędzy badaniami dla Oralair® a rSCIT w celu porównania pośredniego użyto rekomendowanej w tym przypadku metody statystycznej pozwalającej na sprowadzenie wyników poszczególnych badań do wspólnej skali, w której różnice pomiędzy badanymi grupami wyrażone były w stosunku do połączonego odchylenia standardowego danego pomiaru zaobserwowanego w tym badaniu (standaryzowana różnica średnich (*standardowe meta-an dyferencje* – SMD)).

Nie zidentyfikowano istotnej heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej pomiędzy badaniami dla Oralair® 300 IR oraz oceniającymi komparator wobec czego autorzy niniejszego raportu przeprowadzili analizę pośrednią metodą Buchera, oceniając zbieżne punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii dla porównania Oralair® 300 IR vs rSCIT poprzez wspólny komparator – placebo.

Tabela 102. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania
<ul style="list-style-type: none">• badanie z randomizacją = jakość wysoka• badanie obserwacyjne = jakość niska• jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych
<ul style="list-style-type: none">• poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania• ważna niezgodność wyników (-1)• umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych• nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1)• duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)
Czynniki zwiększające, jakość danych
<ul style="list-style-type: none">• silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo $<0,5$) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)• bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo $<0,2$) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)• wykazanie zależności efektu od dawki (+1)• wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

19. PIŚMIENNICTWO

1. Wytyczne HTA (Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.)
 2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
 3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
 4. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
- [REDACTED]
6. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
 7. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
 8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D i in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
 9. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0)
 10. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J., Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychol Methods*. 2006 Jun; 11(2):193-206.
 11. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-188.
 12. Devillier P, Chassany O, Vicaut E, De BO, Robin B, Dreyfus JF, et al. The minimally important difference in the Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score in grass-pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2014 Dec;69(12):1689-95.
 13. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007;62:317-24.
 14. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. CHMP/EWP/18504/ 2006. London: European Medicines Agency, 2008.
 15. Grouin JM, Vicaut E, Jean-Alphonse S, Demoly P, Wahn U, Didier A, et al. The average Adjusted Symptom Score, a new primary efficacy end-point for specific allergen immunotherapy trials. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1282-8.
 16. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:683-91

19.1. Badania włączone

Oralair® vs PLC

17. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, Montagut A, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Dec;120(6):1338-45.
18. Didier A, Melac M, Montagut A, Lheritier-Barrand M, Tabar A, Worm M. Agreement of efficacy assessments for five-grass pollen sublingual tablet immunotherapy. *Allergy* 2009 Jan;64(1):166-71.
19. Didier A, Worm M, Horak F, Sussman G, Beaumont O, Gall M, et al. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *Journal of allergy and clinical immunology* 2011;128:559-66.
20. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Sussman G, Melac M, et al. Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2013 May;43(5):568-77.
21. Cox LS, Casale TB, Nayak AS, Bernstein DI, Creticos PS, Ambroisine L, et al. Clinical efficacy of 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in a US study: the importance of allergen-specific serum IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2012 Dec;130(6):1327-34.
22. Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, Beaumont O, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:160-6.
23. Halken S, Agertoft L, Seidenberg J, Bauer CP, Payot F, Martin-Muñoz MF, et al. Five-grass pollen 300IR SLIT tablets: efficacy and safety in children and adolescents. *Pediatric allergy and immunology* 2010;21:970-6.
24. Horak F, Jaeger S, Worm M, Melac M, Didier A. Implementation of pre-seasonal sublingual immunotherapy with a five-grass pollen tablet during optimal dosage assessment. *Clin Exp Allergy* 2009 Mar;39(3):394-400.
25. Malling HJ, Montagut A, Melac M, Patriarca G, Panzner P, Seberova E, et al. Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with different clinical profiles of allergic rhinoconjunctivitis. *Clinical and Experimental Allergy* 2009;39:387-93.

rSCIT vs PLC

26. Brewczynski P, Kroon A: Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Immuntherapie mit modifizierten Gräserpollenallergenen. *Allergologie* 1999, 22:411-420.
27. Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy* 2005 Jun;60(6):801-7.
Do Corrigan 2005: Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database SystRev.* 2007 Jan 24;(1):CD001936. Review.
28. Ciebada M, Kasztalska K, Gorska-Ciebada M, Gorski P. ZAP70 expression in regulatory T cells in allergic rhinitis: effect of immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2013 Jul;43(7):752-61.
29. Hauser U, Bachert C, Frank E. Inhibitory effect on migration of inflammatory cells into the nasal mucosa by immunotherapy [Hemmung des einstroms von entzündungszellen in die nasenschleimhaut durch die allergen-spezifische immuntherapie]. *Allergo Journal* 1995;4:164-71.
30. Hauser U., Wagenmann M., Rudack C., et al. Specific Immunotherapy Suppresses IL-1 β and IL-8 Levels in Nasal Secretions: A Possible Explanation for the Inhibition of Inflammatory Cell Migration, *Oto-Rhino-Laryngologia Nova* 01/1997; 7(1):31-39.
31. Kepil OS, Sin BA, Guloglu D, Ikinciogullari A, Gencturk Z, Misirligil Z. Short-Term Preseasonal Immunotherapy: Is Early Clinical Efficacy Related to the Basophil Response? *International Archives of Allergy and Immunology* 2014 Aug 21;164(3):237-45.
32. Leynadier F, Banoun L, Dollois B, Terrier P, Epstein M, Guinépain MT, et al. Immunotherapy with a calcium phosphate-adsorbed five-grass-pollen extract in seasonal rhinoconjunctivitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2001 Jul;31(7):988-96.
33. Roźniecka M, Kowalski ML, Grzegorzczak J, Wojciechowska B, Sliwiska-Kowalska M, Roźniecki J. [Course of hay fever during the pollen season with respect to the effect of specific immunotherapy. II. Cytologic changes and chemotactic activity in nasal lavage]. *Pneumonol Alergol Pol* 1995;63(3-4):144-52.
34. Roźniecka M, Kowalski M, Grzegorzczak J, Wojciechowska B, Sliwiska-Kowalska M, Roźniecki J. [Characteristics of hay fever during pollen season with regard to the influence of specific immunotherapy. I. Clinical course and biochemical changes in nasal lavage]. *Pneumonol Alergol Pol* 1995;63(3-4):135-43.

Skuteczność praktyczna

35. Pastorello EA, Losappio L, Milani S, Manzotti G, Fanelli V, Pravettoni V, et al. 5-grass pollen tablets achieve disease control in patients with seasonal allergic rhinitis unresponsive to drugs: a real-life study. *J Asthma Allergy* 2013;6:127-33.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

36. Charakterystyka produktu leczniczego Oralair® (wyciąg z alergenów pyłków traw) (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 10.07.2014.)
37. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 27.04.2015 r.]
38. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 27.04.2015 r.]
39. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: : 27.04.2015 r.]
40. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm422927.htm> [data przeszukiwania bazy: : 27.04.2015 r.]
41. Didier A, Bons B. Safety and tolerability of 5-grass pollen tablet sublingual immunotherapy: pooled analysis and clinical review. *Expert Opin Drug Saf.* 2015 May;14(5):777-88.

43. Eberle P, Brueck H, Gall R, Hadler M, Sieber J, Karagiannis E. An observational, real-life safety study of a 5-grass pollen sublingual tablet in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2014 Dec;25(8):760-6.
44. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol.* 1987;79:660–677.
45. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985–1989. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92:6–15.
46. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117: 169–175.
47. Bernstein DI, Epstein T, Murphy-Berendts K, Liss GM. Surveillance of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy injections: year 1 outcomes of the ACAAI and AAAAI collaborative study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104:530–535.
48. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. Immediate and delayed-onset systemic reactions after subcutaneous immunotherapy injections: ACAAI/AAAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy: year 2. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:426-31.e1.
49. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. AAAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008-2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014 Mar-Apr;2(2):161-7

Przeglądy systematyczne dotyczące efektywności klinicznej Oralair® vs SCIT

50. Dranitsaris G, Ellis AK. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: an indirect analysis of efficacy, safety and cost. *J Eval Clin Pract.* 2014 Jun;20(3):225-38.

19.2. Badania wykluczone

51. Aasbjerg K, Backer V, Lund G, Holm J, Nielsen NC, Holse M, et al. Immunological comparison of allergen immunotherapy tablet treatment and subcutaneous immunotherapy against grass allergy. *Clin Exp Allergy* 2014 Mar;44(3):417-28. **(nieadekwatna interwencja - Alutard)**
52. Aberer W, Hawranek T, Reider N, Schuster C, Sturm G, Kranke B. Immunoglobulin E and G antibody profiles to grass pollen allergens during a short course of sublingual immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17(3):131-6. **(nieadekwatna interwencja- Grazax)**
53. Adamek GT, Szczeklik A, Woloszynski J. Multicenter controlled trial of desensitization treatment of pollen-induced hay fever and asthma with pollinex vaccine. *Polski tygodnik lekarski* 1979;34:1111-3. **(nieadekwatny typ badania – inne niż RCT)**
54. Agostinis F, Forti S, Di BF. Grass transcutaneous immunotherapy in children with seasonal rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2010 Mar;65(3):410-1. **(nieadekwatna interwencja)**

55. Ahmadiashar A, Maarefvand M, Taymourzade B, Mazloomzadeh S, Torabi Z. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with rye grass pollen allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled study. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2012 Jun;11(2):175-81. **(nieadekwatna interwencja- Staloral)**
56. Baron-Bodo V, Horiot S, Lautrette A, Chabre H, Drucbert AS, Danze PM, et al. Heterogeneity of antibody responses among clinical responders during grass pollen sublingual immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2013 Dec;43(12):1362-73. **(nieadekwatna interwencja – sztuczne warunki badania)**
57. Bousquet J, Hejjaoui A, Skassa-Brociek W, Guerin B, Maasch HJ, Dhivert H, et al. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. I. Rush immunotherapy with allergoids and standardized orchard grass-pollen extract. *J Allergy Clin Immunol* 1987 Oct;80(4):591-8. **(nieadekwatna interwencja - brak informacji o nazwie produktu)**
58. Bousquet J, Frank E, Soussana M, Hejjaoui A, Maasch HJ, Michel FB. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with a high-molecular-weight, formalinized allergoid in grass pollen allergy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987;82(3-4):550-2. **(nieadekwatna interwencja - brak informacji o nazwie produktu)**
59. Bousquet J, Maasch H, Martinot B, Hejjaoui A, Wahl R, Michel FB. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. II. Comparison between parameters assessing the efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1988 Sep;82(3 Pt 1):439-46. **(nieadekwatna interwencja - brak informacji o nazwie produktu)**
60. Bousquet J, Maasch HJ, Hejjaoui A, Skassa-Brociek W, Wahl R, Dhivert H, et al. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids: III. Efficacy and safety of unfractionated and high-molecular-weight preparations in rhinoconjunctivitis and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1989;84(4 I):546-56. **(nieadekwatna interwencja - brak informacji o nazwie produktu)**
61. Bousquet J, Hejjaoui A, Soussana M, Michel FB. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. IV. Comparison of the safety and efficacy of two dosages of a high-molecular-weight allergoid. *Journal of allergy and clinical immunology* 1990;85:490-7. **(nieadekwatna interwencja - brak informacji o nazwie produktu)**
62. "Bousquet J, Becker WM, Hejjaoui A, Chanal I, Lebel B, Dhivert H, Michel FB. Differences in clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollens and to multiple-pollen species. II. Efficacy of a double-blind, placebo-controlled, specific immunotherapy with standardized extracts. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1991;88(1):43-53." **(nieadekwatna interwencja - brak informacji o nazwie produktu)**
63. Brehler R, Klimek L, Pfaar O, Hauswald B, Worm M, Bieber T. Safety of a rush immunotherapy build-up schedule with depigmented polymerized allergen extracts. *Allergy Asthma Proc* 2010 May;31(3):e31-e38. **(nieadekwatna interwencja - Depigoid)**
64. Bozek A, Kolodziejczyk K, Warkocka-Szolytysek B, Jarzab J. Grass pollen sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2014 Sep;28(5):423-7. **(nieadekwatna interwencja- Staloral)**
65. Casanovas M, Sastre J, Fernandez-Nieto M, Lluch M, Carnes J, Fernandez-Caldas E. Double-blind study of tolerability and antibody production of unmodified and chemically modified allergen vaccines of *Phleum pratense*. *Clin Exp Allergy* 2005 Oct;35(10):1377-83. **(nieadekwatna interwencja - brak informacji o nazwie produktu)**
66. Chyrek-Borowska S, Szymanski W, Rogalewska A, Michalska I. [An immunologic evaluation of Polish pollen extract Catalet "C" and Catalet "D" in patients with pollinosis]. *Pneumonol Alergol Pol* 1995;63 Suppl 2:19-24. **(nieadekwatna interwencja)**
67. Chyrek-Borowska S, Rogalewska A, Szymanski W, Zlotnik I, Michalska I. [Efficacy and tolerance of allergenic extracts Allergovit and Novo-Helisen depot in immunotherapy of allergic diseases]. *Pneumonol Alergol Pol* 1995;63 Suppl 2:32-41. **(nieadekwatna interwencja)**
68. Clavel R, Bousquet J, Andre C. Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial of a standardized five-grass-pollen extract in rhinitis. *Allergy* 1998 May;53(5):493-8. **(nieadekwatna interwencja)**
69. Cooper PJ, Darbyshire J, Nunn AJ, Warner JO. A controlled trial of oral hyposensitization in pollen asthma and rhinitis in children. *Clin Allergy* 1984 Nov;14(6):541-50. **(nieadekwatna interwencja)**

70. Di BD, Plaia A, Scafidi V, Leto-Barone MS, Di LG. Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Sep;126(3):558-66. . **(nieadekwatny typ badania – przegląd systematyczny dla immunoterapii)**
71. Di BD, Plaia A, Leto-Barone MS, La PS, Di LG. Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis-based comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2012 Nov;130(5):1097-107. **(nieadekwatny typ badania – przegląd systematyczny dla immunoterapii)**
72. Didier A, Wahn U, Horak F, Cox LS. Five-grass-pollen sublingual immunotherapy tablet for the treatment of grass-pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: 5 years of experience. *Expert Rev Clin Immunol* 2014 Oct;10(10):1309-24. **(nieadekwatny typ badania –przegląd niesystematyczny)**
73. Dolz I, Martinez-Cocera C, Bartolome JM, Cimarra M. A double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with grass-pollen extract Alutard SQ during a 3-year period with initial rush immunotherapy. *Allergy* 1996 Jul;51(7):489-500. **(nieadekwatna interwencja – Alutard)**
74. Drachenberg KJ, Wheeler AW, Stuebner P, Horak F. A well-tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four preseasonal injections. *Allergy* 2001;56(6):498-505. **(nieadekwatna interwencja– Pollinex Quatro)**
75. DuBuske LM, Frew AJ, Horak F, Keith PK, Corrigan CJ, Aberer W, et al. Ultrashort-specific immunotherapy successfully treats seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy Asthma Proc* 2011 May;32(3):239-47. **(nieadekwatna interwencja – Pollinex Quatro)**
76. Durham SR, Varney V, Gaga M, Frew AJ, Jacobson M, Kay AB. Immunotherapy and allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 1991 Jan;21 Suppl 1:206-10. . **(nieadekwatna interwencja– Alutard)**
77. Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*. 1999;341(7):468-475. **(nieadekwatny typ badania – inne niż RCT)**
78. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002 Apr;57(4):306-12. **(nieadekwatny typ badania – inne niż RCT)**
79. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006 Feb;61(2):198-201. **(nieadekwatny typ badania – inne niż RCT)**
80. Fell P, Brostoff J. A single dose desensitization for summer hay fever. Results of a double blind study-1988. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38(1):77-9. **(nieadekwatna interwencja - brak informacji o nazwie produktu)**
81. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Journal of allergy and clinical immunology* 2006;117:319-25. **(nieadekwatna interwencja– Alutard)**
82. Francis JN, James LK, Paraskevopoulos G, Wong C, Calderon MA, Durham SR, et al. Grass pollen immunotherapy: IL-10 induction and suppression of late responses precedes IgG4 inhibitory antibody activity. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1120–5. **(nieadekwatna interwencja – Alutard)**
83. "Frostad AB, Grimmer O, Sandvik L, Moxnes A, Aas K. Clinical effects of hyposensitization using a purified allergen preparation from Timothy pollen as compared to crude aqueous extracts from Timothy pollen and a four-grass pollen mixture respectively. *Clin Allergy*. 1983;13(4):337-357." . **(nieadekwatna interwencja - brak informacji o nazwie produktu)**
84. Grammer LC, Shaughnessy MA, Suszko IM. A double-blind histamine placebo-controlled trial of polymerized whole grass for immunotherapy of grass allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1983;72(5 1):448-53. . **(nieadekwatna interwencja - brak informacji o nazwie produktu)**
85. Hill DJ, Hosking CS, Shelton MJ, Turner MW. Failure of hyposensitisation in treatment of children with grass-pollen asthma. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284(6312):306-9. . **(nieadekwatna interwencja - brak informacji o nazwie produktu)**

86. Hofman T, Kolasinska B. [Results of immunotherapy with Allergovit preparation of the Allergopharma Company in patients with hypersensitivity to pollen]. *Pol Merkur Lekarski* 1996 Jul;1(1):41-2. . **(nieadekwatna interwencja - brak informacji o nazwie produktu)**
87. Hofman T, Buczyłko K, Brewczynski P, Kolasinska B. The efficacy of the immunotherapy patients with pollinosis by Allergovit and Catalet. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 1997;65(1-2):65-70. **(nieadekwatny komparator – brak PLC)**
88. Hong J, Bielory L. Oralair(R): sublingual immunotherapy for the treatment of grass pollen allergic rhinoconjunctivitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2011 Jul;7(4):437-44. **(nieadekwatny typ badania - praca pogładowa)**
89. Horak F, Jaeger S, Worm M, Melac M, Didier A. Implementation of pre-seasonal sublingual immunotherapy with a five-grass pollen tablet during optimal dosage assessment. *Clin Exp Allergy* 2009 Mar;39(3):394-400. **(nieadekwatna interwencja - sztuczne warunki badania)**
90. James LK, Shamji MH, Walker SM, Wilson DR, Wachholz PA, Francis JN, et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2011;127:509-16. . **(nieadekwatna interwencja- Alutard)**
91. Jarisch R. [Glutaraldehyde-pollen-tyrosine hyposensitization. Course control of therapy using RIST and RAST]. *Hautarzt* 1977 Apr;28(4):185-7. **(nieadekwatna interwencja- Pollagen)**
92. Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Sep;116(3):608-13. . **(nieadekwatna interwencja- brak informacji o nazwie produktu)**
93. Jutel M, Cromwell O. Clinical results from vaccination with recombinant grass pollen allergens. *Clinical and Developmental Immunology* 2006;13(2-4):389-94. . **(nieadekwatna interwencja- brak informacji o nazwie produktu)**
94. Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, Sackesen C, Kalayci O. The effects of grass pollen allergoid immunotherapy on clinical and immunological parameters in children with allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2006 Sep;17(6):396-407. **(nieadekwatny typ badania – inne niż RCT)**
95. Kleine-Tebbe J, Walmar M, Bitsch-Jensen K, Decot E, Pfaar O, de Rojas DH, et al. Negative clinical results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy of two doses of immunologically enhanced, grass subcutaneous immunotherapy despite dose-dependent immunological response. *Clin Drug Investig* 2014 Aug;34(8):577-86. . **(nieadekwatna interwencja-Avanz)**
96. Klimek L, Wolf H, Mewes T, Dormann D, Reske-Kunz A, Schnitker J, et al. The effect of short-term immunotherapy with molecular standardized grass and rye allergens on eosinophil cationic protein and tryptase in nasal secretions. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Jan;103(1 Pt 1):47-53. . **(nieadekwatna interwencja- brak informacji o nazwie produktu)**
97. Klimek L, Mewes T, Wolf H, Hansen I, Schnitker J, Mann WJ. The effects of short-term immunotherapy using molecular standardized grass and rye allergens compared with symptomatic drug treatment on rhinoconjunctivitis symptoms, skin sensitivity, and specific nasal reactivity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005 Oct;133(4):538-43. . **(nieadekwatna interwencja- brak informacji o nazwie produktu)**
98. Klimek L, Uhlig J, Mosges R, Rettig K, Pfaar O. A high polymerized grass pollen extract is efficacious and safe in a randomized double-blind, placebo-controlled study using a novel up-dosing cluster-protocol. *Allergy* 2014 Dec;69(12):1629-38. **(nieadekwatna interwencja – Clustoid)**
99. Kralimarkova TZ, Popov TA, Staevska M, Mincheva R, Lazarova C, Racheva R, et al. Objective approach for fending off the sublingual immunotherapy placebo effect in subjects with pollenosis: double-blinded, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014 Jul;113(1):108-13. **(nieadekwatna interwencja – Staloral)**
100. Kowalski ML, Buczyłko K, Jurkiewicz D, Kuna P, Malolepszy J, Rogala B, et al. Side-effects of preseasonal immunotherapy with Pollinex(registered trademark)+Rye in tree and grass pollen sensitive patients - A multicenter study. *Alergia Astma Immunologia* 2001;6(1):45-50. **(nieadekwatny komparator – brak PLC)**

101. Kuna P, Alam R, Kuzminska B, Rozniecki J. The effect of preseasonal immunotherapy on the production of histamine-releasing factor (HRF) by mononuclear cells from patients with seasonal asthma: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1989 Apr;83(4):816-24. **(nieadekwatna populacja)**
102. Larsen TH, Poulsen LK, Melac M, Combebias A, Andre C, Malling HJ. Safety and tolerability of grass pollen tablets in sublingual immunotherapy--a phase-I study. *Allergy* 2006 Oct;61(10):1173-6. **(nieadekwatna interwencja- różne dawki dla jednego pacjenta)**
103. Lima MT, Wilson D, Pitkin L, Roberts A, Nouri AK, Jacobson M, et al. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Clinical and Experimental Allergy* 2002;32:507-14. **(nieadekwatna interwencja – Soluprick)**
104. Lyseng-Williamson KA. Sublingual five-grass pollen tablets (Oralair(registered trademark)): A guide to their use as allergen immunotherapy for grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Drugs and Therapy Perspectives* 2014 Jun;30(6):200-8. **(nieadekwatny typ badania -praca pogładowa)**
105. Malolepszy J, Kraus-Filaraska M, Szeliga W, Liebhart E. Effect of desensitization treatment with Pollinex on lymphocyte T and B subpopulations in pollinosis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 1981;66(3):197-200. **(nieadekwatny komparator – brak PLC)**
106. Manner C, Menzel A, Thum-Oltmer S. Effectiveness, tolerability and acceptance in the medical practice: Subcutaneous immunotherapy (SCIT) with aluminum hydroxide-adsorbed Novo-Helisen(registered trademark) depot pollen preparations. *Allergologie* 2012 Feb;35(2):S1-S4. **(nieadekwatny typ badania – inne niż RCT)**
107. Martinez-Cocera C, Sastre J, Cimarra M, Quirce S, Fernandez-Rivas M, Enriquez-Matas A, et al. Immunotherapy with a *Pheum pratense* allergen extract induces an immune response to a grass-mix allergen extract. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(1):13-9. **(nieadekwatna interwencja - Pengramin depot)**
108. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C, et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technology Assessment* 2013;17(27):1-322. **(nieadekwatny typ badania - przegląd systematyczny)**
109. Miller AC. A trial of hyposensitization in 1974/5 in the treatment of hay fever using glutaraldehyde-pollen-tyrosine adsorbate. *Clin Allergy* 1976 Nov;6(6):557-61. **(nieadekwatny typ badania – inne niż RCT)**
110. Miller AC. A comparative trial of hyposensitization in 1973 in the treatment of hay fever using Pollinex and Alavac-P. *Clin Allergy* 1976 Nov;6(6):551-6. **(nieadekwatny typ badania – inne niż RCT)**
111. Miller ACML, Tees EC. A metabolizable adjuvant: clinical trial of grass pollen tyrosine adsorbate. *Clinical Allergy* 1974;4(1):49-55. **(nieadekwatny typ badania – inne niż RCT)**
112. Mosbech H, Dreborg S, Madsen F, Ohlsson H, Stahl SP, Taudorf E, et al. High dose grass pollen tablets used for hyposensitization in hay fever patients. A one-year double blind placebo-controlled study. *Allergy* 1987 Aug;42(6):451-5. **(nieadekwatna interwencja)**
113. Mosbech H, Osterballe O. Does the effect of immunotherapy last after termination of treatment? Follow-up study in patients with grass pollen rhinitis. *Allergy* 1988 Oct;43(7):523-9. **(nieadekwatna interwencja)**
114. Mosges R, Pasch N, Schlierenkamper U, Lehmacher W. Comparison of the biological activity of the most common sublingual allergen solutions made by two European manufacturers. *International Archives of Allergy and Immunology* 2006 Mar;139(4):325-9. **(nieadekwatna interwencja– Staloral)**
115. Mösges, R., Brüning, H., Hessler, H. J., Götz, G. & Knaussmann, H. G. (2007) Sublingual immunotherapy in pollen-induced seasonal rhinitis and conjunctivitis: a randomized controlled trial. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Panonica, Et Adriatica*, 16, 143–148. **(nieadekwatna interwencja)**
116. Muhlethaler K, Wuthrich B, Peeters AG, Terki N, Girard FJP. Hyposensitization treatment of pollinosis. *Schweizerische Rundschau für Medizin/Praxis* 1990;79(14):430-6. **(nieadekwatny komparator – brak PLC)**
117. "Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol* 2004;172(5):3252-9." **(nieadekwatna interwencja- Alutard)**

118. Obtulowicz K, Dyczek A, Targosz K. [Catalet--vaccine against hay fever]. *Pol Tyg Lek* 1993 Feb 15;48(7-8):178-80. **(nieadekwatny typ badania – inne niż RCT)**
119. Ortolani 1984 {published data only} Ortolani C, Pastorello E, Moss RB, Hsu YP, Restuccia M, Joppolo G, et al. Grass pollen immunotherapy: a single year double-blind, placebo-controlled study in patients with grass pollen-induced asthma and rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1984;73(2):283–90. **(nieadekwatna interwencja- brak informacji o nazwie produktu)**
120. Ott H, Sieber J, Brehler R, Folster-Holst R, Kapp A, Klimek L, et al. Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study. *Allergy* 2009 Sep;64(9):1394-401. **(nieadekwatna interwencja- Staloral)**
121. Passalacqua G, Musarra A, Pecora S, Amoroso S, Antonicelli L, Cadario G, et al. Quantitative assessment of the compliance with a once-daily sublingual immunotherapy regimen in real life (EASY Project: Evaluation of A novel. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006;117(4):946-8. **(nieadekwatna interwencja- SlitONE)**
122. Passalacqua G, Musarra A, Pecora S, Amoroso S, Antonicelli L, Cadario G, et al. Quantitative assessment of the compliance with once-daily sublingual immunotherapy in children (EASY Project: Evaluation of A novel SLIT formulation during a Year). *Pediatric Allergy and Immunology* 2007 Feb;18(1):58-62. **(nieadekwatna interwencja- SlitONE)**
123. Pastorello EA, Pravettoni V, Incorvaia C, Mambretti M, Franck E, Wahl R, et al. Clinical and immunological effects of immunotherapy with alum-absorbed grass allergoid in grass-pollen-induced hay fever. *Allergy* 1992 Aug;47(4 Pt 1):281-90. **(nieadekwatna interwencja- brak informacji o nazwie produktu)**
124. Pfaar O, Urry Z, Robinson DS, Sager A, Richards D, Hawrylowicz CM, et al. A randomized placebo-controlled trial of rush preseasonal depigmented polymerized grass pollen immunotherapy. *Allergy* 2012 Feb;67(2):272-9. **(nieadekwatny komparator – Depiquick)**
125. Pfaar O, Van TE, Hecker H, Boot JD, Van RR, Klimek L. Accelerated up-dosing of subcutaneous immunotherapy with a registered allergoid grass pollen preparation. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160(4):420-4. **(nieadekwatny komparator – brak PLC)**
126. Powell RJ, Frew AJ, Corrigan CJ, Durham SR. Effect of grass pollen immunotherapy with Alutard SQ on quality of life in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2007;62:1335-8. **(nieadekwatna interwencja– Alutard)**
127. Pradaliere A, Basset D, Claudel A, Couturier P, Wessel F, Galvain S, et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass-pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy* 1999 Aug;54(8):819-28. **(nieadekwatna interwencja)**
128. Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: A double blind (double dummy) study. *Clinical and Experimental Allergy* 1996;26(11):1253-61. **(nieadekwatny komparator – brak PLC)**
129. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010. **(nieadekwatny typ badania - przegląd systematyczny dla SLIT)**
130. Reibien W, Wahn U, Puttonen E. The clinical and immunological efficacy of oral and subcutaneous hyposensitization with grasspollen-extracts. *Allergologia et Immunopathologia* 1980;8(4):347-8. **(nieadekwatny komparator – brak PLC)**
131. Reibien W, Puttonen E, Maasch HJ, Stix E, Wahn U. Clinical and immunological response to oral and subcutaneous immunotherapy with grass pollen extracts. A prospective study. *Eur J Pediatr* 1982 Jul;138(4):341-4. **(nieadekwatny komparator – brak PLC)**
132. Reid MJ, Moss RB, Hsu YP, Kwasnicki JM, Commerford TM, Nelson BL. Seasonal asthma in northern California: allergic causes and efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1986 Oct;78(4 Pt 1):590-600. **(nieadekwatna interwencja- brak informacji o nazwie produktu)**
133. Rienzo VD, Minelli M, Musarra A, Sambugaro R, Pecora S, Canonica WG, et al. Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. *Clin Exp Allergy* 2005 May;35(5):560-4. **(nieadekwatna interwencja-Grazax)**

134. Roder E, Berger M, Hop W, Bernsen R, de GH, Gerth Van WR. Sublingual immunotherapy with grass pollen is ineffective in adolescents with hay fever. *Huisarts en Wetenschap* 2007 Nov;50(12):586-92. **(nieadekwatna interwencja)**
135. Roder E, Berger MY, de GH, Gerth Van WR. Sublingual immunotherapy in youngsters: adherence in a randomized clinical trial. *Clin Exp Allergy* 2008 Oct;38(10):1659-67. **(nieadekwatna interwencja- Oralgen)**
136. Romanski B, Gawronska-Ukleja E, Pawlik K. Therapeutical efficiency of grass pollen desensitization vaccine catalet. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 1993;61(3-4):127-32. **(nieadekwatny typ badania – inne niż RCT)**
137. Rosewich M, Schulze J, Fischer von Weikersthal-Drachenberg KJ, Zielen S. Ultra-short course immunotherapy in children and adolescents during a 3-yrs post-marketing surveillance study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010 Feb;21(1 Pt 2):e185-e189. **(nieadekwatna interwencja – Pollinex Quattro)**
138. Seidenberg J, Pajno GB, Bauer CP, La GS, Sieber J. Safety and tolerability of seasonal ultra-rush, high-dose sublingual-swallow immunotherapy in allergic rhinitis to grass and tree pollens: An observational study in 193 children and adolescents. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 2009;19(2):125-31. **(nieadekwatna interwencja – Staloral)**
139. Serrano E, Wahn HU, Didier A, Bachert C. 300IR 5-Grass pollen sublingual tablet offers relief from nasal symptoms in patients with allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2014 Nov-Dec;28(6):471-6. **(nieadekwatny typ badania – przegląd)**
140. Shamji MH, Ljorring C, Francis JN, Calderon MA, Larche M, Kimber I, et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy. *Allergy* 2012 Feb;67(2):217-26. **(nieadekwatna interwencja – Alutard)**
141. Stelmach I, ska P, I, Jerzynska J, Stelmach P, Stelmach W, Majak P. Comparative effect of pre-coseasonal and continuous grass sublingual immunotherapy in children. *Allergy* 2012;67:312-20. **(nieadekwatna interwencja – Staloral)**
142. Swiebocka EM, Siergiejko P, Rapiejko P, Siergiejko Z. Allergenic immunotherapy and seasonal changes in nitric oxide concentration in exhaled air in seasonal rhinitis patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2012 Jun;25(3):154-8. **(nieadekwatna interwencja- brak informacji o nazwie produktu)**
143. Swiebocka EM, Siergiejko P, Rapiejko P, Siergiejko Z. Long-term intense exposure to grass pollen can mask positive effects of allergenic immunotherapy on non-specific bronchial hyperresponsiveness. *Arch Med Sci* 2014 Aug 29;10(4):711-6. **(nieadekwatny komparator – brak PLC)**
144. Sychłowy A. Use of a grass pollen vaccine adsorbed onto tyrosine ('Pollinex') in the treatment of pollenosis. *Pharmatherapeutica* 1977;1(6):378-80. **(nieadekwatny typ badania – inne niż RCT)**
145. Sykora T, Tamele L, Zemanova M, Petras M. Efficacy and safety of specific allergen immunotherapy with standardized depot allergen H-AI depot. (pollens). *Alergie* 2004;6(3):170-8. **(nieadekwatny język publikacji)**
146. Symington IS, O'Neill D, Kerr JW. Comparison of a glutaraldehyde-modified pollen--tyrosine adsorbate with an alum-precipitated pollen vaccine in the treatment of hay fever. *Clin Allergy* 1977 Mar;7(2):189-94. **(nieadekwatny komparator – Alavac P)**
147. Szymanski W. [Level of specific IgE and IgG in blood serum of patients with hay fever after several cycles of desensitization with pollinex vaccine]. *Pol Tyg Lek* 1991 May 27;46(22-23):412-4. **(nieadekwatny komparator – brak PLC)**
148. Szymanski W, Rogalewska A, Zlotnik I, Obrzut D, Chyrek-Borowska S. [Clinical evaluation of Polish allergen extracts Catalet C and Catalet D in patients with pollinosis]. *Pneumonol Alergol Pol* 1995;63 Suppl 2:25-31. **(nieadekwatna populacja)**
149. nSzymanski W, Rogalewska A, Zlotnik I, Obrzut D, Chyrek BS. The clinical evaluation of Polish allergen extracts Catalet C and Catalet D in patients with pollinosis, *Pneumonologia i alergologia polska* 1996;64:25-31. **(nieadekwatna populacja)**

150. Thien F. Sublingual immunotherapy with a grass allergen tablet improved symptoms and quality of life in allergic rhinoconjunctivitis. *Evid Based Med* 2006 Dec;11(6):173. **(nieadekwatna interwencja– Grazax)**
151. Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ* 1991 Feb 2;302(6771):265-9. **(nieadekwatna interwencja– Alutard)**
152. Verstraeten JM, Wheeler AW. A comparative study of an aqueous grass pollen extract and glutaraldehyde-treated grass pollen-tyrosine adsorbate in the treatment of pollenosis. *Clin Allergy* 1978 Sep;8(5):435-43. **(nieadekwatny komparator – brak PLC)**
153. Walker SM, Varney VA, Gaga M, Jacobson MR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy: efficacy and safety during a 4-year follow-up study. *Allergy* 1995;50:405-13. **(nieadekwatny komparator – brak PLC)**
154. Walker SM, Pajno GB, Lima MT, Wilson DR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Jan;107(1):87-93. **(nieadekwatna interwencja– Alutard)**
155. Weyer A, David B, Laurent M, Henocq E. Cellular histamine release, specific and total serum IgE levels in hay fever patients and controls. *Clinical Allergy* 1978;8(2):187-94. **(nieadekwatny komparator – brak PLC)**
156. Weyer A, Doinel C, L'Heritier C, David B. Grass pollen versus placebo therapy: Changes between the pre- and post-treatment levels of specific IgE and IgG. *Allergologia et Immunopathologia* 1980;8(4):346-7. **(nieadekwatna interwencja- brak informacji o nazwie produktu)**
157. Weyer A, Doinel C, Debbia M, L'Heritier C, Rivat L, Le MJ, et al. Grass pollen hyposensitization versus placebo therapy. II. Immunotherapy-induced changes in serum IgE and IgG levels. *Allergy* 1981 Jul;36(5):319-28. **(nieadekwatna interwencja- brak informacji o nazwie produktu)**
158. Weyer A, Donat N, L'Heritier C, Juilliard F, Pauli G, Soufflet B, et al. Grass pollen hyposensitization versus placebo therapy. I. Clinical effectiveness and methodological aspects of a pre-seasonal course of desensitization with a four-grass pollen extract. *Allergy* 1981 Jul;36(5):309-17. **(nieadekwatna interwencja- brak informacji o nazwie produktu)**
159. Williams A, Henzgen M, Rajakulasingam K. Additional benefit of a third year of specific grass pollen allergoid immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007 Apr;39(4):123-6. **(nieadekwatny typ badania – inne niż RCT)**
160. Wilson DR, Nouri-Aria KT, Walker SM, Pajno GB, O'Brien F, Jacobson MR, et al. Grass pollen immunotherapy: symptomatic improvement correlates with reductions in eosinophils and IL-5 mRNA expression in the nasal mucosa during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Jun;107(6):971-6. **(nieadekwatna interwencja– Alutard)**
161. Worm M. Efficacy and tolerability of high dose sublingual immunotherapy in patients with rhinoconjunctivitis. *European annals of allergy and clinical immunology* 2006;38:355-60. **(nieadekwatna interwencja)**
162. Wrzyszc M, Malolepszy J, Krasnowska M, Liebhart E, Medrala W, Kopec W. [Circulating immune complexes in patients treated with Pollinex vaccine]. *Pol Tyg Lek* 1990 Sep 3;45(36-37):737-9. **(nieadekwatny komparator – brak PLC)**
163. Wrzyszc M, Malolepszy J. [Effect of stimulation of beta-adrenergic and H2 receptors of polymorphonuclear granulocytes on the release of lysosomal enzymes in patients with hay fever before and after treatment with Pollinex]. *Pol Tyg Lek* 1985 Mar 25;40(12-13):377-9. **(nieadekwatny typ badania – inne niż RCT)**
164. Zenner HP, Baumgarten C, Rasp G, Fuchs T, Kunkel G, Hauswald B, Ring J, Effendy I, Behrendt W, Frosch PJ, Przybilla B, Brunner FX, Merk HF, Kapp A, Schnitker J, Wolf H. Short-term immunotherapy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of molecular standardized grass and rye allergens in patients with grass pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Jul;100(1):23-9 **(nieadekwatna interwencja– brak informacji o nazwie produktu)**

19.3. Badania niedostępne

165. Bulawa E, Borysewicz G, Markiewicz K, Derentowicz P. [Efficacy of specific immunotherapy in children with seasonal allergic rhinitis and conjunctivitis, sensitized to grass pollen]. *Med Wieku Rozwoj* 2001 Oct;5(4):351-8.
166. Frank E. Multicenter study for evaluation of side-effects and efficacy of immunotherapy with allergoid depot with seven injections (Allergovit grass-rye pollen). *Allergologie* 1987;10(1):23-30.
167. Frank E. Early effect of hyposensitization therapy with different depot allergoids under short-term dosage regimen. *Allergologie* 1988;11(9):359-65.
168. Glovsky MM, Marsh DG, Kurata JH, Ghekiere L. Treatment of highly grass-sensitive rhinitis patients with aqueous and formalinized grass extracts. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1979;63(3).
169. Wuethrich B. Immunotherapy of pollinosis: results of a 2 year study with a new allergen preparation (Novo Helisen Depot). *Praxis* 1977;66(9):260-6.
170. Weyer A, Heritier CL, David B. Grass pollen hyposensitization versus placebo therapy. *Arb Paul Ehrlich Inst Georg Speyer Haus Ferdinand Blum Inst Frankf A M* 1983;(78):101-7.

SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego	16
Tabela 2. Zmodyfikowane kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego (dla celów przeprowadzenia porównania pośredniego).....	16
Tabela 3. Charakterystyka badania włączonego do analizy - <i>Wahn 2009</i>	27
Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów - <i>Wahn 2009</i>	28
Tabela 5. Charakterystyka wyjściowa pacjentów – <i>Wahn 2009</i>	28
Tabela 6. Charakterystyka interwencji – <i>Wahn 2009</i>	29
Tabela 7. Charakterystyka punktów końcowych - <i>Wahn 2009</i>	30
Tabela 8. Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS – <i>Wahn 2009</i>	31
Tabela 9. Średnia ilość przyjętych dziennie leków objawowych stosowanych doraźnie - <i>Wahn 2009</i>	32
Tabela 10. Odsetek dni wolnych od objawów - <i>Wahn 2009</i>	32
Tabela 11. Odsetek dni z użyciem leków objawowych – <i>Wahn 2009</i>	32
Tabela 12. Iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia ogółem oraz z poszczególnych powodów – <i>Wahn 2009</i>	33
Tabela 13. Iloraz szans wystąpienia SAE – <i>Wahn 2009</i>	34
Tabela 14. Iloraz szans wystąpienia TEAE ogółem oraz poważnego TEAE – <i>Wahn 2009</i>	34
Tabela 15. Iloraz szans wystąpienia poszczególnych TEAE – <i>Wahn 2009</i>	35
Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do analizy – <i>Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012</i>	36
Tabela 17. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań - <i>Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012</i>	41
Tabela 18. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanych badań - <i>Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012</i>	41
Tabela 19. Charakterystyka interwencji - <i>Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012</i>	43
Tabela 20. Charakterystyka punktów końcowych - <i>Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012</i>	46
Tabela 21. Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS) – <i>Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012</i>	50
Tabela 22. Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie – <i>Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012</i>	52
Tabela 23. Średnia nasilenia objawów i zużycia leków – <i>Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012</i>	53
Tabela 24. Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAAdSS) – <i>Didier 2011, Cox 2012</i>	55
Tabela 25. Odsetek dni, w których zastosowano lek objawowy – <i>Didier 2007</i>	55
Tabela 26. Odsetek dni wolnych od objawów – <i>Didier 2007</i>	56
Tabela 27. Odsetek dni, w których nie zastosowano leku objawowego – <i>Didier 2011</i>	56
Tabela 28. Jakość życia wyrażona średnią liczbą punktów w skali RQLQ podczas szczytu sezonu – <i>Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012</i>	57
Tabela 29. Iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia ogółem oraz z poszczególnych powodów – <i>Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012</i>	59
Tabela 30. Ciężkie zdarzenia niepożądane, ogółem – <i>Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012</i>	63
Tabela 31. Ilorazy szans wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w trakcie leczenia (TEAEs) – <i>Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012</i>	64
Tabela 32. Ilorazy szans wystąpienia poszczególnych TEAE – <i>Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012</i>	68
Tabela 33. Charakterystyka badań włączonych do analizy - <i>Brewczynski 1999, Corrigan 2005, Giebiada 2011, Hauser 1995</i>	72
Tabela 34. Charakterystyka badań włączonych do analizy - <i>Hauser 1997, Leynadier 2001, Kepil 2014, Rożniecka 1995</i>	73
Tabela 35. Kryteria włączenia i wykluczenia - <i>Brewczynski 1999, Corrigan 2005, Giebiada 2011, Hauser 1995</i>	74
Tabela 36. Kryteria włączenia i wykluczenia - <i>Hauser 1997, Leynadier 2001, Kepil 2014, Rożniecka 1995</i>	75

Tabela 37. Charakterystyka wyjściowa pacjentów - Brewczynski 1999, Corrigan 2005, Ciebiada 2011, Hauser 1995.....	77
Tabela 38. Charakterystyka wyjściowa pacjentów - Leynadier 2001, Kepil 2014, Rożniecka 1995.....	77
Tabela 39. Charakterystyka interwencji Brewczynski 1999, Corrigan 2005, Ciebiada 2011, Hauser 1995, Hauser 1997, Kepil 2014, Leynadier 2001, Rożniecka 1995.....	79
Tabela 40. Charakterystyka punktów końcowych rSCIT vs PLC – Ciebiada 2011, Corrigan 2005, Hauser 1995, Hauser 1997, Leynadier 2001, Kepil 2014 oraz Rożniecka 1995.....	86
Tabela 41. Nasilenie objawów oraz zużycie leków rSCIT vs PLC – Corrigan 2005, Leynadier 2001, Kepil 2014.....	88
Tabela 42. Nasilenie objawów (SS) rSCIT vs PLC - Brewczynski 1999, Corrigan 2005.....	89
Tabela 43. Nasilenie objawów ze strony nosa rSCIT vs PLC - Ciebiada 2011.....	91
Tabela 44. Nasilenie objawów w sezonie pylenia rSCIT vs PLC - Hauser 1997.....	91
Tabela 45. Nasilenie objawów w sezonie pylenia rSCIT vs PLC - Rożniecka 1995.....	92
Tabela 46. Nasilenie objawów (SS) rSCIT vs PLC - Leynadier 2001.....	92
Tabela 47. Zużycie leków stosowanych doraźnie rSCIT vs PLC - Brewczynski 1999, Corrigan 2005.....	93
Tabela 48. Zużycie leków w sezonie pylenia rSCIT vs PLC - Leynadier 2001.....	94
Tabela 49. Zużycie leków stosowanych doraźnie rSCIT vs PLC - Rożniecka 1995.....	95
Tabela 50. Jakość życia pacjentów mierzona zgodnie z kwestionariuszem RQOL rSCIT vs PLC - Corrigan 2005.....	95
Tabela 51. Przerwanie leczenia ogółem rSCIT vs PLC – Brewczynski 1999, Corrigan 2005, Hauser 1997, Kepil 2014, Leynadier 2001.....	96
Tabela 52. Pozostałe reakcje niepożądane rSCIT vs PLC - Corrigan 2005, Leynadier 2001, Rożniecka 1995.....	98
Tabela 53. Pozostałe reakcje niepożądane rSCIT vs PLC – Brewczynski 1999.....	100
Tabela 54. Dane wykorzystane w ramach porównania pośredniego wyników: Orlair 300 IR vs rSCIT populacja dzieci	103
Tabela 55. Nasilenie objawów (SS) Orlair® 300 IR vs rSCIT- Wahn 2009, Brewczynski 1999, Corrigan 2005.....	104
Tabela 56. Zużycie leków stosowanych doraźnie (MS) Orlair® 300 IR vs SCIT- Wahn 2009, Brewczynski 1999, Corrigan 2005.....	104
Tabela 57. Przerwanie leczenia Orlair® 300 IR vs SCIT- Wahn 2009, Brewczynski 1999, Corrigan 2005, Hauser 1997, Kepil 2014, Leynadier 2001.....	105
Tabela 58. Dane wykorzystane w ramach porównania pośredniego wyników: Orlair® 300 IR vs rSCIT populacja dorosłych.....	108
Tabela 59. Nasilenie objawów oraz zużycie leków (SMS) Orlair® 300 IR vs rSCIT- Didier 2007, Cox 2012, Corrigan 2005.....	109
Tabela 60. Nasilenie objawów (SS) Orlair 300 IR vs rSCIT-Didier 2007, Cox 2012, Brewczynski 1999, Corrigan 2005.....	109
Tabela 61. Zużycie leków (MS) Orlair® 300 IR vs rSCIT- Didier 2007, Cox 2012, Brewczynski 1999, Corrigan 2005.....	110
Tabela 62. Jakość życia Orlair® 300 IR vs rSCIT- Cox 2012, Corrigan 2005.....	111
Tabela 63. Przerwanie leczenia ogółem Orlair® 300 IR vs rSCIT- Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012, Brewczynski 1999, Corrigan 2005, Hauser 1997, Kepil 2014, Leynadier 2001.....	111
Tabela 64. Reakcje w miejscu podania Orlair® 300 IR vs SCIT- Didier 2011, Leynadier 2001.....	112
Tabela 65. Reakcje systemowe Orlair® 300 IR vs rSCIT- Didier 2007, Corrigan 2005 Leynadier 2001, Rożniecka 1995.....	113
Tabela 66. Charakterystyka badania włączonego do analizy (Pastorello 2013).....	114
Tabela 67. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Pastorello 2013).....	114
Tabela 68. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Pastorello 2013).....	115
Tabela 69. Charakterystyka interwencji (Pastorello 2013).....	115
Tabela 70. Zużycie leków stosowanych doraźnie (MS) Pastorello 2013.....	116
Tabela 71. Choroby współistniejące Pastorello 2013.....	116
Tabela 72. Satysfakcja pacjenta mierzona w skali VAS Pastorello 2013.....	117
Tabela 73. Charakterystyka wyjściowa pacjentów, pierwszy sezon po zakończeniu terapii Orlair® – Didier 2013.....	118

Tabela 74. Średnia nasilenia objawów w IV. sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS), rok po zakończeniu leczenia Oralair® – Didier 2013	119
Tabela 75. Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie – Didier 2013	120
Tabela 76. Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AASS), IV. rok – Didier 2013	120
Tabela 77. Średnia jakość życia wyrażona średnią liczbą punktów w skali RTSS w całym sezonie pylenia – Didier 2013.....	121
Tabela 78. Jakość życia wyrażona średnią liczbą punktów w skali RTSS podczas szczytu sezonu – Didier 2013.....	121
Tabela 79. Częstość występowania działań niepożądanych potencjalnie lub prawdopodobnie związanych ze stosowaniem produktu Oralair® w oparciu o ChPL [36].....	124
Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa pacjentów - Didier 2015.....	129
Tabela 81. Poziom ekspozycji na Oralair® 300 IR w populacji, w której oceniano bezpieczeństwo - Didier 2015	129
Tabela 82. Częstość występowania TEAEs w populacji poddanej ocenie bezpieczeństwa (n = 2512) zależnie od wieku	132
Tabela 83. Częstość występowania TEAEs w populacji poddanej ocenie bezpieczeństwa (n = 2512) zależnie od rodzaju alergii (mono- vs poliwalentna) oraz obecności astmy.....	132
Tabela 84. Charakterystyka pacjentów w badaniach PASS	133
Tabela 85. Charakterystyka badania włączonego do analizy – Eberle 2014	135
Tabela 86. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania – Eberle 2014	136
Tabela 87. Charakterystyka wyjściowa pacjentów – Eberle 2014	136
Tabela 88. Charakterystyka interwencji – Eberle 2014	137
Tabela 89. Działania niepożądane (<i>adverse drug reactions</i>) w poszczególnych grupach wiekowych – Eberle 2014	138
Tabela 90. Poszczególne działania niepożądane (<i>adverse drug reactions</i>) występujące, u co najmniej 1% chorych – Eberle 2014	138
Tabela 91. Porównanie bezpieczeństwa Oralair® vs SCIT	141
Tabela 92. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla immunoterapii alergenowej	150
Tabela 93. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla immunoterapii alergenowej	152
Tabela 94. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla immunoterapii alergenowej.....	154
Tabela 95. Strategia wyszukiwania w bazie CRD dla immunoterapii alergenowej.....	157
Tabela 96. Strategia wyszukiwania w bazie <i>clinicaltrials.gov</i> dla immunoterapii alergenowej.....	157
Tabela 97. Ocena wiarygodności badania Wahn 2009	159
Tabela 98. Ocena wiarygodności badań Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012.....	159
Tabela 99. Ocena wiarygodności badania Brewczynski 1999, Ciebiada 2011, Corrigan 2005, Hauser 1995.....	160
Tabela 100. Ocena wiarygodności badania Hauser 1997, Leynadier 2001, Kepil 2014, Rożniecka 1995.....	160
Tabela 101. Opis skali Jadad.....	164
Tabela 102. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE	167

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Metaanaliza (<i>fixed effects WMD</i>) średnich nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS dla I. roku – <i>Didier 2007, Cox 2012</i>	51
Wykres 2. Metaanaliza zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie – <i>Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012</i>	53
Wykres 3. Metaanaliza średnich nasilenia objawów i zużycia leków – <i>Didier 2007, Cox 2012</i>	54
Wykres 4. Metaanaliza wartości jakości życia wyrażonej średnią liczbą punktów w skali RQLQ podczas szczytu sezonu – <i>Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012</i>	58
Wykres 5. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie, ogółem (I. rok) – <i>Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012</i>	61
Wykres 6. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AE (I. rok) – <i>Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012</i>	62
Wykres 7. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło, co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w trakcie leczenia – <i>Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012</i>	66
Wykres 8. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło łagodne TEAE – <i>Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012</i>	67
Wykres 9. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło umiarkowane TEAE – <i>Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012</i>	67
Wykres 10. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło poważne TEAE – <i>Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012</i>	68
Wykres 11. Najczęściej występujące TEAE (u \geq 5% pacjentów) w grupie Oralair® i placebo.....	130
Wykres 12. Czas do pierwszego wystąpienia najczęściej raportowanych TEAEs (dni).....	131
Wykres 13. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla immunoterapii alergenowej (QUOROM).....	158