

**Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych
z alergicznym nieżytem nosa lub astmą
oskrzelową z towarzyszącym alergicznym
nieżytem nosa wywołanymi przez kurz
domowy**

Analiza kliniczna

Warszawa, 2024

Niniejsza analiza kliniczna została oparta na analizie klinicznej:

- „Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego”, Kraków 2017;
- „Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżyty nosa spowodowanego przez roztocza kurzu domowego, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy”, Warszawa 2020.

Autorzy



Dane kontaktowe

HealthQuest sp. z o. o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	6
Streszczenie	9
Słowa kluczowe	19
1 Cel raportu	20
2 Analiza problemu decyzyjnego	22
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne	23
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	31
3 Metody	33
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	33
3.1.1 Kryteria włączenia	33
3.1.2 Kryteria wykluczenia	35
3.2 Źródła danych	35
3.3 Strategie wyszukiwania badań	36
3.4 Selekcja informacji	43
3.5 Ocena wiarygodności badań	43
3.6 Strategia ekstrakcji danych	44
3.7 Analiza statystyczna	44
4 Wyniki przeglądu systematycznego	46
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	46
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	46
4.2.1 Metody badań randomizowanych	49
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	57
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	59
4.2.4 Charakterystyka populacji	62
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	64
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia	67
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych	70
5 Analiza skuteczności klinicznej 12 SQ-HDM SLIT vs PLA u chorych z AR	72
5.1 Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa (TCRS)	73
5.2 Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (DSS)	75
5.3 Średnie zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa (DMS)	77
5.4 Jakość życia według kwestionariusza RQLQ	78
5.5 Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek (TCS)	80
5.6 Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek (DSS)	81
5.7 Średnie zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek (DMS)	81

5.8	Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w zapaleniu spojówek	82
5.9	Średnie nasilenie objawów zapalenia spojówek (DSS).....	82
5.10	Średnie zużycie leków w zapaleniu spojówek (DMS)	82
5.11	Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek w skali VAS ..	83
5.12	Średnie nasilenie objawów astmy	83
5.13	Stężenie przeciwciał IgE.....	83
5.14	Stężenie przeciwciał IgG4	84
5.15	Dni wolne od objawów	85
5.16	Ogólna ocena efektów leczenia.....	85
5.17	Wyniki analizy <i>post hoc</i> w badaniu MERIT	86
5.17.1	Odsetek pacjentów bez zaostrzeń AR	86
5.17.2	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło $\geq 80\%$ dni z łagodnymi objawami AR.....	87
6	Analiza skuteczności klinicznej 12 SQ-HDM SLIT vs PLA u chorych z astmą i AR.....	89
6.1	Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy.....	89
6.2	Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami.....	91
6.3	Zmiana stężenia IgG4	92
6.4	Poprawa kontroli astmy według kwestionariusza ACQ	93
6.5	Poprawa jakości życia według kwestionariusza AQLQ.....	94
6.6	Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zużyciem SABA ..	95
6.7	Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcjonowania płuc	96
6.8	Czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy	97
6.9	Złożony punkt końcowy CompEx	98
6.10	Jakość życia wg kwestionariusza SF-36	98
7	Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA u chorych z AR.....	99
7.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	99
7.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	108
7.3	Czas trwania miejscowych zdarzeń niepożądanych.....	113
8	Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA u chorych z astmą i AR	115
8.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	115
8.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	121
9	Analiza efektywności praktycznej 12 SQ-HDM SLIT.....	127
9.1	Demoly 2022.....	133
9.2	Reiber 2021	134
10	Dodatkowe dowody naukowe	137
10.1	Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT	137
10.1.1	Bozek 2022.....	137
10.1.1.1	Średnia miesięczna łączna ocena objawów AR (TRSS).....	139
10.1.1.2	Średnia miesięczna łączna ocena objawów astmy (TASS).....	139

10.1.1.3	Średnia miesięczna łączna ocena objawów AR i astmy (TSS).....	140
10.1.1.4	Średnie miesięczne zużycie leków (TMS)	141
10.1.1.5	Zmiana stężenia IgE	141
10.1.1.6	Zmiana stężenia IgG4	142
10.1.1.7	Poprawa FEV ₁	143
10.1.1.8	Średnie zużycie budesonidu	145
10.1.1.9	Podsumowanie	145
10.1.2	Badanie VITAL	145
10.1.2.1	Zmiana stężenia IgE	147
10.1.2.2	Zmiana stężenia IgG4	148
10.1.2.3	Zmiana FEV ₁	149
10.1.2.4	Kontrola astmy wg ACQ.....	149
10.1.2.5	Jakość życia	150
10.1.2.6	Zużycie ICS.....	150
10.1.2.7	Zdarzenia niepożądane	151
10.1.3	Sidenius 2021	151
10.2	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Novo-Helisen Depot®	151
10.2.1	Ullrich 2007.....	152
10.2.2	Lee 2018.....	153
10.2.3	Li 2019	155
10.3	Bezpieczeństwo immunoterapii podskórnej ogółem	156
10.4	Podsumowanie	158
11	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	159
11.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 159	
11.2	Europejska Agencja Leków.....	159
11.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	160
11.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	161
12	Ograniczenia	162
13	Dyskusja	165
14	Wyniki końcowe z przeglądu badań	171
15	Wnioski	177
16	Aneks.....	180
16.1	Refundowane technologie medyczne	180
16.2	Arkusze oceny badania wg Jadad	200
16.3	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane	201
16.4	Arkusze oceny badania wg skali NICE.....	202
16.5	Spis badań włączonych	203
16.6	Spis badań wykluczonych	204

16.7	Skale zastosowane w badaniach włączonych do analizy	218
16.7.1	Skala oceny nasilenia objawów i zużycia leków przeciwalergicznych.....	218
16.7.2	Kwestionariusz RQLQ.....	220
16.7.3	Kwestionariusz ACQ	220
16.7.4	Kwestionariusz AQLQ.....	222
16.8	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	223
16.9	Zgodność z minimalnymi wymaganiami.....	228
Spis rysunków		230
Spis tabel.....		234
Bibliografia.....		239

Wykaz skrótów i akronimów

12 SQ-HDM SLIT	produkt leczniczy Acarizax®
AA	astma alergiczna (ang. <i>allergic asthma</i>)
AC	alergiczne zapalenie spojówek (ang. <i>allergic conjunctivitis</i>)
ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
ADRs	działania niepożądane leku
ANN/ AR	alergiczny nieżyt nosa (ang. <i>allergic rhinitis</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AQLQ[S]	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire with standardised activities</i>
AR	alergiczny nieżyt nosa
ARIA	<i>Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma</i>
ASaT	zgodnie ze stosowanym leczeniem (ang. <i>All Subject as Treated</i>)
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
bd/nd	brak danych (ang. <i>no data</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DMS	dobowe zużycie leków przeciwalergicznych (ang. <i>daily medication score</i>)
DSS	dobowe nasilenie objawów (ang. <i>daily symptom score</i>)
EBM	medycyna oparta na faktach (ang. <i>evidence-based medicine</i>)
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EudraCT	<i>European Clinical Trials Database</i>
FAS	ang. <i>full analysis set</i>
FAS-MI	ang. <i>full analysis set with multiple imputations</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FEV₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FR	reakcje zakończone zgonem (ang. <i>fatal reactions</i>)
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
HDM	roztocze kurzu domowego (ang. <i>house dust mite</i>)
HDM-AR	alergiczny nieżyt nosa wywołany przez roztocze kurzu domowego
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICS	kortykosteroidy wziewne (ang. <i>inhaled corticosteroids</i>)
IgE	immunoglobuliny E (ang. <i>immunoglobulin E</i>)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)

KU/l	stężenie alergenu wyrażone w jednostkach międzynarodowych
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MD	minimalna istotna różnica (ang. <i>minimal important difference</i>)
n	liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
N	liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NFR	reakcje zagrażające życiu (ang. <i>non-fatal reactions</i>)
NNH	liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
ns	wyniki nie istotny statystycznie (ang. <i>not significant</i>)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego lub uniknięcia wystąpienia dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
ns	wynik nie istotny statystycznie (ang. <i>non significant</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p-value	poziom istotności statystycznej
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (ang. <i>peak expiratory flow</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badanie (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PLA	placebo
PP	analiza zgodnie z protokołem leczenia (ang. <i>per protocol</i>)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RQLQ[S]	<i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities</i> (kwestionariusz jakości życia w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek)
SABA	krótkodziałające beta2-mimetyki (ang. <i>short acting beta agonists</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SCIT	immunoterapia alergenowa podskórna (ang. <i>subcutaneous immunotherapy</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SF-36	<i>36-item Short form Survey</i>
SLIT	immunoterapia podjęzykowa (ang. <i>sublingual immunotherapy</i>)
SQ	SQ jest metodą standaryzacji aktywności biologicznej, zawartości większości alergenów i złożoności wyciągu alergenowego
SQ-HDM	jednostka produktu leczniczego Acarizax®
TCRS	nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa łącznie (ang. <i>total combined rhinitis score</i>)
TCS	nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek łącznie (ang. <i>total combined score</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analog scale</i>)
WAO	<i>World Allergy Organization</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM (Acarizax®) u dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów:

- umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa (AR) spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy;
- astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta).

Wnioskowane wskazanie dla produktu Acarizax® w populacji osób dorosłych jest zgodne z ChPL i jest zbieżne z wnioskowanym wskazaniem z 2017 roku (Zlecenie nr 57/2017). Zaktualizowany raport HTA przeprowadzono, w związku ze zmianą okoliczności dotyczących zarówno kwestii klinicznych (pojawienie się nowych rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej patrz Analiza problemu decyzyjnego), jak i ekonomicznych (patrz Analiza ekonomiczna i Analiza wpływu na budżet). W przypadku analizy klinicznej uwzględniono pojawienie się nowych klinicznych dowodów naukowych, w tym ocenę efektywności praktycznej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu abstraktów opublikowanych po 1 maja 2017 r. do części głównej przeglądu dołączono nieuwzględnione w poprzednim zleceniu (Zlecenie nr 57/2017) opracowania takie jak:

- analiza *post hoc* do badania MERIT (**Demoly 2017**),
- 2 abstrakty konferencyjne do badania MITRA (**Buchs 2018, Eriksson 2018**),
- skrócony opis badania MITRA (**Goldsohel 2017**),
- 2 badania efektywności praktycznej (**Demoly 2022 i Reiber 2021**).

Ponadto dodatkowo opisano 2 badania RCT dla produktu Acarizax® (**Bozek 2022 i VITAL**) i 1 badanie przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) dla produktu Acarizax® (**Sidenius 2021**) oraz 2 nowe badania dla produktu Novo-Helisen Depot® (**Lee 2018 i Li 2019**).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu alergicznego nieżyty nosa lub astmy oskrzelowej z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy oraz obecną praktykę kliniczną i terapie refundowane w Polsce uznano, że odpowiednimi komparatorami

dla standaryzowanego wyciągu alergenowego 12 SQ-HDM (Acarizax®) w niniejszej analizie będą: preparat Novo-Helisen Depot®, zawierający wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, stosowany w immunoterapii podskórnej (SCIT) oraz leczenie objawowe (komparator dodatkowy).

Metody

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE i *the Cochrane Library* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. randomizowanych badań klinicznych, opracowań wtórnych oraz badań oceniających efektywność praktyczną, spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań RCT oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane, natomiast jakość jednoramiennych badań RWE oceniono za pomocą skali NICE.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

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

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 4 marca 2024 r. nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot®.

Zidentyfikowano jedynie badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 12 SQ-HDM SLIT i placebo w populacji chorych z alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztozcami kurzu domowego (2 badania RCT: MERIT i P001) oraz w populacji chorych z astmą i towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa (1 badanie RCT: M TRA). Wyniki badań MERIT i P001 metaanalizowano.

Podsumowanie wyników analizy skuteczności 12 SQ-HDM SLIT (tj. wnioskowany preparat Acarizax®) vs PLA po 12 mies. leczenia w populacji chorych z AR przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 1. Podsumowanie wyników 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) vs PLA u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

Punkt końcowy	Wyniki
Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w AR	<ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie mniejsze nasilenie objawów i zużycie leków w AR w grupie 12 SQ-HDM vs PLA w populacji FAS-MI (MD=-1,09 [95%CI: -1,84; -0,35], p=0,004); różnica istotna klinicznie (>1 pkt); istotnie statystycznie mniejsze nasilenie objawów i zużycie leków w AR w grupie 12 SQ-HDM vs PLA w populacji FAS (MD=-0,96 [95%CI: -1,25; -0,55], p<0,00001); istotna statystycznie przewaga 12 SQ-HDM vs PLA obserwowana od 14 tyg. do końca badania MERIT w populacji FAS.
Średnie nasilenie objawów AR	<ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie mniejsze nasilenie objawów AR w grupie 12 SQ-HDM vs PLA w populacji FAS-MI (MD=-0,47 [95%CI: -0,82; -0,11], p=0,001); istotnie statystycznie mniejsze nasilenie objawów AR w grupie 12 SQ-HDM vs PLA w populacji FAS (MD=-0,63 [95%CI: -0,85; -0,41], p<0,0001); każdy z 4 analizowanych objawów AR (zatkany nos, świąd nosa, katar, kichanie) był oceniany istotnie statystycznie lepiej przez pacjentów w grupie 12 SQ-HDM w porównaniu do grupy PLA.
Średnie zużycie leków w AR	<ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie mniejsze zużycie leków w AR w grupie 12 SQ-HDM vs PLA w populacji FAS-MI (MD=-0,54 [95%CI: -1,07; -0,01], p=0,045); w populacji FAS nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM i PLA w zużyciu leków (MD=-0,31 [95%CI: -0,75; 0,12], p=ns).
Jakość życia wg kwestionariusza RQLQ	<ul style="list-style-type: none"> w populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM obserwowano istotnie statystycznie lepszą jakość życia wg kwestionariusza RQLQ w porównaniu do grupy PLA (MD=-0,24 [95%CI: -0,36; -0,11], p=0,0001).
Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w AR i AC	<ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie mniejsze nasilenie objawów i zużycie leków w AR i AC w grupie 12 SQ-HDM vs PLA w populacji FAS (MD=-1,25 [95%CI: -1,70; -0,80], p<0,00001).
Średnie nasilenie objawów AR i AC	<ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie mniejsze nasilenie objawów AR i AC w grupie 12 SQ-HDM vs PLA w populacji FAS (MD=-0,68 [95% CI: -1,17; -0,19], p=0,006).

Punkt końcowy	Wyniki
Średnie zużycie leków w AR i AC	<ul style="list-style-type: none"> nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM i PLA w populacji FAS.
Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w AC	<ul style="list-style-type: none"> nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM i PLA w populacji FAS.
Średnie nasilenie objawów AC	<ul style="list-style-type: none"> nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM i PLA w populacji FAS.
Średnie zużycie leków w AC	<ul style="list-style-type: none"> nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM i PLA w populacji FAS.
Nasilenie objawów AR i AC w skali VAS	<ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie większa poprawa w grupie 12 SQ-HDM vs PLA o 16% [95% CI: 8; 23] ($p < 0,001$) w populacji FAS.
Średnie nasilenie objawów astmy	<ul style="list-style-type: none"> w populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM obserwowano istotnie statystycznie mniejsze nasilenie objawów astmy w porównaniu do grupy PLA ($p = 0,002$), co odpowiada redukcji względnej na poziomie 19%; w subpopulacji pacjentów z raportowaną astmą w grupie 12 SQ-HDM obserwowano istotnie statystycznie mniejsze nasilenie objawów astmy w porównaniu do grupy PLA (MD = -0,46 [95% CI: -0,83; -0,10], $p < 0,05$), co odpowiada redukcji względnej na poziomie 25% (analiza <i>post hoc</i>).
Stężenie IgE	<ul style="list-style-type: none"> w populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM raportowano wzrost przeciwciał we wszystkich analizowanych punktach czasowych w porównaniu do wartości wyjściowych, natomiast w grupie placebo - brak zmian.
Stężenie IgG4	<ul style="list-style-type: none"> w populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM raportowano wzrost przeciwciał we wszystkich analizowanych punktach czasowych w porównaniu do wartości wyjściowych, natomiast w grupie placebo - brak zmian.
Dni wolne od objawów	<ul style="list-style-type: none"> w populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek dni wolnych od objawów choroby (w ciągu ostatnich 8 tygodni okresu leczenia) w porównaniu do grupy PLA (OR = 2,28 [95% CI: 1,28; 4,07], $p = 0,005$).
Ogólna ocena efektów leczenia	<ul style="list-style-type: none"> w populacji FAS nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM i PLA.
Odsetek pacjentów bez zaostrzeń AR (<i>post hoc</i>)	<ul style="list-style-type: none"> w populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych bez zaostrzeń AR w porównaniu do grupy PLA (OR = 1,64 [95% CI: 1,16; 2,32], $p = 0,005$, RD = 0,11 [95% CI: 0,03; 0,18], $p = 0,005$, NNT_{12 mies.} = 10 [95% CI: 6; 31]).
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło $\geq 80\%$ dni z łagodnymi objawami AR (<i>post hoc</i>)	<ul style="list-style-type: none"> w populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, u których wystąpiło $\geq 80\%$ dni z łagodnymi objawami AR w porównaniu do grupy PLA (OR = 2,14 [95% CI: 1,44; 3,17], $p = 0,0002$, RD = 0,14 [95% CI: 0,07; 0,20], $p = 0,0001$, NNT_{12 mies.} = 8 [95% CI: 5; 16]).

AC - alergiczne zapalenie spojówek; AR - alergiczny nieżyt nosa; FAS - pacjenci z kompletnymi danymi (ang. *full analysis set*); FAS-MI - populacja obejmująca wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, gdzie brakujące dane zastępowano metodą Rubina w sposób konserwatywny, tj. zakładano brak efektu leczenia w grupie aktywnej (ang. *full analysis set with multiple imputations*); IgE - immunoglobulina E; IgG4 - immunoglobulina G4; RQLQ - *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*; VAS - wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*).

W obu badaniach w żadnej z grup nie raportowano zgonów i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W badaniu P001 w grupie 12 SQ-HDM SLIT u 1 pacjenta raportowano 1 nieciężką ogólnoustrojową reakcję alergiczną, natomiast w badaniu MERIT nie raportowano ogólnoustrojowej reakcji alergicznej w żadnej z grup.

W grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA istotnie statystycznie częściej raportowano zdarzenia niepożądane łącznie, w tym zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, przy czym istotną statystycznie przewagę obserwowano wyłącznie w przypadku zdarzeń niepożądanych o łagodnym i umiarkowanym nasileniu (łącznie oraz związanych z leczeniem), natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku zdarzeń niepożądanych o dużym nasileniu (łącznie oraz związanych z leczeniem). Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano rzadziej w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA, jednak w przypadku OR poziom istotności statystycznej nie został osiągnięty.

U istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA raportowano zdarzenia niepożądane niepowodujące przerwania leczenia, natomiast w przypadku zdarzeń powodujących tymczasowe lub całkowite przerwanie leczenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Podobnie, u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA raportowano zdarzenia niepożądane zakończone wyleczeniem, natomiast w przypadku zdarzeń wyleczonych, ale z następstwami lub niewyleczonych, jak również u chorych z brakiem danych na temat wyleczenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Zdarzenia niepożądane wymagające podania epinefryny występowały częściej w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA, jednak w przypadku OR poziom istotności statystycznej nie został osiągnięty.

Ponadto, brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami obserwowano w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z astmą.

Wszystkie poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością >10% w co najmniej jednej z grup w badaniu P001 (podrażnienie gardła, świąd jamy ustnej, świąd ucha, obrzęk warg, pieczenie języka, obrzęk języka, obrzęk gardła, nudności, owrzodzenie języka, ból w nadbrzuszu, obrzęk podniebienia, owrzodzenie jamy ustnej) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy placebo.

Mediana czasu wystąpienia predefiniowanych miejscowych reakcji alergicznych mieściła się w zakresie od 1 do 8 dni. Mediana czasu trwania predefiniowanych miejscowych reakcji alergicznych, które wystąpiły pierwszego dnia po podaniu leku mieściła się w zakresie od 14 do 67 min. Ogólnie, uczucie obrzęku trwało dłużej niż swędzenia czy podrażnienia. Mediana nawrotu wszystkich predefiniowanych miejscowych reakcji alergicznych wynosiła 1 dzień, co oznacza, że zdarzenia raczej nie nawracają i mają charakter przemijający.

Podsumowanie wyników analizy skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA po 12 mies. leczenia w populacji chorych z astmą i alergicznym nieżytem nosa (AR) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 2. Podsumowanie wyników 12 SQ-HDM SLIT vs PLA u pacjentów z astmą i alergicznym nieżytem nosa.

Punkt końcowy	Wyniki
Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy	<ul style="list-style-type: none"> W grupie 12 SQ-HDM w okresie 3 (tj. po rozpoczęciu redukcji dawki ICS) obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy o 31% w populacji FAS-M (HR=0,69 [95% CI: 0,50; 0,96], p=0,03) i o 34% w populacji FAS (HR=0,66 [95% CI: 0,47; 0,93], p=0,02) w porównaniu do placebo. W obu populacjach wyniki były istotne klinicznie ($\geq 30\%$ redukcja ryzyka, HR $\leq 0,7$). W populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych raportowano umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie astmy w okresie 3 (tj. po rozpoczęciu redukcji dawki ICS) w porównaniu do grupy placebo (OR=0,65 [95% CI: 0,44; 0,97], p=0,03, RD=-0,09 [95% CI: -0,16; -0,01], p=0,03, NNT_{6 mies.}=12 [95% CI: 7; 141]).
Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami	<ul style="list-style-type: none"> W grupie 12 SQ-HDM obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami o 36% w populacji FAS (HR=0,64 [95% CI: 0,42; 0,96], p=0,03) w porównaniu do placebo. Wynik był istotny klinicznie (redukcja ryzyka o $\geq 30\%$, HR $\leq 0,7$). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w populacji FAS pomiędzy grupami 12 SQ-HDM i placebo w odsetku pacjentów, u których wystąpiło umiarkowane zaostrzenie astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami.
Zmiana stężenia IgG4	<ul style="list-style-type: none"> W grupie 12 SQ-HDM obserwowano wzrost poziomu IgG4 od wartości wyjściowych do końca badania, natomiast w grupie placebo - redukcję, co spowodowało istotne statystycznie różnice na korzyść 12 SQ-HDM zarówno w przypadku <i>D. pteronyssinus</i> (MD=0,595 [95% CI: 0,546; 0,643], p<0,001), jak i <i>D. farinae</i> (MD=0,595 [95% CI: 0,543; 0,646], p<0,001).
Poprawa kontroli astmy wg ACQ	<ul style="list-style-type: none"> Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w populacji FAS-M pomiędzy grupami 12 SQ-HDM i placebo pod względem odsetka chorych z poprawą kontroli astmy według kwestionariusza ACQ (redukcja wyniku o >0,5 w porównaniu do wartości wyjściowych) bez zwiększenia dawki ICS.
Poprawa jakości życia wg AQLQ	<ul style="list-style-type: none"> Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w populacji FAS-M pomiędzy grupami 12 SQ-HDM i placebo pod względem odsetka chorych z poprawą jakości życia w skali AQLQ (wzrost wyniku o >0,5 w porównaniu do wartości wyjściowych) bez zwiększenia dawki ICS.
Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zużyciem SABA	<ul style="list-style-type: none"> W populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zużyciem SABA o 48% w populacji FAS (HR=0,52 [95% CI: 0,29; 0,94], p=0,03). Wyniki były istotne klinicznie (HR $\leq 0,7$). W populacji FAS wykazano trend w kierunku mniejszego odsetka chorych z umiarkowanym zaostrzeniem astmy i zwiększonym zużyciem SABA w grupie 12 SQ-HDM w porównaniu do grupy placebo, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=0,55 [95% CI: 0,30; 1,01], p=ns, RD=-0,05 [95% CI: -0,10; -0,0002], p=0,05, NNT_{6 mies.}=20 [95% CI: 10; 4167]).
Czas do pierwszego zaostrzenia astmy z pogorszeniem	<ul style="list-style-type: none"> W populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcjonowania

Punkt końcowy	Wyniki
funkcjonowania płuc	<p>płuc o 42% (HR=0,58 [95% CI: 0,46; 0,93], p=0,03). Wynik był istotny klinicznie (HR ≤0,7).</p> <ul style="list-style-type: none"> W populacji FAS nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM i placebo w odsetku pacjentów, u których wystąpiło umiarkowane zaostrzenie astmy i pogorszenie funkcjonowania płuc.
Czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy	<ul style="list-style-type: none"> W populacji FAS nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM i placebo pod względem ryzyka wystąpienia ciężkiego zaostrzenia astmy oraz w odsetku chorych, u których wystąpiło ciężkie zaostrzenie.
Złożony punkt końcowy CompEx (post hoc)	<ul style="list-style-type: none"> Częstość występowania ciężkich zaostrzeń po 3 mies., umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń po 3 i 6 mies. oraz złożonego punktu końcowego CompEx (zdarzenia istotnego pogorszenia klinicznego wpisane do dziennika plus ciężkie zaostrzenia) po 3 i 6 mies. była istotnie statystycznie mniejsza w grupie 12 SQ-HDM w porównaniu do grupy PLA, jedynie w przypadku ciężkich zaostrzeń po 6 mies. leczenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.
Jakość życia wg SF-36	<ul style="list-style-type: none"> Raportowano istotną statystycznie poprawę jakości życia w grupie 12 SQ-HDM w porównaniu do grupy PLA na wizycie 9 i 10. Dalsze analizy wykazały, że poprawa jakości życia związana jest głównie ze wzrostem ogólnego wyniku dla zdrowia psychicznego. Istotną statystycznie poprawę jakości życia zaobserwowano w szczególności w domenach związanych ze zdrowiem psychicznym i stanem emocjonalnym.

ACQ - *Asthma Control Questionnaire*; AQLQ - *Asthma Quality of life Questionnaire*; FAS - pacjenci z kompletnymi danymi (ang. *full analysis set*); FAS-M - populacja obejmująca wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, gdzie brakujące dane zastępowano metodą Rubina w sposób konserwatywny, tj. zakładano brak efektu leczenia w grupie aktywnej (ang. *full analysis set with multiple imputations*); ICS - kortykosteroidy wziewne; SABA - krótkodziałające beta2-mimetyki (ang. *short acting beta agonists*); SF-36 - *36-item Short form Survey*.

W badaniu WTRA nie raportowano zgonów, reakcji anafilaktycznych, ciężkich systemowych reakcji alergicznych, zdarzeń niepożądanych wymagających podania epinefryny, miejscowych reakcji alergicznych obejmujących drogi oddechowe.

W grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA obserwowano istotnie statystycznie większą częstość:

- ZN łącznie (OR=2,19 [95% CI: 1,51; 3,19], p<0,0001, RD=0,16 [95% CI: 0,08; 0,23], p<0,0001, NNH_{13-18 mies.}=6 [95% CI: 4; 11]),
- ZN związanych z leczeniem (OR=4,08 [95% CI: 2,76; 6,02], p<0,00001, RD=0,29 [95% CI: 0,21; 0,36], p<0,00001, NNH_{13-18 mies.}=3 [95% CI: 2; 4]),
- ZN o łagodnym nasileniu (OR=1,83 [95% CI: 1,31; 2,57], p=0,0005, RD=0,15 [95% CI: 0,07; 0,23], p=0,0004, NNH_{13-18 mies.}=6 [95% CI: 4; 15]),
- ZN o umiarkowanym nasileniu (OR=1,60 [95% CI: 1,14; 2,26], p=0,007, RD=0,11 [95% CI: 0,03; 0,19], p=0,007, NNH_{13-18 mies.}=8 [95% CI: 5; 32]),

- ZN innych niż ciężkie (OR=2,18 [95% CI: 1,50; 3,16], $p<0,0001$, RD=0,16 [95% CI: 0,08; 0,23], $p<0,0001$, NNH_{13-18 mies.} =6 [95% CI: 4; 11]),
- ZN nieskutkujących przerwaniem leczenia (OR=1,76 [95% CI: 1,23; 2,51], $p=0,002$, RD=0,12 [95% CI: 0,05; 0,20], $p=0,002$, NNH_{13-18 mies.} =8 [95% CI: 4; 21]),
- ZN powodujących tymczasowe przerwanie leczenia (OR=2,21 [95% CI: 1,30; 3,75], $p=0,003$, RD=0,08 [95% CI: 0,03; 0,14], $p=0,003$, NNH_{13-18 mies.} =11 [95% CI: 7; 34]),
- ZN powodujących przerwanie leczenia (OR=3,27 [95% CI: 1,45; 7,38], $p=0,004$, RD=0,06 [95% CI: 0,02; 0,10], $p=0,002$, NNH_{13-18 mies.} =16 [95% CI: 10; 47]).

Świąd jamy ustnej, obrzęk jamy ustnej, świąd języka, parestezja jamy ustnej, obrzęk warg i podrażnienie gardła występowały istotnie statystycznie częściej w grupie 12 SQ-HDM w porównaniu do grupy PLA, natomiast w przypadku nudności, świądu warg, opuchlizny warg, opuchlizny języka i obrzęku gardła wykazano trend w kierunku większej częstości występowania w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Wyniki badań klinicznych potwierdzają efekty uzyskiwane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, gdzie uzyskano ponad dwukrotnie wyższy odsetek chorych z dobrze kontrolowaną astmą w porównaniu do wartości wyjściowych (Reibel 2021). Działania niepożądane w warunkach rzeczywistych występowały u ok. 30% pacjentów z AR i 36-41% pacjentów z astmą alergiczną+AR, z czego większość po pierwszym podaniu leku. Co więcej, większość działań niepożądanych była o łagodnym nasileniu i ustępowała samoistnie. Podobnie, doniesienia analizowane w ramach dodatkowych dowodów naukowych zgodnie wskazują na wyższą skuteczność produktu Acarizax® w porównaniu do placebo oraz łagodny profil bezpieczeństwa.

Wnioski

Analizy przeprowadzone u chorych z AR wykazały istotną statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej w porównaniu do placebo w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów AR oraz nasilenia objawów alergicznego zapalenia spojówek. Dodatkowo wykazano mniejsze zużycie leków przeciwalergicznymi, większą częstość występowania dni bez objawów oraz zaostrzeń AR, co przełożyło się na istotną poprawę jakości życia chorych według kwestionariusza RQLQ w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA. W przypadku nasilenia objawów i zużycia leków przeciwalergicznymi w AR, obserwowana poprawa była istotna klinicznie.

U pacjentów z astmą i AR obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia, jak również zaostrzenia z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami, wymagających zwiększonego zużycia SABA, czy powodujących pogorszenie funkcjonowania płuc, co ma szczególne znaczenie w ocenie ekonomicznych konsekwencji astmy, gdy leczenie zaostrzeń jest istotnym czynnikiem wpływającym na koszty terapii pacjentów z astmą. U chorych obserwowano poprawę jakości życia zgodnie z SF-36, szczególnie w zakresie zdrowia psychicznego i stanu emocjonalnego. Zmniejszenie nasilenia objawów AR i/lub astmy związane było ze zwiększeniem stężenia IgE i IgG4 we krwi pod wpływem stosowania 12 SQ-HDM SLIT. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzenia astmy u chorych przyjmujących 12 SQ-HDM SLIT osiągnęło poziom istotności klinicznej.

Analiza bezpieczeństwa wykazała zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie 12 SQ-HDM SLIT, co jest naturalną obserwacją w przypadku porównania z placebo, przy czym należy podkreślić, że zwiększona częstość dotyczyła głównie łagodnych zdarzeń niepożądanych, które ustępowały spontanicznie i występowały tylko w początkowej fazie leczenia (po 1. podaniu/w 1. tygodniu leczenia). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały reakcje miejscowe, głównie w postaci podrażnień i świądu w obrębie jamy ustnej i gardła. Przypadki ogólnoustrojowych działań niepożądanych, występujących po zastosowaniu produktu Acarizax® raportowano bardzo rzadko. W badaniach nie raportowano zgonów, a ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością.

Produkt Acarizax dostępny jest na rynku od lat, w związku z czym ma dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, potwierdzony w braku komunikatów bezpieczeństwa publikowanych przez URPL, EMA czy FDA.

We włączonych do analizy badaniach immunoterapia podjęzykowa stosowana było jako *add-on* do leczenia objawowego i wiązała się z uzyskiwaniem dodatkowych korzyści zdrowotnych, których osiągnięcie za pomocą optymalnej farmakoterapii jest niemożliwe.

Pomimo powszechnego przekonania o braku przestrzegania zaleceń lekarskich w warunkach domowych, wyniki badań wskazują na bardzo wysoki stopień dyscypliny terapeutycznej u chorych przyjmujących immunoterapię podjęzykową, sięgający 96% w badaniu P001 i 94% w badaniu MTRA.

Wyniki badań klinicznych potwierdzają efekty uzyskiwane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, gdzie uzyskano ponad dwukrotnie wyższy odsetek chorych z dobrze kontrolowaną astmą w porównaniu do wartości wyjściowych (Reibel 2021), a działania niepożądane występowały u ok. 30% pacjentów, z czego większość po pierwszym podaniu leku. Co więcej, większość działań niepożądanych była o łagodnym nasileniu i ustępowała samoistnie. Podobnie, doniesienia analizowane w ramach dodatkowych dowodów naukowych zgodnie wskazują na wyższą skuteczność produktu Acarizax® w porównaniu do placebo oraz łagodny profil bezpieczeństwa.

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

Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wykazanie przewagi jednej technologii nad drugą. **Mając na uwadze miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu alergicznego nieżyty nosa wywołanego przez roztocze kurzu domowego.** Immunoterapia podjęzykowa w postaci tabletek (w tym produktem leczniczym Acarizax®) charakteryzuje się jednak korzystnym profilem bezpieczeństwa, dzięki czemu możliwe jest leczenie w domu oraz ograniczenie liczby wizyt u specjalisty wymaganych w immunoterapii podskórnej. Należy

również podkreślić, że dla SCIT wiedza o skuteczności leczenia nie została w pełni potwierdzona wiarygodnymi badaniami klinicznymi.

Słowa kluczowe

12 SQ-HDM, wyciąg alergenowy, Acarizax, alergiczny nieżyt nosa, astma alergiczna, roztocze kurzu domowego, analiza kliniczna

1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczu kurzu domowego 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) u dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów:

- umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy;
- astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta).

Wnioskowane wskazanie dla produktu Acarizax® w populacji osób dorosłych jest zgodne z ChPL i jest zbieżne z wnioskowanym wskazaniem z 2017 roku (Zlecenie nr 57/2017). Zaktualizowany raport HTA przeprowadzono, w związku ze zmianą okoliczności dotyczących zarówno kwestii klinicznych (pojawienie się nowych rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej patrz Analiza problemu decyzyjnego), jak i ekonomicznych (patrz Analiza ekonomiczna i Analiza wpływu na budżet). W przypadku analizy klinicznej uwzględniono pojawienie się nowych klinicznych dowodów naukowych, w tym ocenę efektywności praktycznej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu abstraktów opublikowanych po 1 maja 2017 r. do części głównej przeglądu dołączono nieuwzględnione w poprzednim zleceniu (Zlecenie nr 57/2017) opracowania takie jak:

- analiza *post hoc* do badania MERIT (**Demoly 2017**),
- 2 abstrakty konferencyjne do badania MITRA (**Buchs 2018, Eriksson 2018**),
- skrócony opis badania MITRA (**Goldsohel 2017**),
- 2 badania efektywności praktycznej (**Demoly 2022 i Reiber 2021**).

Ponadto dodatkowo opisano 2 badania RCT dla produktu Acarizax® (**Bozek 2022 i VITAL**) i 1 badanie przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) dla produktu Acarizax® (**Sidenius 2021**) oraz 2 nowe badania dla produktu Novo-Helisen Depot® (**Lee 2018 i Li 2019**).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu alergicznego nieżytu nosa lub astmy oskrzelowej z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy oraz obecną praktykę kliniczną i terapie refundowane w Polsce, uznano, że odpowiednimi komparatorami dla standaryzowanego wyciągu alergenowego 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) w niniejszej analizie będą: preparat Novo-Helisen Depot®, zawierający wyciągi alergenowe roztoczy

kurzu domowego, stosowany w immunoterapii podskómej (SCIT) oraz leczenie objawowe (komparator dodatkowy).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: [REDACTED] Niewada M. Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024).

2 Analiza problemu decyzyjnego

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

██████████ Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024.

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: <ul style="list-style-type: none">• umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy;• astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta).
Interwencja (I)	Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i> , zawierający 12 SQ-HDM w liofilizacie podjęzykowym.
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• Novo-Helisen Depot® (komparator główny),• leczenie objawowe (komparator dodatkowy).
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• nasilenie objawów i/lub zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i/lub zapaleniu spojówek i/lub astmie,• ryzyko wystąpienia zaostrzenia astmy,• parametry związane z funkcjonowaniem dróg oddechowych (rynometria, spirometria, itp.),• stężenie przeciwciał IgE i IgG4,• jakość życia. Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• zgony,• zdarzenia niepożądane,• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,• ciężkie zdarzenia niepożądane,

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia,• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• badania randomizowane z grupą kontrolną,• opracowania wtórne,• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Aż 40 proc. Polaków doświadcza alergii wziewnych, z czego połowę wszystkich alergików stanowią ci uczuleni na kurz domowy. To oznacza, że 6 mln Polaków cierpi na alergię na roztocza, co plasuje ten alergen na pierwszym miejscu listy najczęściej uczulających substancji naturalnych. W sumie na alergię cierpi około 12 mln obywateli naszego kraju (Stelmach 2023), z których 8 mln ma alergiczny nieżyt nosa, a ponad 4 mln astmę (Nittner-Marszalska 2020).

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

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

Chorobowość i zachorowalność na świecie

Na świecie na alergiczny nieżyt nosa choruje 10-20% populacji ogólnej, co powoduje że jest uznawany za najczęstszą chorobę alergiczną na świecie (Samoliński 2014). Obecnie choroba ta jest powszechna na wszystkich kontynentach, a częstość jej występowania zwiększa się. Zachorowalność jest większa w krajach rozwiniętych, wśród mieszkańców aglomeracji miejskich oraz w młodszych grupach wiekowych. W Europie choruje 17-28,5% osób dorosłych, natomiast w Polsce - 25-31% populacji (więcej na terenach miejskich, a mniej na wiejskich), częściej mężczyźni (Szczeklik 2022). Osoby z alergicznym nieżytem nosa stanowią 30-60% wszystkich przypadków nieżytu nosa (Rutkowski 2008).

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

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

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

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



Chorobowość i zachorowalność w Polsce

Badanie ECAP

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

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

Objawy alergii dróg oddechowych występują przez większą część roku, a odsetek chorych leczonych aktywnie (przez więcej niż 4 tygodnie) wynosi ponad 50% uczulonych. Wyraźne zaostżenia dolegliwości zgłaszane są przez chorych głównie w okresie letnim, co nie znajduje potwierdzenia w testach skórnym. Wyniki oceny bąbla poalergenowego u osób silnie uczulonych (powyżej 5 mm), jak również słabo dodatnie reakcje (od 3 mm)

w zestawieniu z nasileniem dolegliwości po kontakcie z analizowanymi alergenami, **wskazują, że alergeny całoroczne mają znaczenie priorytetowe w chorobowości**. Objawy nadwrażliwości na roztocze *D. pteronyssinus* występowały u 14,5% pacjentów, mimo pozytywnych wyników testów skórnych u 23,4% pacjentów z rozpoznaniem choroby alergicznej (N=4 783) (Samoliński 2014).

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

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

Wyniki badania ECAP pod kątem częstości występowania nieżytów nosa omówiono również w pracy opublikowanej w 2009 roku. Objawy alergicznego nieżytu nosa w badaniu ankietowym zgłaszało 22,5% ankietowanych. Częstość występowania objawów AR u dzieci w wieku 13-14 lat była równa 24,6% (n=1 160). W badaniu ambulatoryjnym AR zdiagnozowano u 28,9% pacjentów (30,9% w populacji pacjentów w wieku 13-14 lat), w tym przewlekły AR u 52,3% pacjentów (Samoliński 2009).

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

Inne badania epidemiologiczne

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

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

Choroby niezakaźne i przewlekłe choroby układu oddechowego są głównymi przyczynami śmiertelności i zachorowalności na całym świecie (Viegi 2020).

Astma jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego (Szczeklik 2022) i w ogóle jedną z najczęstszych chorób niezakaźnych na świecie (García-Marcos 2023).

Szacuje się, że choruje na nią ok. 340 mln osób na świecie. Chorobowość w dorosłej populacji wynosi 1-18% (w Polsce 5,4%), aczkolwiek istnieją znaczne różnice między poszczególnymi krajami. Częściej chorują kobiety, w szczególności dotyczy to osób dorosłych (Szczeklik 2022). Liczba przypadków astmy znacznie wzrosła w ostatnich 25 latach (Mattiuzzi 2019). W 2017 r. raportowano 495 tys. zgonów z powodu astmy (Viegi 2020).

Chorobowość i zachorowalność na świecie

W publikacji Mattiuzzi 2019 ogólnosiwiatowe informacje epidemiologiczne dotyczące astmy uzyskano drogą elektronicznego wyszukiwania w bazie danych *Global Health Data Exchange* (GHDx). Zgodnie z nimi w 2017 roku zapadalność na astmę wyniosła 43,12 miliona nowych przypadków rocznie (0,56%), podczas gdy w tym samym roku chorobowość i śmiertelność wyniosły odpowiednio 272,68 miliona przypadków (3,57%) i 0,49 miliona zgonów (0,006%) (Mattiuzzi 2019).

Chorobowość z powodu astmy znacznie różniła się pomiędzy poszczególnymi regionami świata. W 2017 roku najwyższy wskaźnik chorobowości obserwowano w państwach Oceanii – nawet 10% mieszkańców tego regionu zmagало się z astmą. W tym regionie obserwowano również najwyższy poziom umieralności – ponad 30 osób na 100 tys. ludności. W Europie Zachodniej wskaźnik chorobowości był prawie dwukrotnie niższy i był to drugi region pod względem tego kryterium. Umieralność z powodu astmy była w tym regionie stosunkowo niska i wynosiła 1,4 zgonów na 100 tys. ludności. W Azji Południowej, pomimo stosunkowo niskiego wskaźnika chorobowości (2,2 tys. osób na 100 tys. ludności) obserwowano drugi co do wielkości wskaźnik umieralności. W tym regionie w 2017 roku z powodu astmy zmarło 16 osób na 100 tys. ludności. Najniższy wskaźnik umieralności w 2017 roku obserwowano w Europie Wschodniej (NFZ 2020).

W Europie w 2017 roku najwyższy wskaźnik chorobowości z powodu astmy, wynoszący 8 371 osób na 100 tys. ludności, obserwowano w Wielkiej Brytanii. Umieralność w tym kraju z powodu astmy wynosiła 20 zgonów na 1 mln ludności (NFZ 2020).

Znaczenie ma również definicja astmy. Celem publikacji Song 2022 było przedstawienie globalnych szacunków częstości występowania (rozpowszechnienia) astmy i przypadków astmy w 2019 r. zgodnie z czterema głównymi definicjami astmy stosowanymi w epidemiologii - obecnie występujący świszczący oddech, kiedykolwiek występujący świszczący oddech, obecnie występująca astma i kiedykolwiek występująca astma. W tym celu zidentyfikowano odpowiednie badania populacyjne opublikowane między 1 stycznia 1990 r. a 31 grudnia 2019 r. – odnaleziono 220 badań populacyjnych przeprowadzonych w 88 krajach. W 2019 r. globalne szacunki rozpowszechnienia astmy u osób w wieku 5-69 lat według różnych definicji, a mianowicie aktualnego świszczącego oddechu, stale świszczącego oddechu, aktualnej występującej astmy i kiedykolwiek występującej astmy wyniosły odpowiednio: 11,5% (95%CI: 9,1-14,3), 17,9% (95%CI: 14,2-22,3), 5,4% (95%CI: 3,2-9,0) i 9,8% (95%CI: 7,8-12,2). Przełożyło się to odpowiednio na: 754,6 mln (95%CI: 599,0-943,4), 1181,3 mln (95%CI: 938,0-1471,0), 357,4 mln (95%CI: 213,0-590,8), 645,2 mln (95%CI: 513,1- 806,2) chorych. Ogólna częstość występowania obecnie świszczącego oddechu wśród osób w wieku 5-69 lat była najwyższa w regionie afrykańskim i wynosiła 13,2% (95%CI: 10,5-16,5), a najniższa w regionie obu Ameryk i wynosiła 10,0% (95%CI: 8,0- 12,5). Szacunkowa częstość występowania astmy u osób w wieku od 5 do 69 lat była również najwyższa w regionie afrykańskim i wynosiła 11,3% (95%CI: 9,0-14,1), ale najniższa w regionie Azji Południowo-Wschodniej (8,8 [95%CI: 7,0-11,0]). Chociaż różne podejścia do identyfikacji

przypadków astmy w różnych warunkach bardzo utrudniają oszacowanie epidemiologiczne astmy, niniejsza analiza potwierdza, że przed pandemią COVID-19 w 2019 r. astma była powszechną globalną chorobą układu oddechowego, z większą częstością niż wcześniej zgłaszano w wielu miejscach na świecie (Song 2022).

W szacowaniu rozpowszechnienia znaczenie ma także metoda pomiaru. Aby zaadresować globalne obciążenie astmą, niezbędne są sekwencyjne standaryzowane badania, wykorzystujące dane możliwe do uzyskania we wszystkich warunkach na całym świecie. Osiągnięto to w czterech badaniach, prospektywnie gromadzących dane w celu oszacowania częstości występowania astmy: EISL (*International Study of Wheezing in Infants*), ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*), ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) i WHS (*World Health Survey*). W dwóch dużych międzynarodowych badaniach epidemiologicznych (ISAAC i WHS) obejmujących wszystkie regiony świata użyto własnych znormalizowanych metodologii opartych na kwestionariuszach z przekrojowym projektem badania, odpowiednim dla dużych populacji. Tylko badania ECRHS i ISAAC były w stanie powtórzyć te standardowe badania w dużej liczbie krajów, przy czym tylko ISAAC ma prawdziwie globalny zasięg, aby oszacować światowe trendy. Jednak od 2002-2003 (badanie EISL) nie było żadnych dalszych globalnych badań (uznano, że szacunki *Global Burden of Disease* są zbyt zróżnicowane) aż do fazy I badania GAN (*Global Asthma Network*), która jest zgodna z metodologią ISAAC i jest bliska ukończenia (Asher 2020).

W fazie I badania *Global Asthma Network* (GAN) oceniono częstość występowania objawów astmy w latach 2015-2020 za pomocą kwestionariuszy, stosując ten sam standardowy protokół badania, co w *International Study of Asthma and Allergies in Children* (ISAAC; jak w fazie I z 1992-1995 i III z 2000-2003). W badaniu uczestniczyli uczniowie w wieku 13-14 lat (młodzież) i opcjonalnie w wieku 6-7 lat (dzieci). Dodatkowo w GAN pojawiła się możliwość włączenia rodziców/opiekunów młodzieży i/lub dzieci jako grupy dorosłych. Dane dla dorosłych są mniej obszerne w związku z większą trudnością w odróżnieniu astmy od innych chorób układu oddechowego, takich jak przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), w starszych grupach wiekowych. Nie przeprowadzono standaryzowanych międzynarodowych porównań częstości występowania objawów astmy u osób starszych (Global Asthma Report 2022). Przekrojowe wyniki fazy I badania GAN (z lat 2015-2020) na temat rozpowszechnienia astmy zostały opublikowane w publikacji García-Marcos 2022 dla populacji dzieci i młodzieży, a w publikacji Mortimer 2022 dla dorosłych. Badanie García-Marcos 2022 objęło 157 784 nastolatków (13-14 lat) w 63 ośrodkach w 25 krajach oraz 101 777 dzieci (6-7 lat) w 44 ośrodkach w 16 krajach, a badanie Mortimer 2022 – 193 912 dorosłych (104 061 kobiet; średnia wieku \pm SD $38 \pm 7,5$ lat) w 43 ośrodkach w 17 krajach. Częstość występowania aktualnych objawów astmy wynosiła 11,0% u dzieci i 9,1% u młodzieży, a astmy kiedykolwiek – odpowiednio 10,5% i 7,6%. W populacji dorosłych ogólna częstość występowania (zakres) objawów wyniosła 6,6% (0,9-32,7%) dla aktualnego świszczącego oddechu i 4,4% (0,9-29,0%) dla astmy kiedykolwiek. Rozpowszechnienie różniło się pomiędzy ośrodkami w różnych krajach i w obrębie tego samego kraju (García-Marcos 2022, Mortimer 2022).

Chorobowość i zachorowalność w Polsce

Badanie ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) opisane powyżej dotyczyło również astmy. Astmę rozpoznawano z częstością 11% u dzieci (zarówno w wieku 6-7 lat, jak i 13-14 lat) i 9% u dorosłych (Samoliński 2014).

W badaniu ECAP sugeruje się, że nierozpoznanie w zakresie tej jednostki chorobowej sięga 70%, zarówno wśród mieszkańców miast, jak i terenów wiejskich (Samoliński 2014). Ponadto zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych niepoprawność w sprawozdawczości dotyczy wszystkich przewlekłych chorób układu oddechowego. Obserwowano duże zróżnicowanie udziału stanów astmatycznych wśród wszystkich hospitalizacji z powodu astmy pomiędzy województwami (wartość najwyższa 13%, najniższa 1%, średnia 4%) i raportowania chorób współistniejących mogących odpowiadać za występowanie zaostrzeń będących przyczyną hospitalizacji (MPZ 2017).

Zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych współczynnik zapadalności rejestrowanej na astmę na 100 tys. ludności wyniósł 548,8, a współczynnik chorobowości rejestrowanej na 100 tys. ludności – 4 878,3 (MPZ 2017).

Dane dotyczące epidemiologii astmy w Polsce w 2019 r. wg Globalnego Obciążenia Chorobami (ang. *Global Burden of Disease*, GBD) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 4. Epidemiologia astmy w Polsce w 2019 r. (GBD 2019/MPZ GBD).

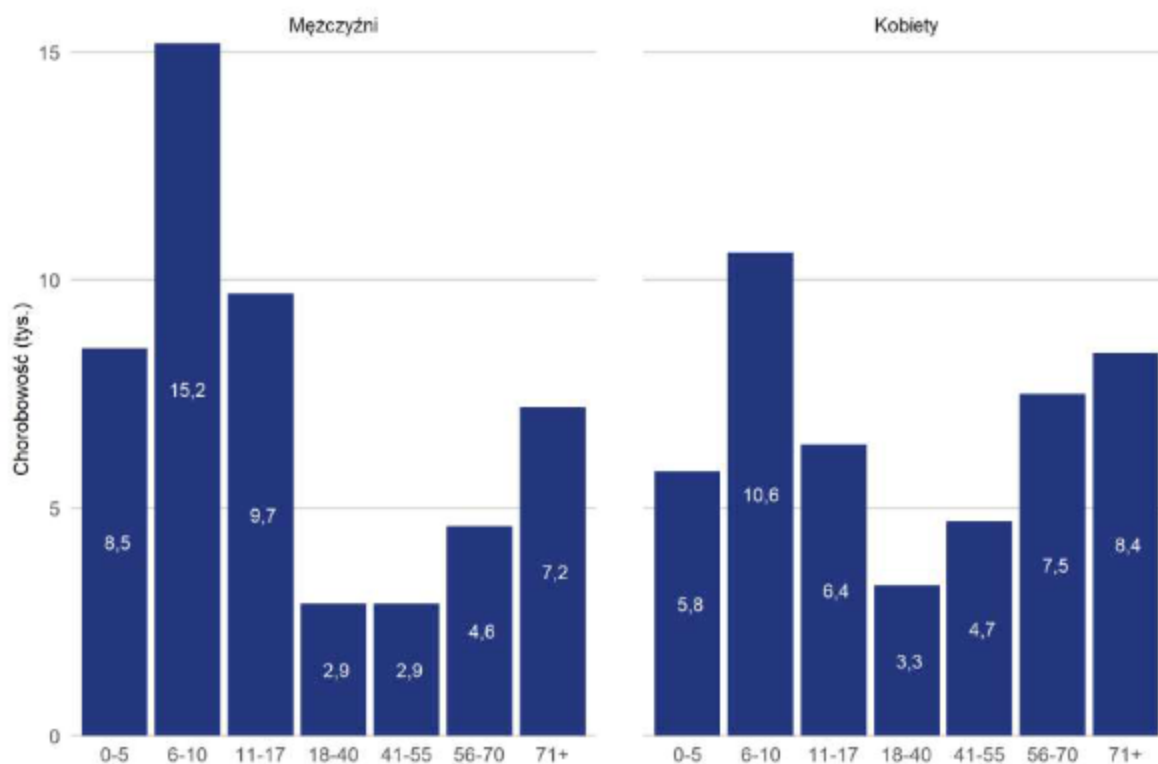
Parametr	Wartości średnie
Zapadalność (ang. <i>incidence</i>)	
liczba	248 709,78
współczynnik na 100 tys.	647,1
odsetek z wszystkich chorób	0,063%
odsetek z przewlekłych chorób układu oddechowego	43,92%
Chorobowość (ang. <i>prevalence</i>)	
liczba	2 214 693,25
współczynnik na 100 tys.	5 762,26
odsetek z wszystkich chorób	6,05%
odsetek z przewlekłych chorób układu oddechowego	60,1%
Umieralność	
liczba	523,58
współczynnik na 100 tys.	1,36
odsetek z wszystkich chorób	0,13%
odsetek z przewlekłych chorób układu oddechowego	4,61-4,75%

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia oszacowano liczbę osób chorych na astmę w Polsce w 2019 r.¹ na 2,17 mln, z czego 68,6% (1,4 mln) stanowiły osoby dorosłe. W 2019 roku liczba chorych była o 0,5% mniejsza niż w roku poprzedzającym. Wskaźnik chorobowości

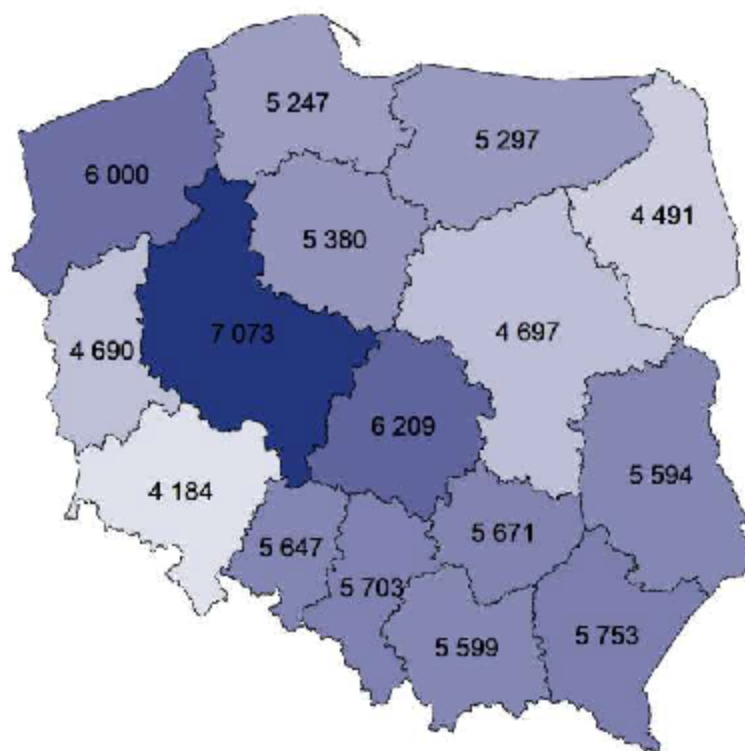
¹ Chorobowość rejestrowana – liczba pacjentów, dla których w danym roku lub poprzednich dwóch latach sprawozdano co najmniej jedno świadczenie z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym astmy (J45, J46 wg ICD-10) i które żyły na koniec danego roku.

astmy według płci i grup wiekowych w Polsce przedstawiono na poniższym wykresie wskaźnik chorobowości astmy według województw na kolejnym wykresie (NFZ 2020).

Rys. 1. Wskaźnik chorobowości rejestrowanej (w tys.) astmy (J45, J46 wg ICD-10) w przeliczeniu na 100 tys. ludności według płci i grup wiekowych – Polska, 2019 r. (NFZ 2020).



Rys. 2. Standaryzowany ogólnopolską strukturą wieku i płci wskaźnik chorobowości rejestrowanej astmy (J45, J46 wg ICD-10) w przeliczeniu na 100 tys. ludności według województwa zamieszkania pacjenta – Polska, 2019 r. (NFZ 2020).



Szacunki ekspertów dotyczące liczby chorych odczulanych w Polsce

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

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

Mając na uwadze powyższe szacunkowe dane liczbę chorych odczulanych w Polsce można oszacować w zakresie od 130 do 200 tys. chorych.² Około 20% jest odczulanych z powodu roztoczy kurzu domowego, co daje zakres od 26 do 40 tys. chorych.

Zgodnie z nowszymi oszacowaniami prof. dr hab. n. med. Jahnz-Różyk (oszacowania własne i na podstawie sprawozdań konsultantów wojewódzkich, dokonane głównie na podstawie

² W okresie COVID-19 problem stanowiła stabilność i ciągłość dostaw i liczba osób odczulanych zmniejszyła się z 16-200 tysięcy do 80-90 tysięcy (Jakubiak 2023).

danych sprzedażowych; należy podkreślić, że część pacjentów jest odczulana w prywatnych ośrodkach i nie jest sprawozdawana do NFZ) odczulanych jest ok. 30 000 pacjentów (łącznie dorosłych i dzieci; potwierdza to również dr n. med. Krupa-Borek) iniekcyjnie na alergie wziewne (w tym ok. 10 000 na roztocza kurzu domowego). 27 200 stosuje terapie podjęzykowe (61% sezonowe, 39% całoroczne) a Novo-Helisen (roztocza) - ok. 4 tys. terapie początkowe, ok. 8 tys. kontynuuje (informacja z 22.09.2022). Przed pandemią COVID-19 liczbę odczulanych szacowano na 145 000. Ok 40% pacjentów kwalifikowanych do SCIT przechodzi pozytywną kwalifikację i rozpoczyna leczenie (AOTMiT KOS).

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Obecnie w Polsce standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) nie jest refundowany w leczeniu dorosłych chorych z AR lub astmą oskrzelową z towarzyszącym AR wywołanymi alergią na kurz domowy (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu A („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”), spośród alergenów kurzu domowego, obecnie finansowane są następujące produkty:

- preparat Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego – *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM w postaci liofilizatu doustnego) we wskazaniu: leczenie młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E) (odpłatność: 30%);³
- trzy preparaty Novo-Helisen Depot® (alergeny kurzu domowego/wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, zawierające roztocze *D. farinae* i/lub roztocze *D. pteronyssinus* - w postaci zawiesiny do wstrzykiwań) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach nsa dzień wydania decyzji - zgodnie z ChPL wyciągi alergenowe przeznaczone są do odczulania (immunoterapii swoistej) w schorzeniach alergicznych (IgE-zależnych), takich jak: alergiczny katar (nieżyt nosa), alergiczne zapalenie spojówek, alergiczna astma oskrzelowa itd., wywoływane przez alergeny

³ Refundowany również bezpłatnie w ramach listy D1 (dla osób do ukończenia 18. roku życia).

niemożliwe do wyeliminowania ze środowiska pacjenta (ChPL Novo-Helisen Depot);
odpłatność ryczałtowa.⁴

W leczeniu objawowym AR i/lub astmy refundowane są: glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe, leki przeciwleukotrienowe, leki przeciwcholinergiczne, B₂-mimetyki, metyloksantyny (kromony nie są refundowane) - wykaz wszystkich tych preparatów wraz z poziomem finansowania przedstawiono w aneksie 16.1.

W ramach katalogu B („Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego”) w programie „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)” (załącznik B.44. do Obwieszczenia MZ) refundowane są 4 leki biologiczne – omalizumab w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej, mepolizumab lub benralizumab w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej oraz dupilumab w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 (poziom odpłatności: bezpłatny).

⁴ Refundowane również bezpłatnie w ramach listy D1 (dla osób do ukończenia 18. roku życia) i D2 (po ukończeniu 65. roku życia).

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

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

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- dorośli chorzy (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów:
 - umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany przez roztocza kurzu domowego, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy;
 - astma oskrzelowa wywołana alergią na roztocza kurzu domowego, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta);
 - rozszerzone w ramach strategii poszukiwania badań na: chorzy z łagodnym lub umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocze kurzu domowego lub z astmą oskrzelową wywołaną alergią na roztocza kurzu domowego.

Interwencja:

- Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego w dawce 12 SQ-HDM podawany podjęzykowo (SLIT);

Komparatory:

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

Punkty końcowe:

W ramach oceny skuteczności (oceniane razem lub oddzielnie):

- nasilenie objawów i/lub zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i/lub zapaleniu spojówek i/lub astmie,
- ryzyko wystąpienia zaostrzenia astmy,
- parametry związane z funkcjonowaniem dróg oddechowych (rynometria, spirometria, itp.),
- jakość życia.

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

Rodzaj badań:

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

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

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie standaryzowanego wyciągu 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) w analizowanej populacji chorych (dorośli chorzy z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocze kurzu domowego lub z astmą oskrzelową z towarzyszącym AR wywołanymi alergią na roztocza kurzu domowego).

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

Dodatkowo, w związku z brakiem we wcześniejszych wnioskach dla preparatu Acarizax (Zlecenia nr 057/2017 i 108/2020; AOTMiT BIP) badań RCT dla Novo-Helisen Depot® poszukiwano również badań efektywności praktycznej (≥100 pacjentów) i badań wtórnych dla tego produktu.

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

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

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- niewłaściwa populacja (np. chorzy z sezonowym AR, ujemny wynik testu skórniego i stężenia swoistych IgE),
- populacja azjatycka,
- niewłaściwa dawka preparatu Acarizax® (np. 6 SQ-HDM),
- badania przeprowadzone w komorze alergenowej,
- niewłaściwy komparator (np. inne preparaty SLIT albo preparaty alergenowe stosowane w celu odczulania na inne alergeny, alergoidy),
- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badanie opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań),
- publikacje w językach innych niż język polski i język angielski,
- badania RWE dla populacji mniejszej niż 500 chorych leczonych analizowaną interwencją i/lub komparatorem u chorych z alergicznym nieżytem nosa ± astmą wywołanymi przez kurz domowy,
- badania RCT, w których liczebność populacji przyjmującej oceniany produkt leczniczy jest ≤ 20 osób,
- nieadekwatny cel badania.

3.2 Źródła danych

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 04.03.2024 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 04.03.2024 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 04.03.2024 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp: 04.03.2024 r.), w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

3.3 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 4 marca 2024 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDAKTOR]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, patrz Tab. 5, Tab. 7, Tab. 9 odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *the Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań dotyczących skuteczności/ efektywności praktycznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów we wnioskowanym wskazaniu (kryteria włączenia zgodnie ze schematem PICO patrz rozdz. 3.1). Zastosowano zapytania dotyczące choroby, typu terapii oraz terapii podjęzykowej (w tym szukanego produktu).

W związku ze spodziewanym brakiem badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorem głównym, przeprowadzono osobno wyszukiwanie badań dla preparatu Novo-Helisen Depot®.

Nie wprowadzono ograniczenia na typ badań w związku z poszukiwaniem zarówno badań RCT, wtórnych, jak i efektywności praktycznej (patrz rozdz. 3.1).

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

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 04.03.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	rhinitis, allergic [MH]	24 113
#2	rhinitis, allergic OR allergic rhinitis OR allergic rhinitides OR rhinitides, allergic	36 253
#3	allergic asthma OR atopic asthma	53 061
#4	allergy asthma OR asthma, allergic OR allergic, asthma OR asthma, atopic OR asthma, allergy	185 716
#5	Asthma [mh]	144 691
#6	Asthma OR Asthmas OR Bronchial Asthma OR Asthma, Bronchial	222 354
#7	hypersensitivity [TW] OR allergy [TW] OR atopy [TW] OR atopic [TW] OR allergic [TW]	346 049
#8	#1 OR #2	36 253
#9	#3 OR #4	185 716
#10	#5 OR #6	222 354
#11	#7 AND #10	68 942
#12	#8 OR #9 OR #11	204 907
#13	Immunotherapy [MH] OR Desensitization, Immunologic [MH] OR Allergens [MH]	381 809
#14	immunotherapy OR desensiti* OR hyposensiti* OR immune therapy OR immunological therapy OR extract OR allergen OR allergen immunotherapy	2 096 069
#15	#13 OR #14	2 096 069
#16	(Pyroglyphidae [MH] OR Dermatophagoides pteronyssinus [MH] OR Dermatophagoides farinae [MH] OR antigens, dermatophagoides [MH]) OR (Pyroglyphidae OR Dermatophagoides pteronyssinus OR Dermatophagoides farinae OR antigens, dermatophagoides OR antigens dermatophagoides) OR ((mite[TW] OR dust[TW]) AND (allergy[TW] OR hypersensitivity[TW] OR atopy [TW]))	13 922
#17	#15 AND #16	10 833
#18	#12 AND #17	6 555
#19	ACARIZAX OR ALK OR sqhdm OR sq-hdm	15 330
#20	Sublingual Immunotherapy [MH]	759
#21	sublingual OR SLIT	35 932
#22	#19 OR #20 OR #21	51 025
#23	#18 AND #22	581
#24	Animals [MH] NOT Humans [MH]	5 199 280
#25	#23 NOT #24	565
#26	#25 AND Filters: from 2017/5/1 - 3000/12/12	243

Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Novo-Helisen Depot® w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 04.03.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	rhinitis, allergic [MH]	24 113
#2	rhinitis, allergic OR allergic rhinitis OR allergic rhinitides OR rhinitides, allergic	36 253
#3	allergic asthma OR atopic asthma	53 061
#4	allergy asthma OR asthma, allergic OR allergic, asthma OR asthma, atopic OR asthma, allergy	185 716
#5	Asthma [mh]	144 691
#6	Asthma OR Asthmas OR Bronchial Asthma OR Asthma, Bronchial	222 354
#7	hypersensitivity [TW] OR allergy [TW] OR atopy [TW] OR atopic [TW] OR allergic [TW]	346 049
#8	#1 OR #2	36 253
#9	#3 OR #4	185 716
#10	#5 OR #6	222 354
#11	#7 AND #10	68 942
#12	#8 OR #9 OR #11	204 907
#13	Immunotherapy [MH] OR Desensitization, Immunologic [MH] OR Allergens [MH]	381 809
#14	immunotherapy OR desensiti* OR hyposensiti* OR immune therapy OR immunological therapy OR extract OR allergen OR allergen immunotherapy	2 096 069
#15	#13 OR #14	2 096 069
#16	(Pyroglyphidae [MH] OR Dermatophagoides pteronyssinus [MH] OR Dermatophagoides farinae [MH] OR antigens, dermatophagoides [MH]) OR (Pyroglyphidae OR Dermatophagoides pteronyssinus OR Dermatophagoides farinae OR antigens, dermatophagoides OR antigens dermatophagoides) OR ((mite[TW] OR dust[TW]) AND (allergy[TW] OR hypersensitivity[TW] OR atopy [TW]))	13 922
#17	#15 AND #16	10 833
#18	#12 AND #17	6 555
#19	(novohelisen OR novo helisen OR novohelisen depot OR allergopharma OR Novo-Helisen Depot)	487
#20	depot AND (subcutaneous OR SCIT)	4 166
#21	#19 OR #20	4 645
#22	#18 AND #21	37
#23	Animals [MH] NOT Humans [MH]	5 199 280
#24	#22 NOT #23	37

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 04.03.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'allergic rhinitis'/exp	59 791
#2	'rhinitis, allergic' OR 'allergic rhinitis' OR 'allergic rhinitides' OR 'rhinitides, allergic'	47 873
#3	'allergic asthma'/exp OR 'allergic asthma' OR 'atopic asthma'	37 050
#4	'allergy asthma' OR 'asthma, allergic' OR 'allergic, asthma' OR 'asthma, atopic' OR 'asthma, allergy'	77 233
#5	'asthma'/exp	322 763
#6	'asthma' OR 'asthmas' OR 'bronchial asthma' OR 'asthma, bronchial'	391 973
#7	'hypersensitivity' OR 'allergy' OR 'atopy' OR 'atopic' OR 'allergic'	748 439
#8	#1 OR #2	64 587
#9	#3 OR #4	78 104
#10	#5 OR #6	393 036
#11	#7 AND #10	185 999
#12	#8 OR #9 OR #11	215 513
#13	'immunotherapy'/exp OR 'desensitization'/exp OR 'allergen'/exp	421 651
#14	'immunotherapy' OR desensiti* OR hyposensiti* OR 'immune therapy' OR 'immunological therapy' OR 'extract' OR 'allergen' OR 'allergen immunotherapy'	1 014 955
#15	#13 OR #14	1 081 055
#16	('pyroglyphidae'/exp OR 'dermatophagoides pteronyssinus'/exp OR 'dermatophagoides farinae'/exp) OR ('Pyroglyphidae' OR 'Dermatophagoides pteronyssinus' OR 'Dermatophagoides farinae' OR 'antigens, dermatophagoides' OR 'antigens dermatophagoides') OR (('mite' OR 'dust') AND ('allergy' OR 'hypersensitivity' OR 'atopy'))	29 024
#17	#15 AND #16	20 068
#18	<u>#12 AND #17</u>	14 124
#19	'ACARIZAX' OR 'ALK' OR 'sqhdm' OR 'sq-hdm'	29 435
#20	'sublingual immunotherapy'/exp	3 100
#21	sublingual OR SLIT	75 141
#22	#19 OR #20 OR #21	103 870
#23	#18 AND #22	1 823
#24	animal/exp NOT human/exp	6 090 135
#25	#23 NOT #24	1 702
#26	#25 AND [embase]/lim	1 634
#27	#26 AND [01-05-2017]/sd	626

Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Novo-Helisen Depot® w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 04.03.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'allergic rhinitis'/exp	59 791
#2	'rhinitis, allergic' OR 'allergic rhinitis' OR 'allergic rhinitides' OR 'rhinitides, allergic'	47 873
#3	'allergic asthma'/exp OR 'allergic asthma' OR 'atopic asthma'	37 050
#4	'allergy asthma' OR 'asthma, allergic' OR 'allergic, asthma' OR 'asthma, atopic' OR 'asthma, allergy'	77 233
#5	'asthma'/exp	322 763
#6	'asthma' OR 'asthmas' OR 'bronchial asthma' OR 'asthma, bronchial'	391 973
#7	'hypersensitivity' OR 'allergy' OR 'atopy' OR 'atopic' OR 'allergic'	748 439
#8	#1 OR #2	64 587
#9	#3 OR #4	78 104
#10	#5 OR #6	393 036
#11	#7 AND #10	185 999
#12	#8 OR #9 OR #11	215 513
#13	'immunotherapy'/exp OR 'desensitization'/exp OR 'allergen'/exp	421 651
#14	'immunotherapy' OR desensiti* OR hyposensiti* OR 'immune therapy' OR 'immunological therapy' OR 'extract' OR 'allergen' OR 'allergen immunotherapy'	1 014 955
#15	#13 OR #14	1 081 055
#16	('pyroglyphidae'/exp OR 'dermatophagoides pteronyssinus'/exp OR 'dermatophagoides farinae'/exp) OR ('Pyroglyphidae' OR 'Dermatophagoides pteronyssinus' OR 'Dermatophagoides farinae' OR 'antigens, dermatophagoides' OR 'antigens dermatophagoides') OR (('mite' OR 'dust') AND ('allergy' OR 'hypersensitivity' OR 'atopy'))	29 024
#17	#15 AND #16	20 068
#18	<u>#12 AND #17</u>	14 124
#19	(novohelisen OR 'novo helisen' OR 'novohelisen depot' OR allergopharma OR 'Novo-Helisen Depot')	808
#20	depot AND ('subcutaneous immunotherapy'/exp OR subcutaneous OR SCIT)	4 418
#21	#19 OR #20	5 191
#22	#18 AND #21	218
#23	animal/exp NOT human/exp	6 090 135
#24	#22 NOT #23	200
#25	#24 AND [em base]/lim	194

Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 04.03.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees	3 859
#2	'rhinitis, allergic' OR 'allergic rhinitis' OR 'allergic rhinitides' OR 'rhinitides, allergic'	9 205
#3	'allergic asthma' OR 'atopic asthma'	7 738
#4	'allergy asthma' OR 'asthma, allergic' OR 'allergic, asthma' OR 'asthma, atopic' OR 'asthma, allergy'	13 336
#5	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	15 016
#6	'asthma' OR 'asthmas' OR 'bronchial asthma' OR 'asthma, bronchial'	38 555
#7	'hypersensitivity' OR 'allergy' OR 'atopy' OR 'atopic' OR 'allergic'	51 838
#8	#1 OR #2	9 205
#9	#3 OR #4	13 336
#10	#5 OR #6	38 564
#11	#7 AND #10	13 733
#12	#8 OR #9 OR #11	19 659
#13	MeSH descriptor: [Immunotherapy] explode all trees	12 047
#14	MeSH descriptor: [Desensitization, Immunologic] explode all trees	1 369
#15	MeSH descriptor: [Allergens] explode all trees	2 476
#16	#13 OR #14 OR #15	13 543
#17	'immunotherapy' OR desensiti* OR hyposensiti* OR 'immune therapy' OR 'immunological therapy' OR 'extract' OR 'allergen' OR 'allergen immunotherapy'	65 741
#18	#16 OR #17	73 408
#19	MeSH descriptor: [Pyroglyphidae] explode all trees	356
#20	MeSH descriptor: [Dermatophagoides pteronyssinus] explode all trees	91
#21	MeSH descriptor: [Dermatophagoides farinae] explode all trees	50
#22	MeSH descriptor: [Antigens, Dermatophagoides] explode all trees	371
#23	#19 OR #20 OR #21 OR #22	564
#24	('Pyroglyphidae' OR 'Dermatophagoides pteronyssinus' OR 'Dermatophagoides farinae' OR 'antigens, dermatophagoides' OR 'antigens dermatophagoides') OR (('mite' OR 'dust') AND ('allergy' OR 'hypersensitivity' OR 'atopy'))	2 072
#25	#23 OR #24	2 072
#26	#18 AND #25	1 621
#27	#12 AND #26	1 346
#28	'ACARIZAX' OR 'ALK' OR 'sqhdm' OR 'sq-hdm'	2 032
#29	MeSH descriptor: [Sublingual Immunotherapy] explode all trees	220
#30	sublingual OR SLIT	7 675
#31	#28 OR #29 OR #30	9 496
#32	#27 AND #31	456

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#33	#32 with Cochrane Library publication date from May 2017 to present	211
	#33 in Cochrane Reviews	4
	#33 in Clinical Trials	206
	#33 in Clinical Answers	1

Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Novo-Helisen Depot® w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 04.03.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees	3 859
#2	'rhinitis, allergic' OR 'allergic rhinitis' OR 'allergic rhinitides' OR 'rhinitides, allergic'	9 205
#3	'allergic asthma' OR 'atopic asthma'	7 738
#4	'allergy asthma' OR 'asthma, allergic' OR 'allergic, asthma' OR 'asthma, atopic' OR 'asthma, allergy'	13 336
#5	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	15 016
#6	'asthma' OR 'asthmas' OR 'bronchial asthma' OR 'asthma, bronchial'	38 555
#7	'hypersensitivity' OR 'allergy' OR 'atopy' OR 'atopic' OR 'allergic'	51 838
#8	#1 OR #2	9 205
#9	#3 OR #4	13 336
#10	#5 OR #6	38 564
#11	#7 AND #10	13 733
#12	<u>#8 OR #9 OR #11</u>	<u>19 659</u>
#13	MeSH descriptor: [Immunotherapy] explode all trees	12 047
#14	MeSH descriptor: [Desensitization, Immunologic] explode all trees	1 369
#15	MeSH descriptor: [Allergens] explode all trees	2 476
#16	#13 OR #14 OR #15	13 543
#17	'immunotherapy' OR desensiti* OR hyposensiti* OR 'immune therapy' OR 'immunological therapy' OR 'extract' OR 'allergen' OR 'allergen immunotherapy'	65 741
#18	#16 OR #17	73 408
#19	MeSH descriptor: [Pyroglyphidae] explode all trees	356
#20	MeSH descriptor: [Dermatophagoides pteronyssinus] explode all trees	91
#21	MeSH descriptor: [Dermatophagoides farinae] explode all trees	50
#22	MeSH descriptor: [Antigens, Dermatophagoides] explode all trees	371
#23	#19 OR #20 OR #21 OR #22	564
#24	('Pyroglyphidae' OR 'Dermatophagoides pteronyssinus' OR 'Dermatophagoides farinae' OR 'antigens, dermatophagoides' OR 'antigens dermatophagoides') OR (('mite' OR 'dust') AND ('allergy' OR 'hypersensitivity' OR 'atopy'))	2 072
#25	#23 OR #24	2 072

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#26	#18 AND #25	1 621
#27	#12 AND #26	1 346
#28	(novohelisen OR 'novo helisen' OR 'novohelisen depot' OR allergopharma OR 'Novo-Helisen Depot')	60
#29	depot AND (subcutaneous OR SCIT)	408
#30	#28 OR #29	467
#31	#27 AND #30	35
	#31 in Cochrane Reviews	2
	#31 in Clinical Trials	33

3.4 Selekcja informacji

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

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

3.5 Ocena wiarygodności badań

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

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniono przy użyciu skali Jadad (Jadad 1996) oraz Cochrane (Higgins 2011) (patrz aneksy 16.2, 16.3).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,

- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

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

W aneksie 16.8 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

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

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności i były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi.

W badaniach włączonych do przeglądu, wyniki dla zmiennych dychotomicznych przedstawiono w postaci odsetków chorych, u których wystąpiło zdarzenie. W przypadku dychotomicznych punktów końcowych, jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

W przypadku zmiennych ciągłych wyniki przedstawiono w postaci średniej i miary rozrzutu oraz mediany i rozstępu międzykwartylowego. W przypadku ciągłych punktów końcowych, jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD). W celu wygenerowania wykresów *forest plot* dla ciągłych punktów końcowych w programie RevMan (opcja „*generic inverse variance*”), obliczono błędy standardowe (SE, ang. *standard error*) dla kolejnych wartości MD dla poszczególnych punktów końcowych, na podstawie podanych w publikacji przedziałów ufności i/lub poziomów istotności statystycznej.

Dla powyższych miar wyznaczono 95% przedziały ufności.

Dodatkowe wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w postaci opisowej.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 365. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA dotyczących stosowania produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżyty nosa lub astmy z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanych roztoczymi kurzu domowego w porównaniu z preparatem Novo-Helisen Depot® (komparator główny) lub leczeniem objawowym (komparator dodatkowy). Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE i *the Cochrane Library* oraz na wybranych stronach agencji oceny technologii medycznych z datą odcięcia 4 marca 2024 r. (patrz rozdz. 3.2 i 3.3).

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

Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych, wtórnych, efektywności praktycznej), przedstawiono w rozdz. 4.2.

Spis badań wykluczonych z przeglądu systematycznego przedstawiono w aneksie (patrz rozdz. 16.6).

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Przy pomocy zastosowanych strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax®, jak również badań dotyczących efektywności praktycznej i opracowań wtórnych. Ze względu na spodziewany brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego produktu Acarizax z komparatorem głównym, tj. Novo-Helisen Depot, do wyszukiwania badań z udziałem Novo-Helisen Depot® wykorzystano osobne strategie.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Kolejnym etapem selekcji był przegląd pełnych tekstów.

Do dnia 4 marca 2024 r. nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot®.

Ostatecznie do części głównej niniejszego przeglądu włączono 3 publikacje dla 3 badań RCT (Acarizax® + leczenie objawowe vs PLA + leczenie objawowe) zidentyfikowane w ramach raportu INAR z 2017 roku:

- MERIT (Demoly 2016) - chorzy w wieku 18-65 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa ± z apaleniem spojówek ± astmą wywołanymi roztocznymi kurzu domowego;
- POO1 (Nolte 2016) - chorzy w wieku ≥ 12 lat (charakterystyka wyjściowa populacji wskazuje na średnią wieku 35 ± 14 lat, w związku z czym zdecydowano o włączeniu badania do przeglądu) z alergicznym nieżytem nosa ± zapaleniem spojówek ± astmą, wywołanym przez roztocze kurzu domowego, wymagającym leczenia przez ostatni rok;
- MITRA (Virchow 2016) - chorzy w wieku ≥ 18 lat (charakterystyka wyjściowa populacji wskazuje na średnią wieku 33 ± 12 lat, w związku z czym zdecydowano o włączeniu badania do przeglądu) z astmą alergiczną niezbyt dobrze kontrolowaną za pomocą ICS lub produktów połączonych oraz alergicznym nieżytem nosa (w kryteriach włączenia nie doprecyzowano stopnia nasilenia AR, który zgodnie z wnioskowanym wskazaniem powinien być umiarkowany do ciężkiego, jednak można założyć, że przy astmie alergicznej stopień zaawansowania AR jest znaczny), trwającymi >1 rok, wywołanymi głównie przez kurz domowy.

Pozostałe badania włączone do analizy klinicznej INAR z 2017 roku lub HealthQuest z 2020 roku nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu abstraktów opublikowanych po 1 maja 2017 r. (tj. w ramach niniejszego raportu HTA) do części głównej przeglądu dołączono:

- analizę *post hoc* do badania MERIT (Demoly 2017);
- 2 abstrakty konferencyjne do badania MITRA (Buchs 2018, Eriksson 2018),
- skrócony opis badania MITRA (Goldsobel 2017),
- 2 badania efektywności praktycznej (Demoly 2022 i Reiber 2021).

Ponadto, pomimo braku spełnienia predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań do niniejszego przeglądu, w ramach dodatkowych dowodów naukowych opisano 2 badania RCT dla Acarizaxu (Bozek 2022 - wykluczone ze względu na zbyt niską liczebność populacji oraz ujemne wyniki testów skórnych i stężenia IgE, VITAL - wykluczone ze względu na zbyt niską liczebność populacji), 1 badanie RWE dla Acarizaxu (Sidenius 2021 - wykluczone ze względu na zbyt niską liczebność populacji) oraz 3 badania dla Novo-Helisen Depot (Ullrich 2007, które zidentyfikowano w ramach przeglądu INAR z 2017 r., Lee 2018 oraz Li 2019 - wybrano badania największe i jednocześnie najbardziej zbliżone charakterystyką do predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia).

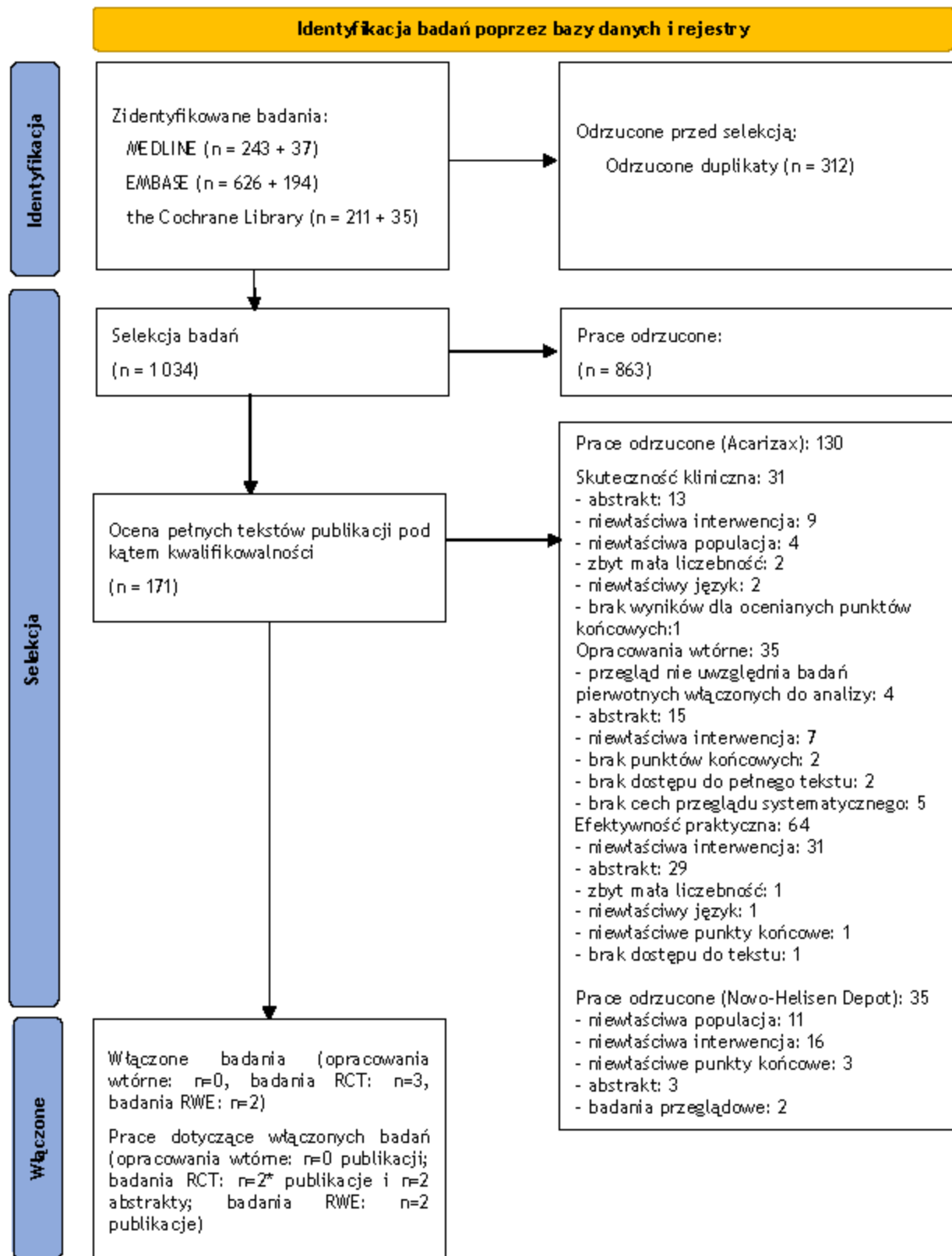
Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych, wtórnych i efektywności praktycznej), przedstawiono na poniższym rysunku.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listy publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 16.5.

Listy publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 16.6.

Rys. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla wyciągu alergenowego Acarizax + Novo-Helisen Depot® (diagram PRISMA 2020).



* 3 publikacje główne do badań MERIT (Demoly 2016), P001 (Nolte 2016) i MITRA (Virchow 2016) zostały włączone na podstawie wyników przeglądu przeprowadzonego przez INAR w 2017 roku. Pozostałe badania włączone do analizy klinicznej INAR z 2017 roku lub HealthQuest z 2020 roku nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego.

4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 2 randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie standaryzowanego wyciągu alergenowego w dawce 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) z PLA w populacji chorych z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocze kurzu domowego (badanie MERIT i P001) oraz 1 badanie RCT porównujące bezpośrednio 12 SQ-HDM SLIT z PLA w populacji chorych z astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez roztocze kurzu domowego (badanie MITRA). We wszystkich badaniach dopuszczono możliwość stosowania leczenia objawowego.

Alergiczny nieżyt nosa

MERIT (MT-06) to podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne fazy III, przeprowadzone w 100 ośrodkach w 12 krajach Europy, porównujące wyciąg 12 SQ-HDM SLIT, 6 SQ-HDM SLIT (niebędący przedmiotem niniejszej analizy) i placebo, do którego kwalifikowano dorosłych pacjentów w wieku 18-65 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa ± zapaleniem spojówek ± astmą, wywołanymi roztoczymi kurzu domowego.

Badanie składało się z 3 okresów: 15-dniowego okresu obserwacji przed randomizacją, 10-miesięcznego okresu leczenia podtrzymującego (codzienne prowadzenie dziennika w 4, 14, 24 i 34 tyg.) oraz 2 miesięcznego okresu oceny skuteczności (codzienne prowadzenie dziennika; od 1 października do 15 marca w celu uniknięcia objawów związanych z alergią na pyłki). Łącznie czas leczenia wynosił ok. 12 mies.

Nasilenie choroby podczas kwalifikacji do badania MERIT oceniano za pomocą testów skórnych pod kątem odpowiedzi na *D. pteronyssinus* i *D. farinae* (średnica bąbla co najmniej 3 mm) oraz na podstawie poziomu w surowicy specyficznych przeciwciał IgE przeciwko *D. pteronyssinus* i *D. farinae* (co najmniej 0,7 kU/L), a także za pomocą wartości wskaźnika oceny objawów AR, wynoszącego ≥ 6 punktów lub ≥ 5 punktów z jednym ciężkim objawem przez ≥ 8 dni podczas 15-dniowego okresu początkowego poprzedzającego proces randomizacji.

Randomizacja blokowa (wielkość bloku: 6) ze stratyfikacją została przeprowadzona przez niezależnego statystyka. Do badania włączono 318 pacjentów w grupie 12 SQ-HDM SLIT i 338 pacjentów w grupie PLA.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji:

- FAS-MI (ang. *full analysis set with multiple imputations*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, gdzie brakujące dane zastępowano metodą Rubina w sposób konserwatywny, tj. zakładano brak efektu leczenia w grupie aktywnej - spełnienie kryteriów populacji ITT (tylko pierwszorzędowy punkt końcowy i jego składowe);
- FAS (ang. *full analysis set*) - pacjenci z kompletnymi danymi;
- PP (*per protocol*) - pacjenci bez naruszeń protokołu.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT.

P001 to podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie fazy III, przeprowadzone w 182 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo 12 SQ-HDM SLIT i PLA, do którego kwalifikowano chorych w wieku ≥ 12 lat z alergicznym nieżytem nosa \pm zapaleniem spojówek \pm astmą, wywołanymi przez roztocze kurzu domowego, wymagającymi leczenia przez ostatni rok.

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

Pacjentów randomizowano 1:1 do ramienia 12 SQ-HDM SLIT i PLA oraz stratyfikowano zgodnie z następującymi kryteriami:

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

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

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

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

Do badania włączono 1 482 chorych - 741 pacjentów w grupie 12 SQ-HDM SLIT i 741 pacjentów w grupie PLA.

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

Ocenę skuteczności przeprowadzano w populacji FAS (ang. *full analysis set*) określonej jako chorzy, którzy przyjęli jedną lub więcej dawek podczas leczenia (łącznie 1 481 chorych). Natomiast ocenę bezpieczeństwa przeprowadzano w populacji ASaT (ang. *All Subjects as Treated*) określonej jako chorzy, którzy przyjęli jedną lub więcej dawek (łącznie 1 481

chorych) z uwzględnieniem procesu *cross-over*, w wyniku którego 3 chorych randomizowanych do grupy placebo otrzymało jedną lub więcej dawek SLIT, natomiast 2 pacjentów w grupie SLIT otrzymało 1 lub więcej dawek PLA.

Astma alergiczna + alergiczny nieżyt nosa (AA+AR)

MITRA (MT-04) to podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne fazy III, przeprowadzone w 109 ośrodkach w 13 krajach Europy, porównujące wyciąg 12 SQ-HDM SLIT, 6 SQ-HDM SLIT (niebędący przedmiotem niniejszej analizy) i placebo, do którego kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 18 lat z astmą alergiczną niezbyt dobrze kontrolowaną za pomocą ICS lub produktów połączonych oraz alergicznym nieżytem nosa trwającymi >1 rok, wywołanymi głównie przez kurz domowy.

Badanie składało się z 3 faz: 5-7 tyg. *screeningu* (okres 1), 7-12 mies. okresu podawania interwencji jako leku dodanego do ICS (elektroniczny dziennik wypełniano w ciągu ostatnich 4 tyg. okresu 2) oraz 6 mies. okresu redukcji dawki ICS (okres 3: pierwsze 3 mies. - 50% redukcja dawki ICS, kolejne 3 mies. - 100% redukcja dawki ICS).

Nasilenie choroby podczas kwalifikacji do badania MERIT oceniano za pomocą testów skórnych pod kątem odpowiedzi na *D. pteronyssinus* i *D. farinae* (średnica bąbla co najmniej 3 mm) oraz na podstawie poziomu w surowicy specyficznych przeciwciał IgE przeciwko *D. pteronyssinus* i *D. farinae* (co najmniej 0,7 kU/L).

Randomizacja blokowa (wielkość bloku: 6) ze stratyfikacją została przeprowadzona przez niezależnego statystyka z wykorzystaniem systemu SAS. Do badania włączono 282 pacjentów w grupie 12 SQ-HDM SLIT i 277 pacjentów w grupie PLA.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji:

- FAS-MI (ang. *full analysis set with multiple imputations*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, gdzie brakujące dane zastępowano metodą Rubina w sposób konserwatywny, tj. zakładano brak efektu leczenia w grupie aktywnej - spełnienie kryteriów populacji ITT (tylko pierwszorzędowy punkt końcowy);
- FAS (ang. *full analysis set*) - pacjenci z kompletnymi danymi.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT.

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

Tab. 11. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Po równywaniu interwencji wraz z liczebnością grup, N
Alergiczny nieżyt nosa (AR)							
MERIT	międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, badanie kliniczne fazy III	równoległe	100 ośrodków w 12 krajach europejskich	992	12 mies.	dorośli chorzy w wieku 18-65 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa ± zapaleniem spojówek ± astmą wywołanymi roztoczami kurzu domowego	<ul style="list-style-type: none"> • 12 SQ-HDM SLIT, N=318 • 6 SQ-HDM SLIT, N=336 • PLA, N=338
POO1	międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne fazy III	równoległe	182 ośrodki w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie	1 482	52 tyg.	chorzy w wieku ≥ 12 lat z alergicznym nieżytem nosa ± zapaleniem spojówek ± astmą, wywołanymi przez roztocze kurzu domowego, wymagającym leczenia przez ostatni rok	<ul style="list-style-type: none"> • 12 SQ-HDM SLIT, N= 741, • PLA, N=741
Astma oskrzelowa z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa (AA+AR)							
MITRA	międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne fazy III	równoległe	109 ośrodków w 13 krajach europejskich	834	1 faza - screening 5-7 tygodni, 2 faza - add-on z ICS 7-12 miesięcy, 3 faza - redukcja dawki ICS 6 miesięcy	chorzy w wieku ≥18 lat z astmą alergiczną niezbyt dobrze kontrolowaną za pomocą ICS lub produktów połączonych oraz alergicznym nieżytem nosa trwającymi >1 rok wywołanymi głównie przez kurz domowy.	<ul style="list-style-type: none"> • 12 SQ-HDM SLIT, N=282 • 6 SQ-HDM SLIT, N=275 • PLA, N=277

Tab. 12. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Alergiczny nieżyt nosa (AR)						
MERIT	Tak	Opisane	ALK-Abello A/S	Nie*	H: 12 SQ-HDM=placebo	Tak
P001	Tak	Opisane	Merck & Co.	Nie**	H: bd (domyślnie superiority)	Tak
Asthma oskrzelowa z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa (AA+AR)						
MITRA	Tak	Opisane	ALK-Abello A/S	Nie*	H: 12 SQ-HDM=placebo	Tak

* Jedynie w przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego, analizy przeprowadzono w populacji FAS-MI (ang. *full analysis set with multiple imputations*) obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, gdzie brakujące dane zastępowano metoda Rubina w sposób konserwatywny, tj. zakładano brak efektu leczenia w grupie aktywnej, drugorzędowe punkty końcowe oceniano w populacji FAS (pacjenci z kompletnymi danymi) i PP (pacjenci bez naruszeń protokołu; tylko badanie MERIT); ** Skuteczność analizowano w populacji FAS obejmującej pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (z wykluczeniem 1 pacjenta, który został wycofany przed rozpoczęciem 8-tygodniowego okresu oceny skuteczności), natomiast bezpieczeństwo analizowano w populacji ASaT (ang. *All Subject as Treated*), obejmującej pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku zgodnie z obecnym leczeniem z uwzględnieniem *cross-over* u 5 pacjentów.

Tab. 13. Charakterystyka interwencji zastosowanych w badaniu MERIT i P001.

Badanie	Interwencja	Skład	Dawkowanie i droga podania	Okres leczenia	Kointerwencje
Alergiczny nieżyt nosa (AR)					
MERIT	ACARIZAX	Standaryzowany wyciąg alergenowy dwóch gatunków roztoczy kurzu domowego <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i> w stosunku 1:1, zawartość alergenów głównych Der p 1, Der f 1, Der p 2, Der f 2 w stosunku 1:1:1:1	1 tabletkę dziennie, podjęzykowo. Pacjenci przyjmowali pierwszą dawkę leku pod nadzorem lekarza i byli obserwowani przez ≥ 30 min.	12 mies.	<p>Farmakoterapia AR i/lub zapalenia spojówek w postaci:</p> <ul style="list-style-type: none"> Objawy ze strony nosa: doustne leki antyhistaminowe (desloratadyna, tabletki 5 mg) lub kortykosteroidy donosowe w postaci spray (budezonid, 64 μg/dawka) Objawy ze strony oczu: antyhistaminowe krople do oczu (azelastyna 0,05% lub lodoksamid 0,1%), za wyjątkiem Serbii, gdzie stosowano doustnie leki antyhistaminowe. <p>Maksymalna dzienna dawka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Doustne leki antyhistaminowe: 1 tabletkę, Kortykosteroidy donosowe: 2 rozpylenia do każdego otworu nosowego Krople antyhistaminowe: 2 krople do każdego oka. <p>Pacjenci z astmą przed rozpoczęciem leczenia mogli przyjmować ≤ 400 μg budezonidu lub ekwiwalent, w trakcie</p>
	PLA	Placebo w postaci tabletki o takim samym wyglądzie, zapachu i smaku jak interwencja aktywna			

Badanie	Interwencja	Skład	Dawkowanie i droga podania	Okres leczenia	Kointerwencje
					badania dozwolone było zwiększenie dawki, jeśli zasła taka potrzeba.
P001	ACARIZAX	Standaryzowany wyciąg alergenowy dwóch gatunków roztoczy kurzu domowego <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i> w stosunku 1:1, zawartość alergenów głównych Der p 1, Der f 1, Der p 2, Der f 2 w stosunku 1:1:1:1	1 tabletka/dziennie, podjęzykowo. Pacjenci przyjmowali pierwszą dawkę leku pod nadzorem lekarza i byli obserwowani przez ≥30 min.; kolejne dawki były przyjmowane w domu pacjenta.	52 tygodnie	Dozwolona farmakoterapia przed 8 tygodniowym okresem oceny skuteczności leczenia w przypadku występowania nasilonych objawów ze strony oczu lub wynikiem ≥4 punktów w skali nasilenia objawów. Pacjenci zostali także poinstruowani w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej (zastosowanie epinefryny).
	PLA	Placebo w postaci tabletki o takim samym wyglądzie, zapachu i smaku jak interwencja aktywna			
Astma oskrzelowa z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa (AA+AR)					
MITRA	ACARIZAX	Standaryzowany wyciąg alergenowy dwóch gatunków roztoczy kurzu domowego <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i> w stosunku 1:1, zawartość alergenów głównych Der p 1, Der f 1, Der p 2, Der f 2 w stosunku 1:1:1:1.	1 tabletka dziennie, podjęzykowo. Pacjenci przyjmowali pierwszą dawkę leku pod nadzorem lekarza i byli obserwowani przez ≥30 min.	13-18 miesięcy	Schemat badania obejmował trzy okresy, w tym dwa, w których stosowano immunoterapię: <ul style="list-style-type: none"> • 1 faza, trwająca 5-7 tygodni - screening, • 2 faza trwająca 7-12 miesięcy: ICS/SABA jako leczenie podstawowe w obu

Badanie	Interwencja	Skład	Dawkowanie i droga podania	Okres leczenia	Kointerwencje
	PLA	Placebo w postaci tabletki o takim samym wyglądzie, zapachu i smaku jak interwencja aktywna.			grupach (ACARIZAX i PLA stanowiły element leczenia add-on), <ul style="list-style-type: none">• 3 faza trwająca 6 miesięcy: stopniowa 50% redukcja dawki ICS/SABA aż do całkowitego wycofania ICS/SABA.

ICS - kortykosteroidy wziewne; PLA - placebo; SABA - krótkodziałające beta2-mimetyki (ang. *short acting beta agonists*).

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

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

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

Badania włączone do analizy charakteryzowały się wysoką jakością - wszystkie oceniono na 5 pkt w skali Jadad.

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

Wszystkie 3 badania RCT włączone do analizy charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego według skali Cochrane w zakresie większości domen z wyjątkiem domeny „Inne czynniki”, w której uwzględniono nieznane ryzyko błędu systematycznego związane z brakiem informacji na temat wpływu sponsora badania, którym był podmiot odpowiedzialny leku Acarizax®, na przebieg badania i treść publikacji. Ponadto, w badaniu P001 nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki.

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

Tab. 14. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, AOTMiT 2016).

Badanie	Randomizacja	Po dwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
Alergiczny nieżyt nosa (AR)					
MERIT	2*	2	1	5	IIA
P001	2**	2	1	5	IIA
Asthma oskrzelowa z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa (AA+AR)					
MITRA	2*	2	1	5	IIA

* randomizacja blokowa ze stratyfikacją z wykorzystaniem systemu SAS, wielkość bloku: 6, przeprowadzona przez niezależnego statystyka; ** randomizacja centralna z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/interaktywnej, stratyfikacja w zależności od współwystępowania astmy i wieku (<18 i ≥18 lat).

Tab. 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	MERIT	P001	MITRA
Randomizacja	niskie Randomizacja blokowa stratyfikowana	niskie Randomizacja stratyfikowana	niskie Randomizacja blokowa stratyfikowana
Ukrycie kodu randomizacji	niskie Niezależny statystyk	niskie Randomizacja centralna przez interaktywny system odpowiedzi głosowej/ internetowej.	niskie Niezależny statystyk z użyciem systemu SAS
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie Badanie podwójnie zaślepione	niskie Badanie podwójnie zaślepione	niskie Badanie podwójnie zaślepione
Zaślepienie oceny efektów	niskie Badanie podwójnie zaślepione	nieznane Brak informacji na temat zaślepienia personelu oceniającego wyniki	niskie Badanie podwójnie zaślepione
Niekompletność wyników	niskie Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$.	niskie Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$.	niskie Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$.
Selektywne raportowanie	niskie Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.	niskie Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.	niskie Opisano wyniki dla wszystkich kluczowych punktów końcowych założonych w badaniu.*
Inne czynniki	nieznane Badanie finansowane przez podmiot odpowiedzialny leku.	nieznane Badanie finansowane przez podmiot odpowiedzialny leku.	nieznane Badanie finansowane przez podmiot odpowiedzialny leku.

* pomimo braku opisanego wszystkich eksploracyjnych punktów końcowych ryzyko uznano za niskie, ze względu na dokładny opis wyników dla pierwszorzędowego punktu końcowego oraz wszystkich 4 kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, co jest zgodne ze wcześniejszą oceną AOTMIT z 2017 roku (AWA Acarizax 2017).

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Kryteria włączenia pacjentów do badania P001 i MTRA dotyczące wieku były szersze niż wnioskowana populacja (18-65 lat) - odpowiednio ≥ 12 lat i ≥ 18 lat. W badaniu MERIT i MTRA dopuszczono możliwość współwystępowania astmy i zapalenia spojówek. Ponadto, w badaniu MTRA nie doprecyzowano stopnia nasilenia AR, który zgodnie z wnioskowanym wskazaniem powinien być umiarkowany do ciężkiego.

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

Tab. 16. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Alergiczny nieżyt nosa (AR)		
MERIT	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek 18-65 lat; • umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa (\pmastma \pm zapalenie spojówek), wywołany roztocznymi kurzu domowego, utrzymujący się od co najmniej 1 roku przed włączeniem do badania, pomimo stosowania leczenia objawowego w wywiadzie; • umiarkowany do ciężkiego AR wywołany HDM, definiowany jako uzyskanie wyniku ≥ 6 punktów/dziennie w skali objawów lub ≥ 5/dziennie z występowaniem jednego ciężkiego objawu AR przez ≥ 8 dni w 15-dniowym okresie <i>run-in</i>; • stosowanie leczenia objawowego HDM-AR przez ≥ 8 dni w 15-dniowym okresie <i>run-in</i>; • obecność przynajmniej jednej z domen jakości życia zdefiniowanej przez ARIA w 15 dniowym okresie <i>run in</i>: zaburzenia snu, upośledzenie codziennej aktywności/wypoczynku, upośledzenie zdolności do nauki/pracy; • dziennie zużycie steroidów wziewnych (ICS, ang. <i>inhaled corticosteroids</i>) na poziomie ≤ 400 μg budesonidu lub jego ekwiwalentu w przypadku pacjentów ze zdiagnozowaną astmą (stopień leczenia 1 lub 2 wg GINA); • dodatni wynik testów skórnych w kierunku roztoczy <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i/lub <i>Dermatophagoides farinae</i> (średnica bąbla ≥ 3 mm); 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • dodatni wynik testu dla swoistych IgE przeciwko <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i/lub <i>Dermatophagoides farinae</i> (klasa IgE ≥ 2, tj. $\geq 0,7$ kU/L); • brak w wywiadzie istotnego klinicznie sezonowego alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek i/lub astmy wywołanych alergenem, na który pacjent podlega ciągłej ekspozycji, występującej w 8-tygodniowym okresie oceny skuteczności; • brak zmniejszonego funkcjonowania płuc ($FEV_1 < 70\%$ wartości należnej po zastosowaniu właściwego leczenia farmakologicznego); • brak w wywiadzie niekontrolowanej astmy w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania. 	
P001	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 12 lat, • AR \pm zapalenie spojówek trwające ≥ 1 rok, wymagające leczenia przez ostatni rok przed włączeniem do badania, • nie wykluczono chorych z prawidłowo kontrolowaną astmą ($FEV_1 \geq 80\%$ wartości należnej), stosujących ICS, • dodatni wynik testów skórnych w kierunku roztoczy <i>D. pteronyssinus</i> i/lub <i>D. farinae</i> (średnica bąbla ≥ 5 mm), • dodatni wynik testu dla swoistych przeciwciał IgE przeciwko <i>D. pteronyssinus</i> i/lub <i>D. farinae</i> (IgE $\geq 0,7$ kU_A/L), • uzyskanie wyniku ≥ 6 punktów dziennie w skali objawów AR lub ≥ 5 punktów dziennie z występowaniem jednego ciężkiego objawu AR przez co najmniej 5 kolejnych dni w okresie 7 dni poprzedzających randomizację (wymagany okres <i>wash-out</i> przed ustaleniem nasilenia objawów). 	<ul style="list-style-type: none"> • niestabilna lub ciężka astma oskrzelowa, • chorzy z nadwrażliwością na inne alergeny całoroczne, z ekspozycją na ww. alergeny w fazie <i>run-in</i> oraz okresie oceny skuteczności, • okresowy alergiczny nieżyt nosa z/bez zapalenia spojówek z narażeniem na alergen mogący zachodzić na okres <i>run-in</i> lub okres oceny skuteczności, • inne schorzenia jamy nosowej mogące potencjalnie wpływać na ocenę skuteczności/bezpieczeństwa, • chorzy z astmą otrzymujący wysokie dawki ICS w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania, • chorzy z astmą, u których wystąpiło pogorszenie wymagające natychmiastowej pomocy, hospitalizacji lub leczenia kortykosteroidami w okresie 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania i okresu <i>run-in</i>, • historia anafilaksji z objawami krążeniowo-

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		oddechowymi o nieznanego przyczynie, przy odczulaniu za pomocą AIT (alergeny wziewne).
Astma oskrzelowa z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa (AA+AR)		
MITRA	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • istotna klinicznie astma alergiczna wywołana HDM, trwająca co najmniej rok przed włączeniem do badania; • współwystępowanie AR przez co najmniej rok przed włączeniem do badania; • stosowanie leków przeciwastmatycznych w celu kontroli objawów przez przynajmniej 6 miesięcy w roku poprzedzającym włączenie do badania; • nieadekwatnie kontrolowana astma za pomocą ICS (dawka ICS w momencie randomizacji: 400-800 μg budezonidu); • udokumentowana odwracalna niedrożność dróg oddechowych (spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: (1) poprawa wyników $\text{FEV}_1 \geq 12\%$ i 200 ml po podaniu SABA, (2) poprawa $\text{PEF} > 20\%$ po podaniu SABA, (3) dobowy zmienność $\text{PEF} > 20\%$ po podaniu SABA, (4) następujące wyniki testów prowokacyjnych: spadek $\text{FEV}_1 > 15\%$ po 6 minutach w próbie wysiłkowej, spadek $\text{FEV}_1 \geq 10\%$ w porównaniu do wartości wyjściowej po 6 minutach hiperwentylacji suchym powietrzem, spadek $\text{FEV}_1 \geq 15\%$ w porównaniu do wartości wyjściowej lub $\geq 10\%$ wartości poprzedniej w próbie prowokacyjnej z mannitołem, spadek $\text{FEV}_1 \geq 20\%$ w porównaniu do wartości wyjściowej w próbie z metacholiną); • <i>compliance</i> względem elektronicznego dzienniczka między 2 a 3 wizytą (randomizacja) na poziomie $\geq 80\%$; • kontrola objawów astmy na poziomie $\geq 1,0$ wg ACQ w momencie pierwszej wizyty (screening); • kontrola objawów astmy na poziomie $1,0 \leq \text{ACQ} \leq 1,5$ w momencie randomizacji; • $\text{FEV}_1 > 60\%$ wartości należnej; • dodatni wynik testów skórnych w kierunku roztoczy <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub <i>Dermatophagoides farinae</i> (średnica bąbla ≥ 3 mm); • dodatni wynik testu dla swoistych IgE przeciwko <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub <i>Dermatophagoides farinae</i> (klasa ≥ 2, tj. 0,7 kU/L). 	<ul style="list-style-type: none"> • AA/AR wywołany przez inny alergen całoroczny (niż HDM), na którego oddziaływanie pacjent jest stale ekspozycyjny; • okresowy AR/AA, gdy alergen sezonowy wywołujący objawy jest obecny w okresie redukcji dawki ICS; • AIT alergenami HDM przez okres dłuższy niż rok w ostatnich 5 latach; • hospitalizacja trwająca dłużej niż 12 godzin z powodu zaostrzenia astmy w ciągu ostatnich 3 miesięcy poprzedzających wizytę kwalifikującą do badania.

AA - astma alergiczna; ACQ - *Asthma Control Questionnaire*; AIT - immunoterapia alergenowa; AR - alergiczny nieżyt nosa; ARIA - *Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma*; FEV_1 - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; HDM - roztocze kurzu domowego; ICS - kortykosteroidy wziewne; IgE - immunoglobulina E.

4.2.4 Charakterystyka populacji

Pomimo różnych kryteriów włączenia w badaniach MERIT (pacjenci w wieku 18-65 lat) i P001 (pacjenci w wieku ≥ 12 lat), średni wiek chorych w obu badaniach był zbliżony, tj. odpowiednio 32 lata i 35 lat. Niemniej, różne kryteria wieku umożliwiające zakwalifikowanie chorych do badań wpłynęły na niemal dwukrotnie dłuższy czas trwania AR/AC w badaniu P001 (18-19 lat) w porównaniu do pacjentów w badaniu MERIT (ok. 10 lat).

W badaniach MERIT i P001 dopuszczalne było współwystępowanie zapalenia spojówek i astmy, w obu badaniach odsetek pacjentów z astmą nie przekroczył 50% i wynosił 46% w badaniu MERIT oraz 31% w badaniu P001.

W obu badaniach znaczną przewagę stanowili pacjenci rasy białej z podobnym odsetkiem przedstawicieli obu płci. Obserwowano podobny odsetek pacjentów z nadwrażliwością na 1 lub wiele alergenów.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji chorych w badaniach MERIT i P001.

Tab. 17. Charakterystyka chorych w badaniach MERIT i P001 (pacjenci z AR).

Charakterystyka	MERIT		P001	
	12 SQ-HDM (N=318)	PLA (N=338)	12 SQ-HDM (N=741)	PLA (N=741)
Wiek, średnia w latach (SD) [zakres]	32,1 (10,6) [18-63]	32,2 (10,9) [18-66]	35 (14) [12-77]	35 (14) [12-85]
Płeć żeńska, n (%)	163 (51)	166 (49)	445 (60)	430 (58)
Rasa biała, n (%)	314 (99)	331 (98)	567 (77)	564 (76)
Współwystępowanie astmy, n (%)	152 (48)	152 (45)	228 (31)	232 (31)
Stosowanie ICS, n (%)*	bd	bd	66 (29)	62 (27)
FEV ₁ % wartości należnej*, średnia (SD)	bd	bd	98,3 (16,7)	97,2 (11,1)
Czas trwania AR/AC w latach, średnia (SD)	9,8 (8,1)	10,0 (8,7)	18 (13)	19 (13)
Nadwrażliwość na 1 alergen, n (%)	109 (34)	106 (31)	184 (25)	171 (23)
Nadwrażliwość na wiele alergenów	209 (66)	232 (69)	555 (75)	567 (77)
Palacze papierosów, n (%)	31 (10)	36 (11)	bd	bd
Średnica bąbla w testach skórnych dla <i>D. farinae</i> w mm, średnia (SD)	bd	bd	10,9 (4,4)	11,1 (4,4)
Średnica bąbla w testach skórnych dla <i>D. pteronyssinus</i> w mm, średnia (SD)	bd	bd	11,4 (4,5)	11,3 (4,3)
Poziom IgE specyficznych dla <i>D. farinae</i> w kU/l, średnia (SD)	bd	bd	14,1 (20,7)	16,0 (21,5)
Poziom IgE specyficznych dla <i>D. pteronyssinus</i> w kU/l, średnia (SD)	bd	bd	13,7 (20,8)	14,5 (20,4)

AC - alergiczne zapalenie spojówek; AR - alergiczny nieżyt nosa; FEV₁ - natężona objętość wydechuwa pierwszosekundowa; SD - odchylenie standardowe.

*pacjenci z astmą.

Pacjenci włączeni do badania MITRA byli w wieku ok. 33 lat, w tym prawie wszyscy rasy białej. U ok. 35% pacjentów nadwrażliwość występowała jedynie w stosunku do HDM, u pozostałych pacjentów zidentyfikowano nadwrażliwość również na inne alergeny.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji chorych w badaniach MITRA.

Tab. 18. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania MITRA (pacjenci z AA+AR).

Cecha populacji		12 SQ-HDM	PLA
Liczebność, N		282	277
Wiek, średnia w latach (SD) [zakres]		33,7 (11,6) [17,0-83,0]	33,0 (12,2) [18,0-83,0]
Płeć żeńska, n (%)		135 (48)	126 (45)
Rasa kaukaska, n (%)		277 (98)	273 (99)
Masa ciała w kilogramach, średnia (SD) [zakres]		75,9 (16,3) [45,0-125,0]	76,3 (16,7) [42,0-145,5]
Wzrost w centymetrach, średnia (SD) [zakres]		171,6 (9,4) [150,0-200,0]	172,8 (10,5) [151,0-200,0]
BMI w kg/m ² , średnia (SD) [zakres]		25,7 (4,7) [17,4-44,0]	25,5 (5,0) [16,4-54,0]
Występowanie nadwrażliwości	Tylko HDM	91 (32)	102 (37)
	HDM i jeden alergen	45 (16)	44 (16)
	HDM i 2 alergeny	48 (17)	41 (15)
	≥3 alergenów innych niż HDM	98 (35)	90 (32)
Palacze papierosów, n (%)		30 (11)	27 (10)
Poranna PEF w L/min., średnia (SD) [zakres]		443 (125) [179-805]	456 (132) [171-827]
Dobowa zmienność PEF w %, średnia (SD) [zakres]		8,29 (5,19) [0,90-40,28]	8,50 (4,70) [2,04-32,80]
FEV ₁ w momencie randomizacji w L, średnia (SD) [zakres]		3,33 (0,82) [1,67-5,57]	3,52 (0,89) [1,62-6,35]
FEV ₁ , % wartości należnej, średnia SD [zakres]		93,39 (12,91) [69,5-131,6]	94,34 (13,79) [68,0-134,4]
Wynik w skali ACQ w momencie randomizacji, mediana [zakres]		1,23 (0,17) [0,71-1,57]	1,22 (0,18) [0,86-2,00]
Wynik w skali AQLQ(S) w momencie randomizacji, średnia (SD) [zakres]		5,49 (0,78) [2,44-6,88]	5,54 (0,78) [2,19-6,97]
Zużycie ICS w momencie randomizacji (µg budezonidu/dzień, średnia (SD) [zakres]		602 (264) [200-1200]	580 (246) [400-1200]

Cecha populacji	12 SQ-HDM	PLA
Ogólnie nasilenie dziennych objawów astmatycznych, średnia (SD) [zakres]	2,58 (1,92) [0,0-8,93]	2,63 (2,05) [0,0-12,0]
Nasilenie nocnych objawów astmatycznych, średnia (SD) [zakres]	0,57 (0,50) [0,0-2,14]	0,61 (0,56) [0,0-2,86]
Nocne wybudzenia wymagające zastosowania SABA, średnia (SD) [zakres]	0,11 (0,23) [0,0-1,0]	0,12 (0,26) [0,00-1,00]
Dobowe zużycie SABA (liczba pojedynczych 200 µg dawek), średnia (SD) [zakres]	1,23 (1,47) [0,0-7,38]	1,30 (1,53) [0,00-11,14]
Poziom IgE specyficznych dla <i>D. farinae</i> w mg/L, średnia (SD) [zakres]	0,5 (0,9) [0,0-6,4]	0,4 (0,5) [0,0-3,7]
Poziom IgE specyficznych dla <i>D. pteronyssinus</i> w mg/L, średnia (SD) [zakres]	0,4 (0,6) [0,0-6,4]	0,5 (0,5) [0,0-3,4]

AA - astma alergiczna; ACQ - *Asthma Control Questionnaire*; AQLQ(S) - *Asthma Quality of Life Questionnaire with standardised activities*; AR - alergiczny nieżyt nosa; BMI - wskaźnik masy ciała; FEV₁ - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; HDM - roztocze kurzu domowego; IgE - immunoglobulina E; PEF - szczytowy przepływ wydechowy; SABA - krótkodziałające beta2-mimetyki; SD - odchylenie standardowe.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

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

Skuteczność kliniczną w zakresie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych oceniano w czasie ostatnich 8 tygodni leczenia.

Tab. 19. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe
Alergiczny nieżyt nosa (AR)		
MERIT	<ul style="list-style-type: none"> TCRS (ang. <i>Total Combined Rhinitis Score</i>), łączna ocena objawów alergicznego nieżyty nosa oraz zużycia leków antyalergicznyc. 	<p><u>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa (ang. <i>AR symptom score</i>), zużycie leków przeciwalergicznyc (ang. <i>AR medication score</i>), jakość życia zależna od zdrowia oceniana zgodnie z kwestionariuszem <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities</i> (RQLQ(S)), nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i spojówek oraz zużycie leków (ang. <i>combined rhinoconjunctivitis score</i>). <p><u>Inne drugorzędowe punkty końcowe:</u></p>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i spojówek (ang. <i>rhinoconjunctivitis symptom score</i>), • zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa i spojówek (ang. <i>rhinoconjunctivitis medication score</i>) • nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym zapaleniu spojówek (ang. <i>combined conjunctivitis score</i>), • nasilenie objawów w alergicznym zapaleniu spojówek (ang. <i>conjunctivitis symptom score</i>), • zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym zapaleniu spojówek (ang. <i>conjunctivitis medication score</i>), • dni wolne od objawów alergicznych, • ogólna ocena efektów leczenia przez pacjentów w porównaniu z rokiem poprzedzającym włączenie do badania, • bezpieczeństwo.
P001	<ul style="list-style-type: none"> • TCRS (ang. <i>Total Combined Rhinitis Score</i>), łączna ocena objawów alergicznego nieżyty nosa oraz zużycia leków antyalergicznych. 	<p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa (DSS, ang. <i>daily symptom score</i>), • zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa (DMS, ang. <i>daily medication score</i>), • TCS (ang. <i>Total Combined Score</i>), łączna ocena objawów oraz zużycia leków antyalergicznych w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek, • nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek ocenione w skali VAS, • nasilenie objawów astmy (DSS dla astmy), • jakość życia zależna od zdrowia zgodnie z kwestionariuszem <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities for Subjects ≥ 12 years of age</i> (RQLQ[S]12+), • parametry immunologiczne, • bezpieczeństwo.
Astma oskrzelowa z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa (AA+AR)		

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe
MITRA	<ul style="list-style-type: none"> Czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy. 	<p><u>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas do pierwszego zaostrzenia astmy z nocnymi wybudzeniami lub pogorszeniem objawów astmy, parametry immunologiczne (poziom anty-HDM IgE). <p><u>Inne drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy, częstość występowania zaostrzeń astmy, czas do pierwszego zaostrzenia astmy ze zwiększonym stosowaniem SABA, dni wolne od objawów, objawy astmy (<i>symptom score</i>), kontrola astmy oceniana w skali ACQ (<i>Asthma Control Questionnaire</i>) jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza AQLQ(S) (<i>Asthma Quality of Life Questionnaire with standardised activities</i>) czas do pierwszego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc, inne parametry immunologiczne, parametry farmakoekonomiczne: zużycie zasobów, częstość hospitalizacji, SF-36, WPAI:ASTHMA, bezpieczeństwo.

HDM - roztocze kurzu domowego; IgE - immunoglobulina E.

Definicje zastosowanych w badaniach skal i kwestionariuszy przedstawiono w aneksie:

- nasilenie objawów i zużycie leków - aneks 16.7.1,
- kwestionariusz RQLQ - aneks 16.7.2,
- kwestionariusz ACQ - aneks 16.7.3,
- kwestionariusz AQLQ - aneks 16.7.4.

W badaniu MITRA czas do zaostrzenia astmy liczono od początku 3 fazy badania (redukcja dawki ICS) zgodnie z kryteriami ATS/ERS. Umiarkowane zaostrzenie astmy definiowano jako (1) nocne wybudzenia/e wymagające zastosowania SABA przez przynajmniej 2 noce z rzędu lub zwiększenie nasilenia objawów o przynajmniej 0,75 punktów w skali dziennego nasilenia objawów względem wartości wyjściowej przez co najmniej 2 kolejne dni, (2) wzrost zużycia SABA względem wartości wyjściowych przez przynajmniej dwa kolejne dni (minimum 4 dodatkowe dawki dziennie), (3) spadek PEF o co najmniej 20% względem wartości wyjściowych przez co najmniej dwa kolejne poranki/wieczory lub spadek FEV₁ o co najmniej 20% względem wartości wyjściowych, (4) zaostrzenie wymagające leczenia w trybie doraźnym lub nieplanowana wizyta w ośrodku badawczym, bez zastosowania kortykosteroidów systemowych. Ciężkie zaostrzenie astmy definiowano jako (1) zaostrzenie wymagające stosowania kortykosteroidów systemowych przez co najmniej 3 dni, (2) zaostrzenie wymagające leczenia w trybie doraźnym z zastosowaniem kortykosteroidów

systemowych lub hospitalizacji przez >12 godzin. PEF mierzono dwa razy dziennie (rano i wieczorem).

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia

Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w poszczególnych badaniach RCT włączonych do analizy oraz przyczyny nieukończenia leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 20. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach.

Terapia	N	Ukończ. badania , n (%)	Przerwani e leczenia, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia									
				ZN, n (%)	Brak skuteczności, n (%)	Utrata z obserwacji , n (%)	Brak przestrzeżenia za leczenie, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Ciąża, n (%)	Odstępst wa od protokołu, n (%)	Decyzja lekarza, n (%)	Choroba progresy wna, n (%)	Inne, n (%)
MERIT													
12 SQ- HDW	318	284 (89)	34 (11)	13 (4)	0 (0)	1 (<1)	4 (1)	9 (3)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (2)
PLA	338	296 (88)	42 (12)	7 (2)	2 (1)	5 (1)	6 (2)	12 (4)	4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (2)
POD1													
12 SQ- HDW	740	561 (76)	179 (24)	73 (10)	1 (<1)	42 (6)	0 (0)	56 (8)	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0 (0)
PLA	741	613 (83)	128 (17)	18 (2)	0 (0)	29 (4)	5 (1)	64 (9)	4 (1)	4 (1)	3 (<1)	0 (0)	1 (<1)
MITRA													
12 SQ- HDW	282	248 (88)	34 (12)	21 (7)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	7 (2)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
PLA	277	257 (93)	20 (7)	3 (1)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	8 (3)	4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)

ZN - zdarzenie niepożądane.

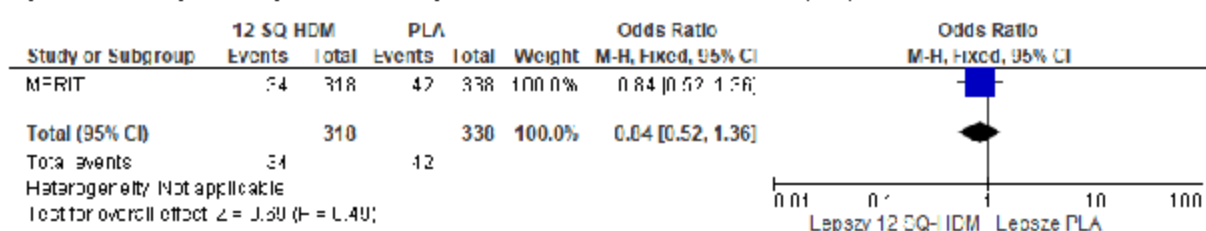
Ze względu na wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami MERIT i P001 ($I^2 > 75\%$), odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia analizowano osobno w każdym z badań.

W badaniu MERIT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA pod względem odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia.

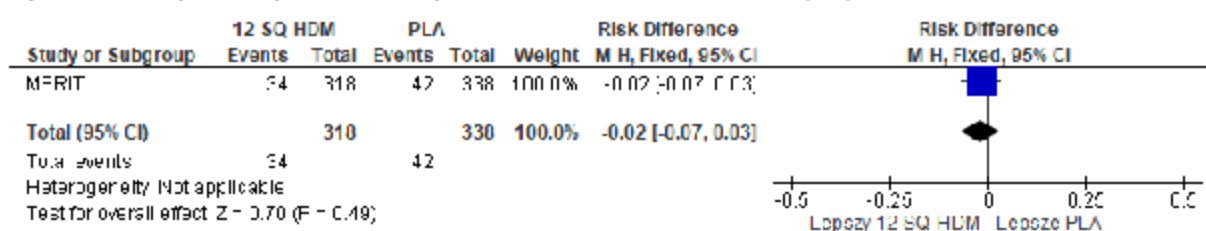
Tab. 21. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MERIT.

Badanie	12 SQ-HDM, N=318, n (%)	PLA, N=338, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
MERIT	34 (11)	42 (12)	0,84 [0,52; 1,36]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na

Rys. 4. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MERIT (OR).



Rys. 5. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MERIT (RD).

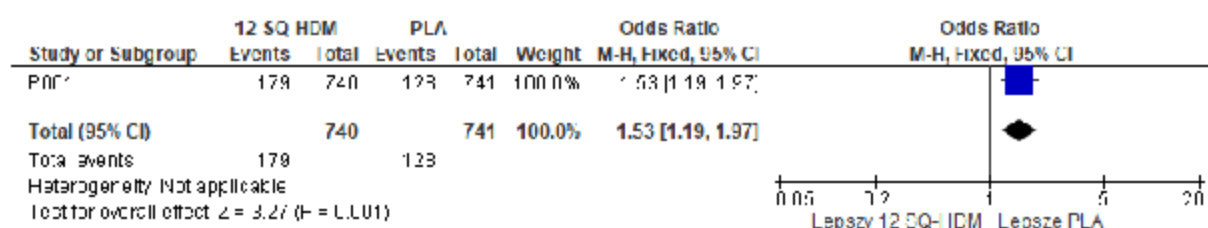


W badaniu P001 istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów w grupie 12 SQ-HDM SLIT przerwał leczenie w porównaniu do grupy placebo (OR=1,53 [95% CI: 1,19; 1,97], p=0,001, RD=0,07 [95% CI: 0,03; 0,11], p=0,001, NNH_{52 tyg.}=14 [95% CI: 9; 35]), na co wpływ miały głównie różnice w częstotliwości występowania ZN.

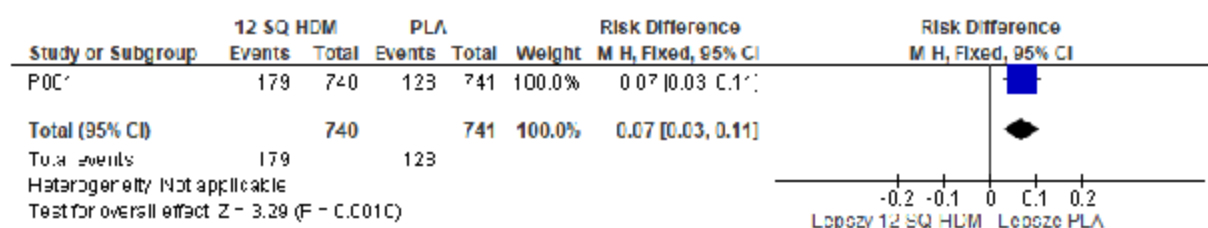
Tab. 22. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu P001.

Badanie	12 SQ-HDM, N=740, n (%)	PLA, N=741, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
MERIT	179 (24)	128 (17)	1,53 [1,19; 1,97]	0,001	0,07 [0,03; 0,11]	0,001	14 [9; 35]

Rys. 6. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu P001 (OR).



Rys. 7. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu P001 (RD).

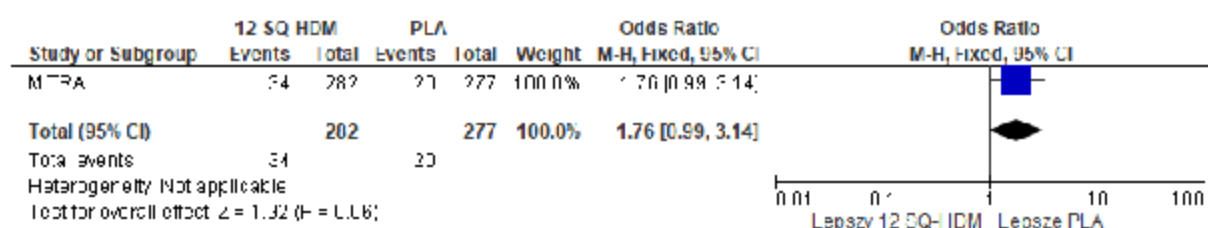


W badaniu MITRA nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA pod względem odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia.

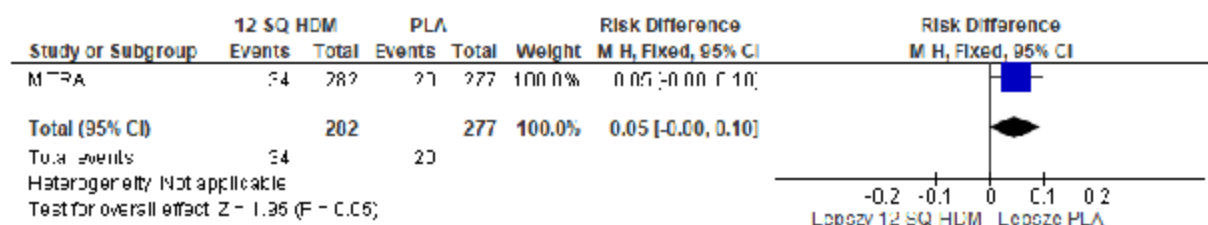
Tab. 23. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MITRA.

Badanie	12 SQ-HDM, N=282, n (%)	PLA, N=277, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
MTR A	34 (12)	20 (7)	1,76 [0,99; 3,14]	ns	0,05 [-0,0004; 0,10]	ns	na

Rys. 8. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MITRA (OR).



Rys. 9. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MITRA (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań zakończonych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania standaryzowanego

wyciągu alergenowego w dawce 12 SQ-HDM, zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego w analizowanej populacji chorych.

Tab. 24. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrial.gov - data ostatniego przeszukiwania: 04.03.2024 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT01454544	A One Year Trial Evaluating the Safety and Efficacy of the ALK House Dust Mite Allergy Tablet (MT-06)	Badanie MERIT włączone do przeglądu
NCT01700192	Efficacy and Safety Study of SCH 900237/MK-8237 in Children and Adults With House Dust Mite-Induced Allergic Rhinitis/Rhinoconjunctivitis (P05607).	Badanie P001 włączone do przeglądu
NCT01433523	House Dust Mite Treatment of Asthma. The MITRA Trial House Dust Mite Treatment of Asthma (MITRA)	Badanie MITRA włączone do przeglądu

Tab. 25. Wyniki przeglądu badań dostępnych na clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukiwania: 04.03.2024 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
2011-002277-38	A one-year trial evaluating the efficacy and safety of the ALK house dust mite allergy immunotherapy tablet in adult subjects with house dust mite allergic rhinitis.	Badanie MERIT włączone do przeglądu
2010-018621-19	Efficacy of ALK house dust mite allergy immunotherapy tablet in subjects with house dust mite induced asthma. The MITRA Trial.	Badanie MITRA włączone do przeglądu

5 Analiza skuteczności klinicznej 12 SQ-HDM SLIT vs PLA u chorych z AR

Analizę skuteczności standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do placebo w populacji dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocze kurzu domowego przeprowadzono na podstawie wyników badań MERIT i P001.

Analizy przeprowadzono w następujących populacjach chorych:

- FAS-MI (ang. *full analysis set with multiple imputations*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (tylko badanie MERIT, Ni=318, Nk=338), gdzie brakujące dane zastępowano metodą Rubina w sposób konserwatywny, tj. zakładano brak efektu leczenia w grupie aktywnej - spełnienie kryteriów populacji ITT (tylko pierwszorzędowy punkt końcowy i jego składowe);
- FAS (ang. *full analysis set*) - pacjenci z kompletnymi danymi (Ni=1024, Nk=1039);
- PP (ang. *per protocol*) - pacjenci bez naruszeń protokołu (tylko badanie MERIT: Ni=264, Nk=272; tylko pierwszorzędowy punkt końcowy).

Okres leczenia w badaniu MERIT i P001 wynosił ok. 12 mies. Ocenę skuteczności przeprowadzono w ciągu ostatnich 8 tyg. leczenia.

Analizowano następujące punkty końcowe:

- średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa (TCRS),
- średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa,
- średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa,
- jakość życia według kwestionariusza RQLQ,
- średnie nasilenie objawów oraz zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek (TCS),
- średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek,
- średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek,
- średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w zapaleniu spojówek,
- średnie nasilenie objawów zapalenia spojówek,
- średnie zużycie leków przeciwalergicznych w zapaleniu spojówek,
- średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek w skali VAS,
- średnie nasilenie objawów astmy,
- stężenie przeciwciał IgE,

- stężenie przeciwciał IgG4,
- odsetek dni wolnych od objawów,
- odsetek pacjentów z poprawą zgodnie z ogólną oceną efektów leczenia,
- odsetek pacjentów bez zaostrzeń alergicznego nieżytu nosa (analiza *post hoc*),
- odsetek pacjentów, u których wystąpiło 80% dni z łagodnymi objawami AR (analiza *post hoc*).

5.1 Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa (TCRS)

W populacji FAS-MI w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa (TCRS) w porównaniu do grupy PLA (MD=-1,09 [95%CI: -1,84; -0,35], p=0,004). Obserwowana różnica była istotna klinicznie (>1 pkt).

Tab. 26. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI w badaniu MERIT. TCRS - średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa.

Badanie	12 SQ-HDM, N=318, średnia	PLA, N=338, średnia	MD [95%CI]	p
MERIT	5,71	6,81	-1,09 [-1,84; -0,35]	0,004

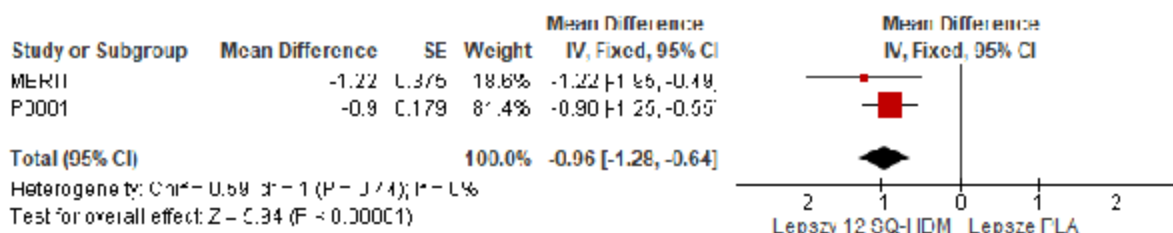
W populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa (TCRS) w porównaniu do grupy PLA (MD=-0,96 [95%CI: -1,25; -0,55], p<0,00001).

Tab. 27. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT i P001. TCRS - średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa.

Badanie	Ni/Nk	MD [95%CI]	MD [95%CI]	p
MERIT	284/298	-1,22 [-1,96; -0,49]*	-0,96 [-1,25; -0,55]	<0,00001
P0001	740/741	-0,90 [-1,25; -0,55]**		

* wartość podana w publikacji; ** oszacowano, przekształcając podane w publikacji mediany na średnie.

Rys. 10. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT i P001. TCRS - średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa (MD).



W badaniu P001 poprawa TCRS w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do PLA wyniosła 17% [95% CI: 10; 25] i była istotna statystycznie ($p < 0,001$).

W badaniu MERIT poprawa TCRS w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do PLA wyniosła 18-22% w populacji FAS i 20-22% w populacji PP - patrz tabela poniżej. W obu populacjach różnice pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA były istotne klinicznie (>1 pkt).

Tab. 28. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS i PP w badaniu MERIT. TCRS - średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w AR.

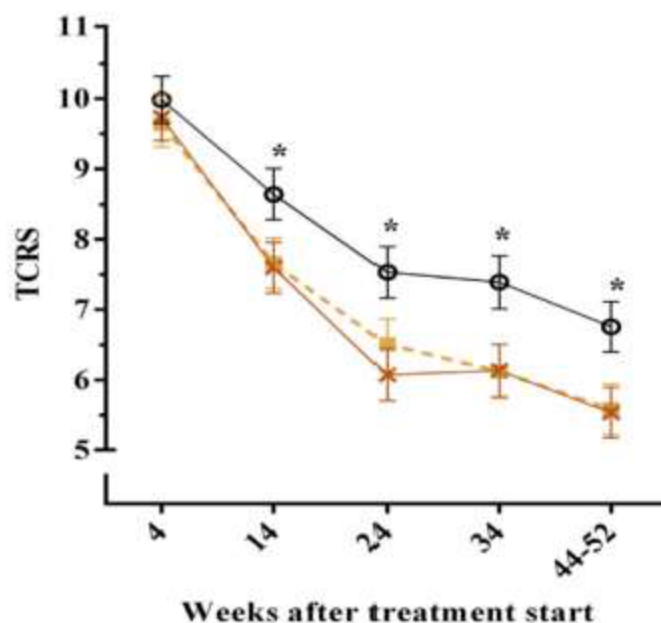
Populacja	Grupa	N	TCRS	Różnica bezwzględna	Różnica względna
FAS, skorygowane średnie	12 SQ-HDM	284	5,53	-1,22	-18%
	PLA	298	6,76		
FAS, mediany	12 SQ-HDM	284	5,88	-1,66	-22%
	PLA	298	7,54		
PP, skorygowane średnie	12 SQ-HDM	264	5,38	-1,36	-20%
	PLA	272	6,74		
PP, mediany	12 SQ-HDM	264	5,79	-1,66	-22%
	PLA	272	7,45		

FAS - full analysis set; PP - per protocol.

W populacji FAS redukcja TCRS była istotnie statystycznie większa w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do PLA od 14. tygodnia do końca badania MERIT - patrz rysunek poniżej.

Rys. 11. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Zmiana TCRS w czasie.

- ✱ 12 SQ-HDM
- 6 SQ-HDM
- Placebo



W badaniu MERIT przeprowadzona analiza *post-hoc* dla subpopulacji pacjentów w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego nie wykazała istotnych statystycznie różnic w efekcie leczenia u pacjentów z astmą vs bez astmy oraz u pacjentów z monosensytyzacją vs z polisensytyzacją (Demloy 2016).

5.2 Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (DSS)

W populacji FAS-MI w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa w porównaniu do grupy placebo (MD=-0,47 [95%CI: -0,82; -0,11], p=0,001).

Tab. 29. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI w badaniu MERIT. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (DSS).

Badanie	12 SQ-HDM, N=318, średnia	PLA, N=338, średnia	MD [95%CI]*	p*
MERIT	2,84	3,31	-0,47 [-0,82; -0,11]	0,001

* wartość podana w publikacji.

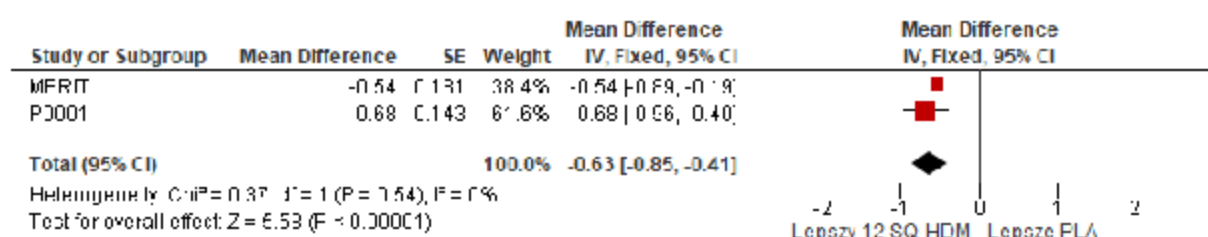
W populacji FAS obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do placebo (MD=-0,63 [95%CI: -0,85; -0,41], $p < 0,0001$).

Tab. 30. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT i P001. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (MD).

Badanie	Ni/Nk	MD [95%CI]	MD [95%CI]	p
MERIT	284/298	-0,54 [-0,89; -0,18]*	-0,63 [-0,85; -0,41]	<0,00001
P0001	740/741	-0,68 [-0,96; -0,40]**		

* wartość podana w publikacji; ** oszacowano, przekształcając podane w publikacji mediany (odczytane z wykresu) na średnie.

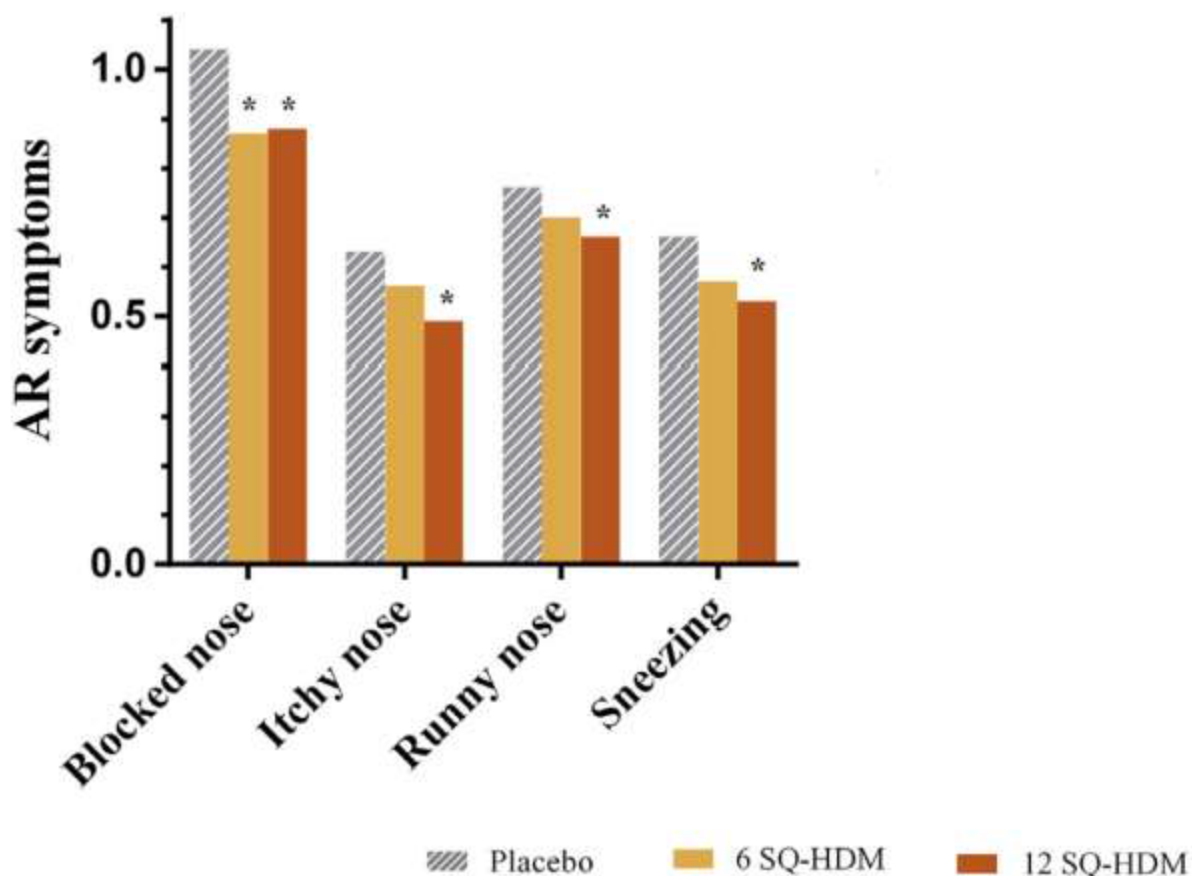
Rys. 12. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT i P001. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (MD).



Poprawa nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do PLA w badaniu P001 wyniosła 16% [95% CI: 7; 24] i była istotna statystycznie ($p < 0,001$).

Na podstawie wartości odczytanych z wykresu wynika, że w badaniu MERIT każdy z 4 analizowanych objawów alergicznego nieżytu nosa (zatkany nos, świąd nosa, katar, kichanie) był oceniany istotnie statystycznie lepiej przez pacjentów w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA - patrz rysunek poniżej.

Rys. 13. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MERIT. Średnie nasilenie poszczególnych objawów alergicznego nieżytu nosa.



Na osi x odpowiednio: zatkany nos, świąd nosa, katar, kichanie.

Tab. 31. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MERIT. Średnie nasilenie poszczególnych objawów alergicznego nieżytu nosa.

Objaw	12 SQ-HDM*	PLA*	MD [95%CI]	p*
Zatkany nos	0,88	1,04	-0,16	<0,05
Świąd nosa	0,49	0,63	-0,14	<0,05
Katar	0,66	0,76	-0,10	<0,05
Kichanie	0,53	0,66	-0,13	<0,05

* wartości odczytane z wykresu.

5.3 Średnie zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa (DMS)

W populacji FAS-MI w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie zużycie leków przeciwalergicznymi w alergicznym nieżycie nosa w porównaniu do placebo (MD=-0,54 [95%CI: -1,07; -0,01, p=0,045).

Tab. 32. Analiza skuteczności: 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI w badaniu MERIT. Średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa.

Badanie	12 SQ-HDM, N=318, średnia	PLA, N=338, średnia	MD [95%CI]*	p*
MERIT	2,32	2,86	-0,54 [-1,07; -0,01]	0,045

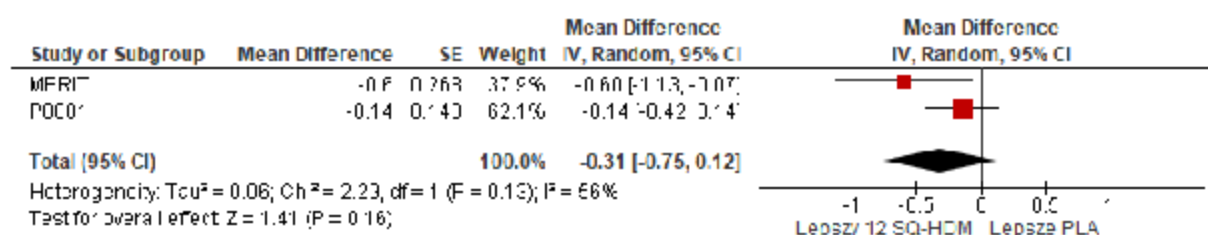
W populacji FAS nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w średnim zużyciu leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i placebo (MD=-0,31 [95%CI: -0,75; 0,12], p=ns).

Tab. 33. Analiza skuteczności: 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT i P001. Średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa.

Badanie	Ni/Nk	MD [95%CI]	MD [95%CI]	p
MERIT	284/298	-0,60 [-1,13; -0,08]*	-0,31 [-0,75; 0,12]	ns
P0001	740/741	-0,14 [-0,42; 0,14]**		

* wartość podana w publikacji; ** odczytano z wykresu.

Rys. 14. Analiza skuteczności: 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT i P001. Średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa.



W badaniu P001 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w poprawie średniego zużycia leków pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA (18% [95% CI: -4; 41], p=ns). W końcowym okresie badania większość pacjentów nie stosowała leczenia objawowego - u 57% pacjentów zużycie leków w ramach leczenia objawowego AR wynosiło 0.

5.4 Jakość życia według kwestionariusza RQLQ

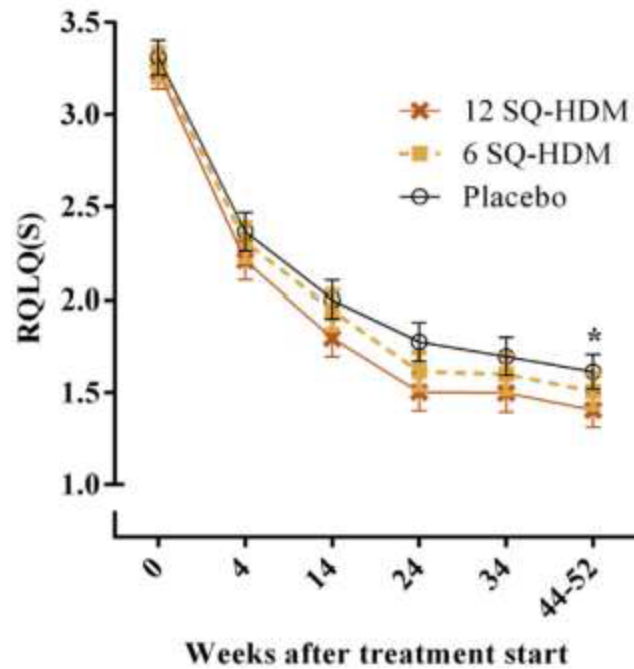
W populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie lepszą jakość życia wg kwestionariusza RQLQ w porównaniu do grupy PLA (MD=-0,24 [95%CI: -0,36; -0,11], p=0,0001).

Tab. 34. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI. Zmiana jakości życia według kwestionariusza RQLQ.

Badanie	Ni/Nk	MD [95%CI]	MD [95%CI]	p
MERIT	229/240	-0,19 [-0,37; -0,02], 0,031	-0,24 [-0,36; -0,11]	0,0001
P001	740/741	-0,28 [-0,45; -0,11], <0,001		

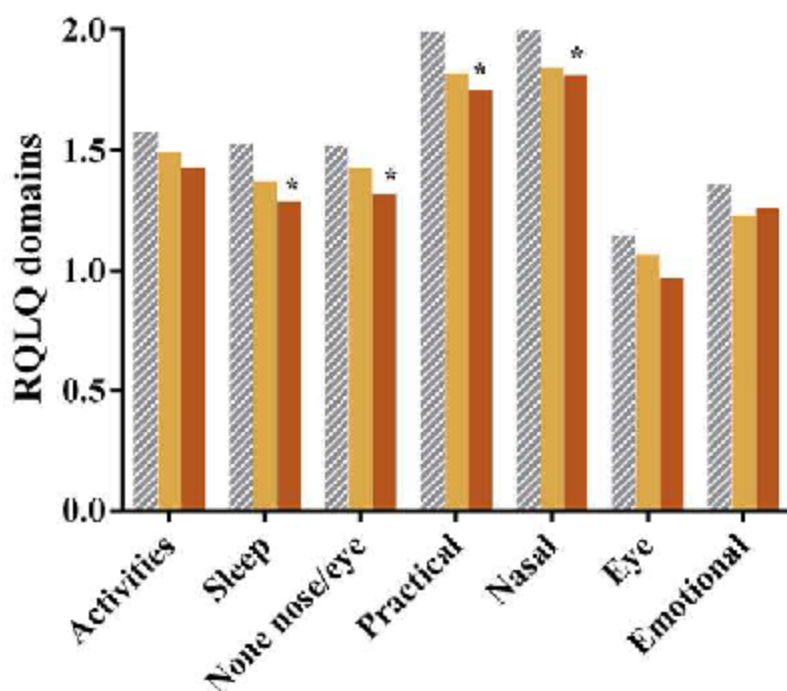
Poprawa jakości życia według kwestionariusza RQLQ była istotnie statystycznie większa w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do PLA na końcu badania MERIT - patrz rysunek poniżej.

Rys. 15. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MERIT. Zmiana jakości życia wg RQLQ w czasie.



Różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA w badaniu MERIT pod względem jakości życia według kwestionariusza RQLQ raportowano w domenach „sen”, „inne objawy”, „problemy praktyczne” i „objawy ze strony nosa”.

Rys. 16. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MERIT. Zmiana jakości życia wg RQLQ w poszczególnych domenach.



5.5 Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek (TCS)

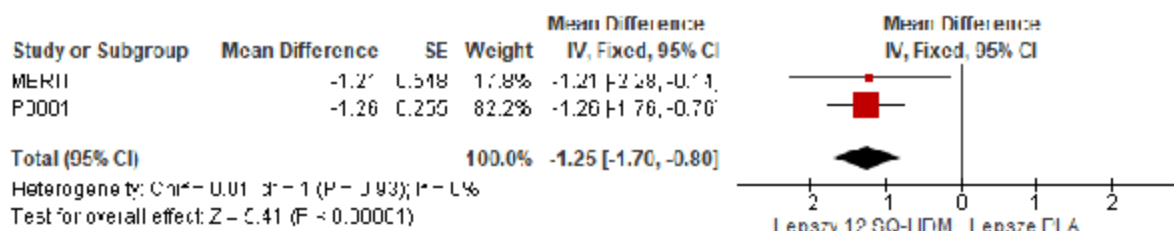
W populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek w porównaniu do PLA (MD=-1,25 [95%CI: -1,70; -0,80], $p < 0,00001$).

Tab. 35. Analiza skuteczności: 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT i P001. Średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek.

Badanie	Ni/Nk	MD [95%CI]	MD [95%CI]	p
MERIT	284/298	-1,21 [-2,28; -0,13]*	-1,25 [-1,70; -0,80]	<0,00001
P001	740/741	-1,26 [-1,76; -0,76]**		

* wartość podana w publikacji; ** oszacowano, przekształcając podane w publikacji mediany (odczytane z wykresu) na średnie.

Rys. 17. Analiza skuteczności: 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT i P001. Średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek.



W badaniu P001 poprawa nasilenia objawów i zużycia leków antyalergicznych w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do PLA wyniosła 17% [95% CI: 4; 25] i była istotna statystycznie ($p < 0,001$).

5.6 Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek (DSS)

W badaniu MERIT w grupie 12 SQ-HDM SLIT raportowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek w porównaniu do grupy PLA (MD = -0,68 [95% CI: -1,17; -0,19], $p = 0,006$).

Tab. 36. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek.

Badanie	12 SQ-HDM, N=284, średnia	PLA, N=298, średnia	MD [95%CI]	p
MERIT	3,56	4,24	-0,68 [-1,17; -0,19]	0,006

5.7 Średnie zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek (DMS)

W badaniu MERIT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA pod względem średniego zużycia leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek.

Tab. 37. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Średnie zużycie leków w w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek.

Badanie	12 SQ-HDM, N=241, średnia	PLA, N=257, średnia	MD [95%CI]	p
MERIT	3,23	3,87	-0,65 [-1,41; 0,12]	ns

5.8 Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w zapaleniu spojówek

W badaniu MERIT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA pod względem średniego nasilenia objawów i zużycia leków w zapaleniu spojówek.

Tab. 38. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciualergicznymi w zapaleniu spojówek.

Badanie	12 SQ-HDM, N=241, średnia	PLA, średnia	N=257,	MD [95%CI]	p
MERIT	1,79	1,98		-0,19 [-0,53; 0,15]	ns

5.9 Średnie nasilenie objawów zapalenia spojówek (DSS)

W badaniu MERIT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA pod względem średniego nasilenia objawów zapalenia spojówek. Zgodnie z treścią publikacji średnie nasilenie obu objawów zapalenia spojówek (czerwone oczy/świąd oczu i łzawienie oczu) analizowane osobno były numerycznie niższe w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA.

Tab. 39. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Średnie nasilenie objawów zapalenia spojówek.

Badanie	12 SQ-HDM, N=284, średnia	PLA, średnia	N=298,	MD [95%CI]	p
MERIT	0,63	0,76		-0,13 [-0,29; 0,02]	ns

W badaniu P001 w grupie 12 SQ-HDM SLIT raportowano poprawę średniego nasilenia objawów zapalenia spojówek o 33% [95% CI: 19; 47] w porównaniu do grupy PLA.

5.10 Średnie zużycie leków w zapaleniu spojówek (DMS)

W badaniu MERIT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA pod względem średniego zużycia leków w zapaleniu spojówek.

Tab. 40. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Średnie zużycie leków w zapaleniu spojówek.

Badanie	12 SQ-HDM, N=241, średnia	PLA, średnia	N=257,	MD [95%CI]	p
MERIT	0,72	0,90		-0,19 [-0,39; 0,02]	ns

5.11 Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek w skali VAS

Wizualna skala analogowa VAS obejmuje wartości 0-100, gdzie 100 oznacza największe nasilenie objawów.

W badaniu P001 w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie większą o 16% [95% CI: 8; 23] ($p < 0,001$) poprawę objawów alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek w skali VAS w porównaniu do grupy PLA.

5.12 Średnie nasilenie objawów astmy

Średnie nasilenie objawów astmy oceniano w skali 0-3 dla trzech objawów astmy (kaszel, świszczący oddech, ucisk w klatce piersiowej/duszność). Maksymalny wynik wynosił 9 punktów i oznaczał największe nasilenie. Punkt końcowy oceniano podczas 8-tygodniowego okresu oceny skuteczności leczenia.

W badaniu P001 w populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów astmy w porównaniu do grupy PLA ($p = 0,002$). Redukcja względna nasilenia wyniosła 19%.

Tab. 41. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu P001. Średnie nasilenie objawów astmy.

Populacja	12 SQ-HDM, N=740, średnia	PLA, N=741, średnia	MD [95%CI]	p
FAS	1,26	1,56	-0,30 [-0,49; -0,11]	0,002

W badaniu P001 w subpopulacji pacjentów z raportowaną astmą w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów astmy w porównaniu do grupy PLA (MD=-0,46 [95% CI: -0,83; -0,10], $p < 0,05$), co odpowiada redukcji względnej nasilenia w wysokości 25% (analiza *post hoc*).

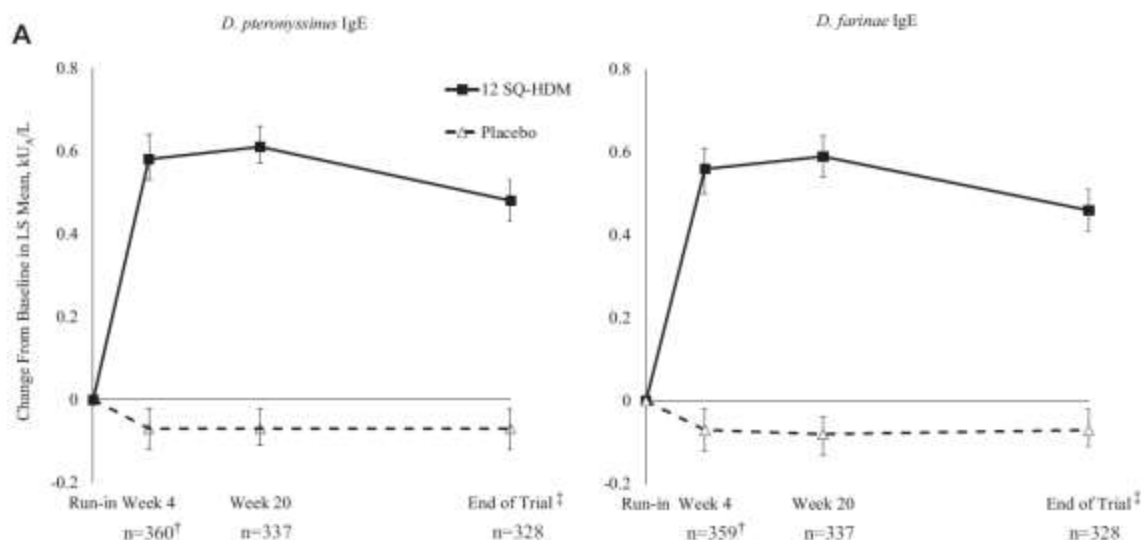
Tab. 42. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w subpopulacji pacjentów z rozpoznaniem astmy w badaniu P001. Średnie nasilenie objawów astmy (analiza *post hoc*).

Populacja	12 SQ-HDM, N=740, średnia	PLA, N=741, średnia	MD [95%CI]	p
Tylko astma (<i>post hoc</i>)	1,37	1,83	-0,46 [-0,83; -0,10]	<0,05

5.13 Stężenie przeciwciał IgE

Stężenie przeciwciał IgE specyficznych dla *D. pteronyssinus* i *D. farinae* zmierzono w 4. i 20. tygodniu oraz na końcu badania P001 (35-52 tyg. od randomizacji). W grupie 12 SQ-HDM SLIT raportowano wzrost przeciwciał we wszystkich analizowanych punktach czasowych w porównaniu do wartości wyjściowych, natomiast w grupie placebo - brak zmian.

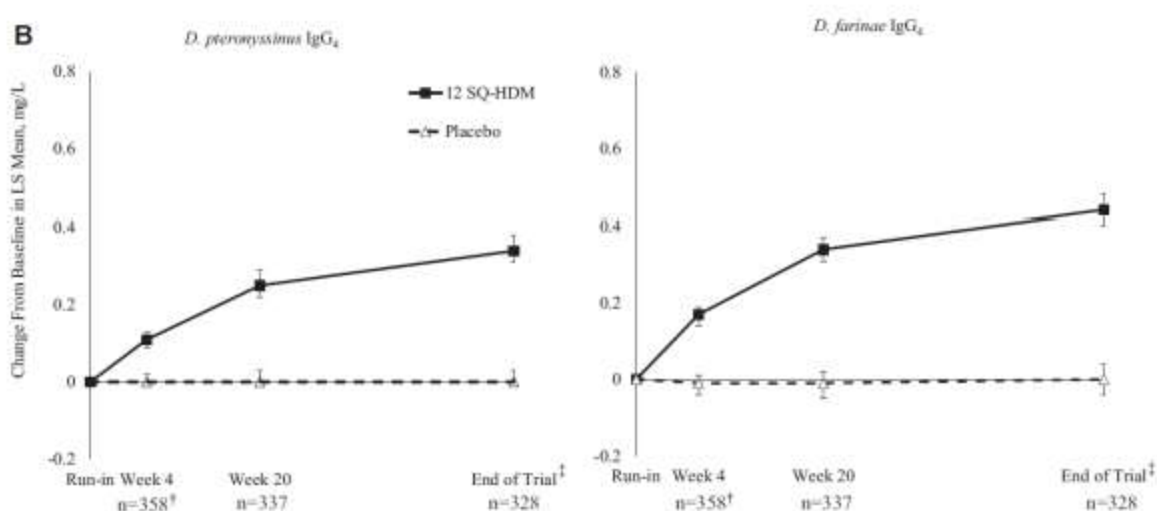
Rys. 18. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu P001. Stężenie przeciwciał IgE specyficznych dla *D. pteronyssinus* i *D. farinae*.



5.14 Stężenie przeciwciał IgG₄

Stężenie przeciwciał IgG₄ specyficznych dla *D. pteronyssinus* i *D. farinae* zmierzono w 4. i 20. tygodniu oraz na końcu badania P001 (35-52 tyg. od randomizacji). W grupie 12 SQ-HDM SLIT raportowano wzrost przeciwciał we wszystkich analizowanych punktach czasowych, natomiast w grupie placebo - brak zmian.

Rys. 19. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu P001. Stężenie przeciwciał IgG₄ specyficznych dla *D. pteronyssinus* i *D. farinae*.



5.15 Dni wolne od objawów

Dzień wolny od objawów zdefiniowano jako dzień bez użycia leków antyhistaminowych (doustnych lub podawanych do oka) oraz z oceną łączną objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek równą 0. Jedynie steryd donosowy, który jest rekomendowany do codziennej kontroli, był dozwolony.

W badaniu MERIT w populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek dni wolnych od objawów choroby (w ciągu ostatnich 8 tygodni okresu leczenia) w porównaniu do grupy PLA (OR=2,28 [95% CI: 1,28; 4,07], p=0,005), przy czym zgodnie z wnioskami autorów publikacji odsetek dni wolnych od objawów był bardzo niski w obu grupach.

Tab. 43. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Odsetek dni wolnych od objawów choroby.

Badanie	12 SQ-HDM, N=284, % [95% CI]	PLA, N=298, % [95% CI]	OR [95%CI]	p	RD	p
MERIT	1,6 [0,9; 2,9]	0,7 [0,4; 1,3]	2,28 [1,28; 4,07]	0,005	bd	bd

5.16 Ogólna ocena efektów leczenia

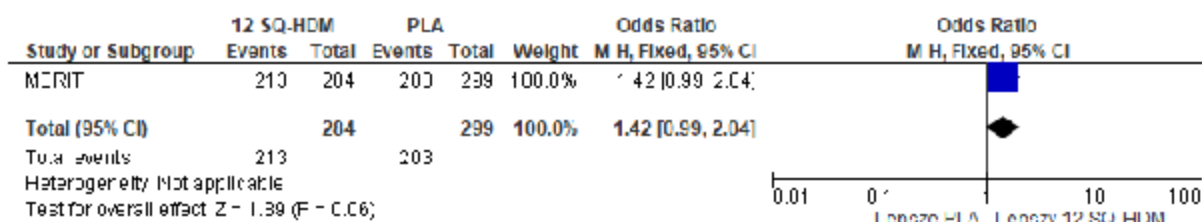
W badaniu MERIT w populacji FAS nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA w odsetku pacjentów, którzy na pytanie o efekty leczenia po 1 roku przyjmowania terapii odpowiedzieli, że jest „lepiej” lub „znacznie lepiej” w porównaniu do roku poprzedniego.

Tab. 44. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Ogólna ocena efektów leczenia.

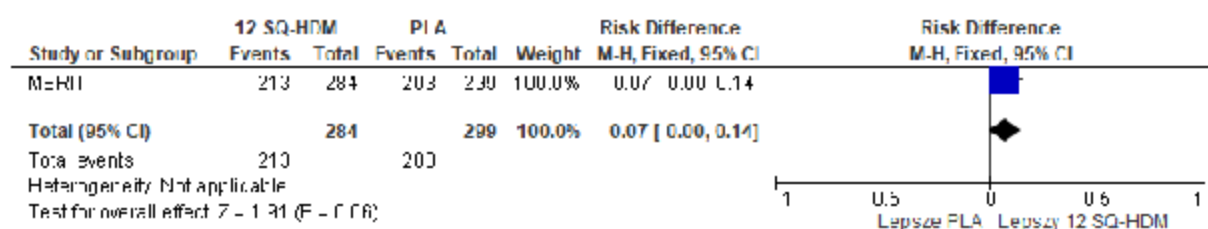
Badanie	12 SQ-HDM, N=284, n (%)	PLA, N=299, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
MERIT	213* (75,1)	203* (68,0)	1,42 [0,99; 2,04]	ns	0,07 [-0,002; 0,14]	ns	na

* obliczono na podstawie podanych odsetków.

Rys. 20. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Ogólna ocena efektów leczenia (OR).



Rys. 21. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Ogólna ocena efektów leczenia (RD).



5.17 Wyniki analizy *post hoc* w badaniu MERIT

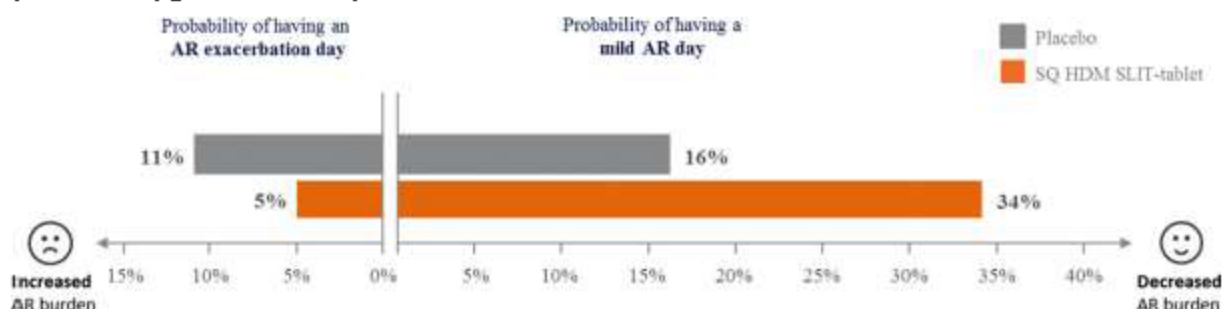
W ramach analizy *post hoc* w badaniu MERIT (Demoly 2017) analizowano prawdopodobieństwo wystąpienia dnia z zaostrzeniem objawów AR oraz dnia z łagodnymi objawami AR.

Zaostrzenie AR zdefiniowano jako wynik 6 w skali objawów AR lub 5 z jednym objawem ocenionym na 3 (objaw trudny do tolerowania, powoduje zakłócenia w czynnościach życia codziennego i podczas snu).

Dzień z łagodnymi objawami AR zdefiniowano jako dzień z brakiem poszczególnych objawów ocenionych wyżej niż 1 (objaw wyraźnie obecny, ale minimalna świadomość, łatwo tolerowany) oraz brak użycia leków antyhistaminowych.

Zgodnie z wynikami analizy *post hoc* w badaniu MERIT, podczas 8 tyg. okresu oceny skuteczności, prawdopodobieństwo wystąpienia dnia z zaostrzeniem AR było istotnie statystycznie niższe w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA (5% vs 11%, $p < 0,001$), natomiast prawdopodobieństwo wystąpienia dnia z łagodnymi objawami AR było istotnie statystycznie wyższe w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA (34% vs 16%, $p < 0,001$) - patrz rysunek poniżej.

Rys. 22. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Prawdopodobieństwo wystąpienia dnia z zaostrzeniem AR oraz dnia z łagodnymi objawami AR podczas 8 tyg. okresu oceny skuteczności.



5.17.1 Odsetek pacjentów bez zaostrzeń AR

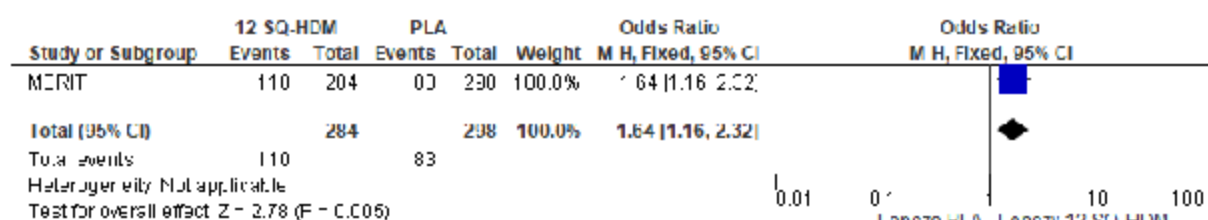
Zgodnie z wynikami analizy *post hoc* w badaniu MERIT w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych bez zaostrzeń AR w porównaniu do grupy PLA (OR=1,64 [95% CI: 1,16; 2,32], $p=0,005$, RD=0,11 [95% CI: 0,03; 0,18], $p=0,005$, NNT_{12 mies.}=10 [95% CI: 6; 31]).

Tab. 45. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Odsetek pacjentów bez zaostrzeń AR.

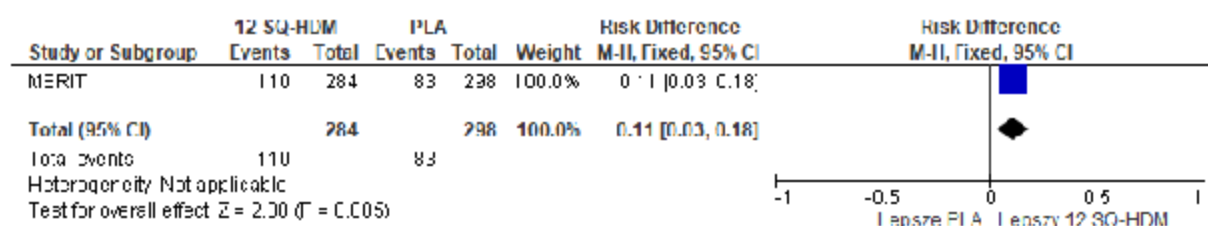
Badanie	12 SQ-HDM, N=284, n (%)	PLA, N=298, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
MERIT	110* (38,7)	83* (27,9)	1,64 [1,16; 2,32]	0,005	0,11 [0,03; 0,18]	0,005	10 [6; 31]

* obliczono na podstawie podanych odsetków.

Rys. 23. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Odsetek pacjentów bez zaostrzeń AR (OR).



Rys. 24. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Odsetek pacjentów bez zaostrzeń AR (RD).



5.17.2 Odsetek pacjentów, u których wystąpiło $\geq 80\%$ dni z łagodnymi objawami AR

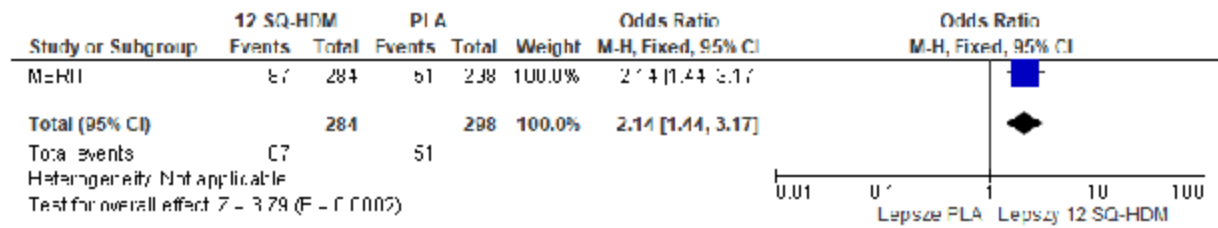
Zgodnie z wynikami analizy *post hoc* w badaniu MERIT w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, u których wystąpiło $\geq 80\%$ dni z łagodnymi objawami AR w porównaniu do grupy PLA (OR=2,14 [95% CI: 1,44; 3,17], p=0,0002, RD=0,14 [95% CI: 0,07; 0,20], p=0,0001, NNT_{12 mies.} =8 [95% CI: 5; 16]).

Tab. 46. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło $\geq 80\%$ dni z łagodnymi objawami AR.

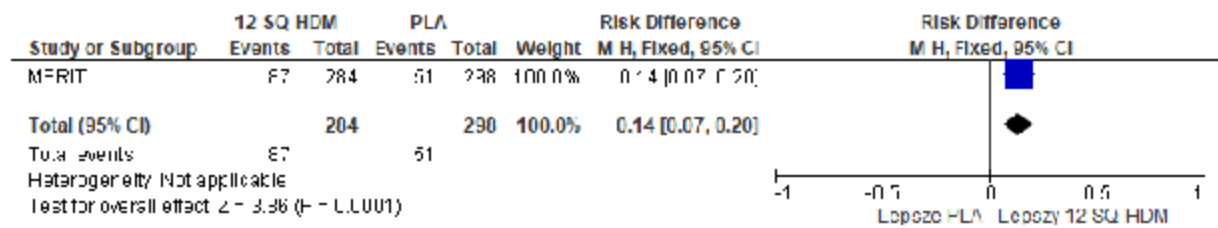
Badanie	12 SQ-HDM, N=284, n (%)	PLA, N=298, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
MERIT	87* (30,6)	51* (17,1)	2,14 [1,44; 3,17]	0,0002	0,14 [0,07; 0,20]	0,0001	8 [5; 16]

* obliczono na podstawie podanych odsetków.

Rys. 25. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło $\geq 80\%$ dni z łagodnymi objawami AR (OR).



Rys. 26. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło $\geq 80\%$ dni z łagodnymi objawami AR (RD).



6 Analiza skuteczności klinicznej 12 SQ-HDM SLIT vs PLA u chorych z astmą i AR

Do analizy skuteczności klinicznej 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do PLA u chorych z astmą i AR włączono 1 badanie RCT - MIRA.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji:

- FAS-MI (ang. *full analysis set with multiple imputations*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (Ni=282, Nk=277), gdzie brakujące dane zastępowano metodą Rubina w sposób konserwatywny, tj. zakładano brak efektu leczenia w grupie aktywnej - spełnienie kryteriów populacji ITT (tylko pierwszorzędowy punkt końcowy);
- FAS (ang. *full analysis set*) - pacjenci z kompletnymi danymi (Ni=248, Nk=257).

Czas leczenia w badaniu MIRA wynosił 13-18 miesięcy. Ryzyko wystąpienia zaostrzeń oceniano od początku okresu 3, tj. po rozpoczęciu redukcji dawki ICS.

Analizowano następujące punkty końcowe:

- czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy,
- czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami,
- zmiana stężenia IgG4,
- poprawa kontroli astmy według kwestionariusza ACQ,
- poprawa jakości życia według kwestionariusza AQLQ,
- czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zużyciem SABA,
- czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcjonowania płuc,
- czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy,
- złożony punkt końcowy CompEX (analiza *post hoc*),
- jakość życia według kwestionariusza SF-36.

6.1 Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy

W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy od początku okresu 3 (tj. po rozpoczęciu redukcji dawki ICS) o 31% w populacji FAS-MI (HR=0,69 [95% CI: 0,50; 0,96], p=0,03) i o 34% w populacji FAS (HR=0,66 [95% CI: 0,47; 0,93], p=0,02) w porównaniu do placebo. W obu populacjach wyniki były istotne klinicznie ($\geq 30\%$ redukcja ryzyka, HR $\leq 0,7$).

Tab. 47. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI. Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy od rozpoczęcia okresu 3 (tj. po rozpoczęciu redukcji dawki ICS).

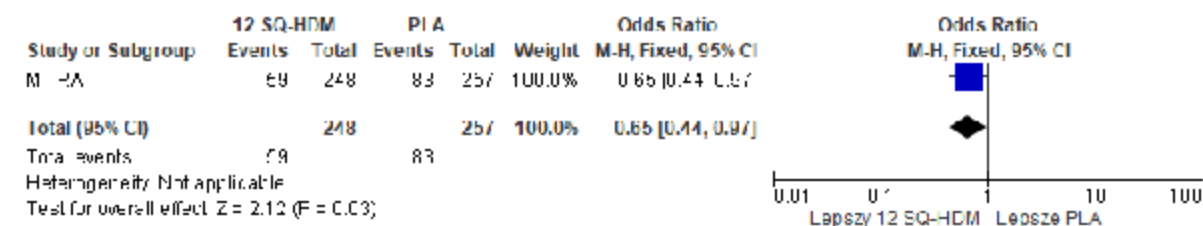
Populacja	Ni/Nk	HR [95%CI]	p
FAS-MI	282/277	0,69 [0,50; 0,96]	0,03
FAS	248/257	0,66 [0,47; 0,93]	0,02

W populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM SLIT u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych raportowano umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie astmy w okresie 3 (tj. po rozpoczęciu redukcji dawki ICS) w porównaniu do grupy placebo (OR=0,65 [95% CI: 0,44; 0,97], p=0,03, RD=-0,09 [95% CI: -0,16; -0,01], p=0,03, NNT_{6 mies.}=12 [95% CI: 7; 141]).

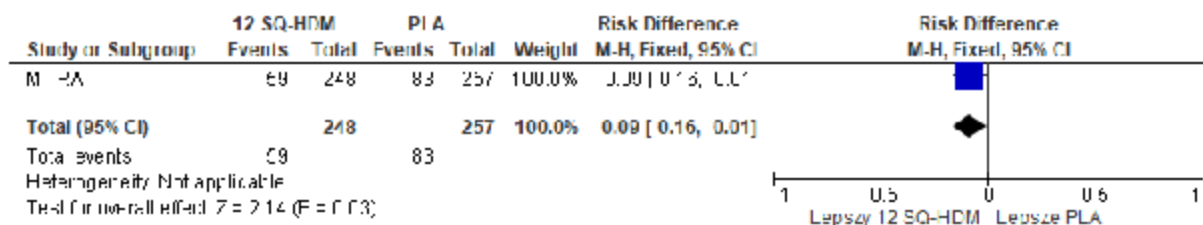
Tab. 48. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaostrzeniem astmy od rozpoczęcia okresu 3 (tj. po rozpoczęciu redukcji dawki ICS).

Badanie	12 SQ-HDM, N=248, n (%)	PLA, N=257, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
MITRA	59 (24)	83 (32)	0,65 [0,44; 0,97]	0,03	-0,09 [-0,16; -0,01]	0,03	12 [7; 141]

Rys. 27. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI. Odsetek pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaostrzeniem astmy od rozpoczęcia okresu 3 (tj. po rozpoczęciu redukcji dawki ICS) (OR).

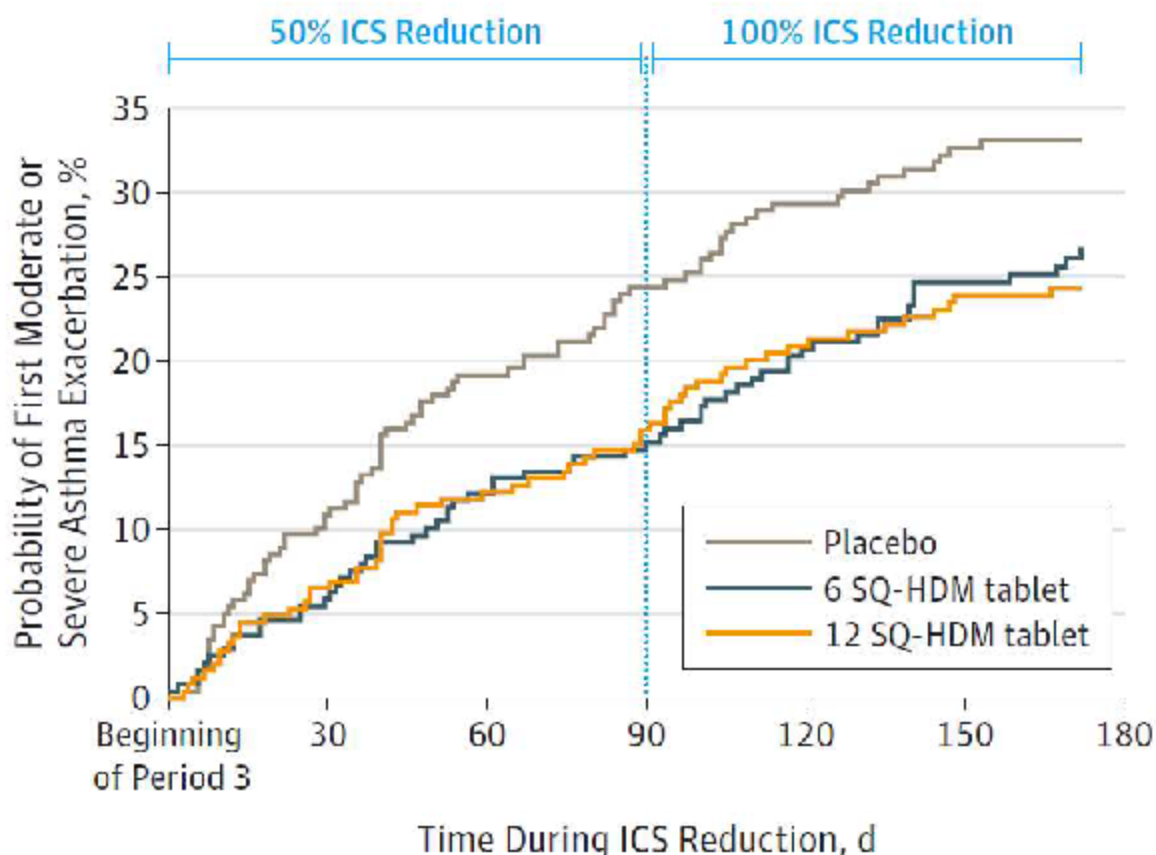


Rys. 28. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI. Odsetek pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaostrzeniem astmy od rozpoczęcia okresu 3 (tj. po rozpoczęciu redukcji dawki ICS) (RD).



Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy w populacji FAS w okresie 3 jest niższe w grupie 12 SQ-HDM SLIT niż w grupie placebo w czasie trwania okresu 3 przy 50% i 100% redukcji ICS.

Rys. 29. Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy w populacji FAS w okresie 3 badania (tj. po rozpoczęciu redukcji dawki ICS).



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

W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami o 36% w populacji FAS (HR=0,64 [95% CI: 0,42; 0,96], p=0,03) w porównaniu do placebo. Wynik był istotny klinicznie (redukcja ryzyka o $\geq 30\%$, HR $\leq 0,7$).

Tab. 49. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami.

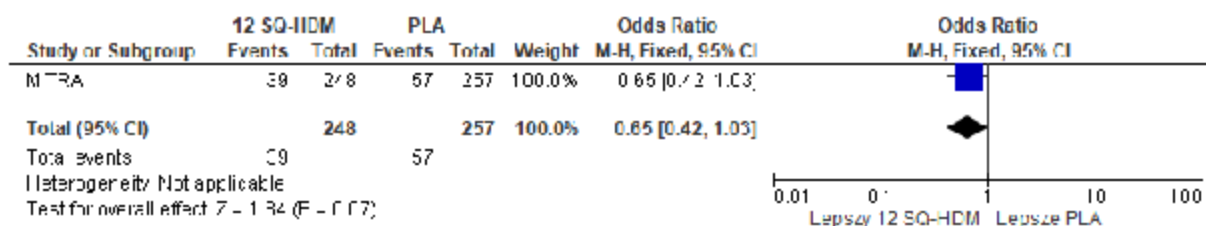
Populacja	Ni/Nk	HR [95%CI]	p
FAS	248/257	0,64 [0,42; 0,96]	0,03

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i placebo w odsetku pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami.

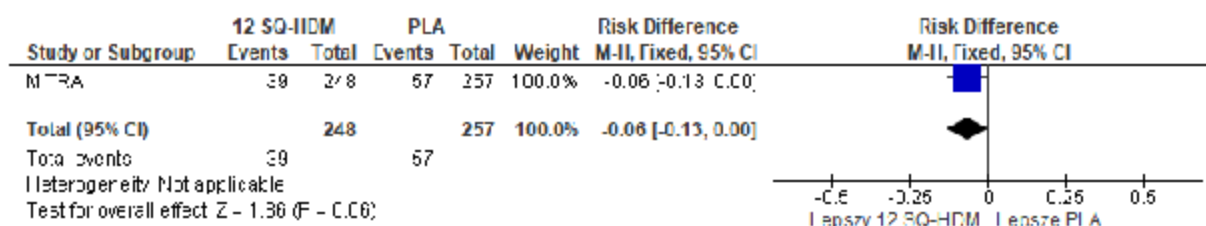
Tab. 50. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z umiarkowanym zaostrzeniem astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami.

Badanie	12 SQ-HDM, N=248, n (%)	PLA, N=257, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
MITRA	39 (16)	57 (22)	0,65 [0,42; 1,03]	ns	-0,06 [-0,13; 0,004]	ns	na

Rys. 30. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z umiarkowanym zaostrzeniem astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami (OR).



Rys. 31. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z umiarkowanym zaostrzeniem astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami (RD).



6.3 Zmiana stężenia IgG4

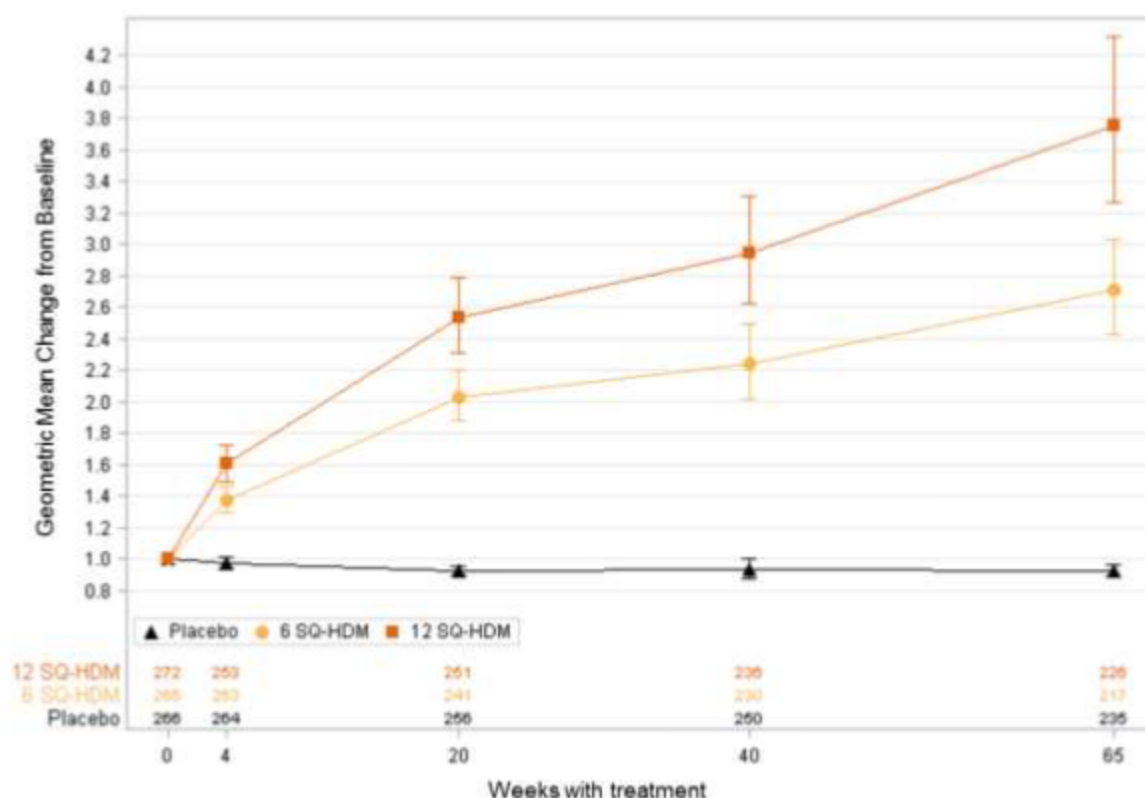
W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano wzrost poziomu IgG4 od wartości wyjściowych do końca badania, natomiast w grupie placebo - redukcję, co spowodowało istotne statystycznie różnice zmiany poziomu IgG4 na korzyść 12 SQ-HDM SLIT zarówno w przypadku *D. pteronyssinus* (MD=0,595 [95% CI: 0,546; 0,643], p<0,001), jak i *D. farinae* (MD=0,595 [95% CI: 0,543; 0,646], p<0,001).

Tab. 51. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana poziomu IgG4 od wartości wyjściowych do końca badania MITRA.

Roztocze	12 SQ-HDM, N=226, średnia (SD)	PLA, N=235, średnia (SD)	MD [95%CI]	p
<i>D. pteronyssinus</i>	0,558 (0,024)	-0,037 (0,014)	0,595 [0,546; 0,643]	<0,001
<i>D. farinae</i>	0,540 (0,026)	-0,054 (0,015)	0,595 [0,543; 0,646]	<0,001

Na wykresie poniżej przedstawiono wzrost poziomu IgG4 w czasie leczenia w grupie 12 SQ-HDM SLIT i spadek w grupie placebo.

Rys. 32. Średnia zmiana poziomu IgG4 przeciw *D. pteronyssinus* od wartości wyjściowych.



Vertical lines represent 95% confidence intervals.

Since the trial duration was not the same for all participants (as period 2 lasted 7-12 months), the time points 40 and 65 weeks with treatment are mean duration of treatment corresponding to the beginning of period 3 and the end-of-trial visits.

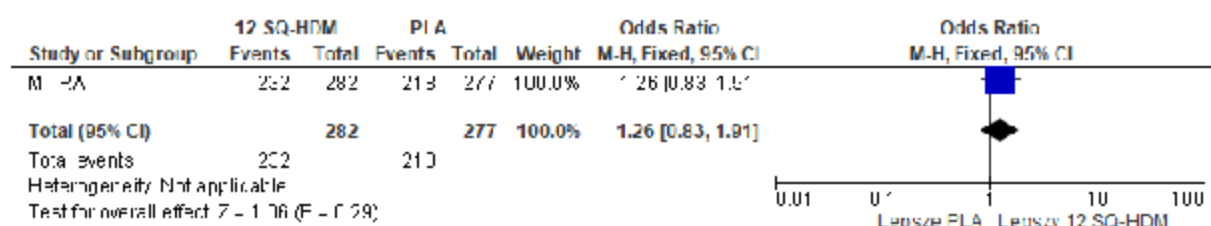
6.4 Poprawa kontroli astmy według kwestionariusza ACQ

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą 12 SQ-HDM SLIT i placebo pod względem odsetka chorych z poprawą kontroli astmy według kwestionariusza ACQ (redukcja wyniku o >0,5 w porównaniu do wartości wyjściowych) bez zwiększenia dawki ICS.

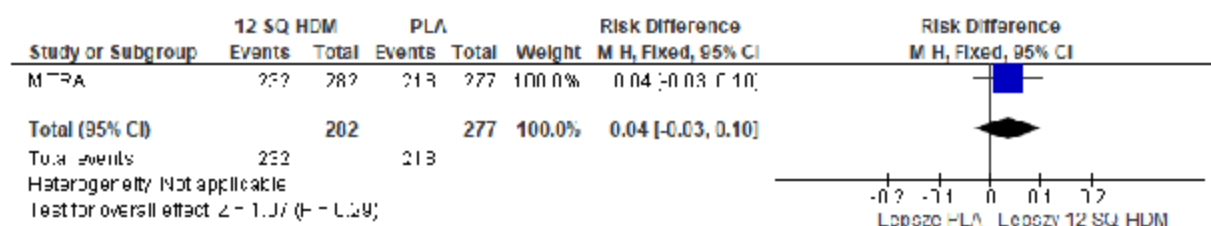
Tab. 52. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI. Odsetek chorych z poprawą kontroli astmy według kwestionariusza ACQ bez zwiększania dawki ICS.

Badanie	12 SQ-HDM, N=282, n (%)	PLA, N=277, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
MITRA	232 (83,02)	218 (78,88)	1,31 [0,85; 2,01]	ns	0,04 [-0,03; 0,10]	ns	na

Rys. 33. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI. Odsetek chorych z poprawą kontroli astmy we dług kwestionariusza ACQ bez zwiększania dawki ICS (OR).



Rys. 34. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI. Odsetek chorych z poprawą kontroli astmy we dług kwestionariusza ACQ bez zwiększania dawki ICS (RD).



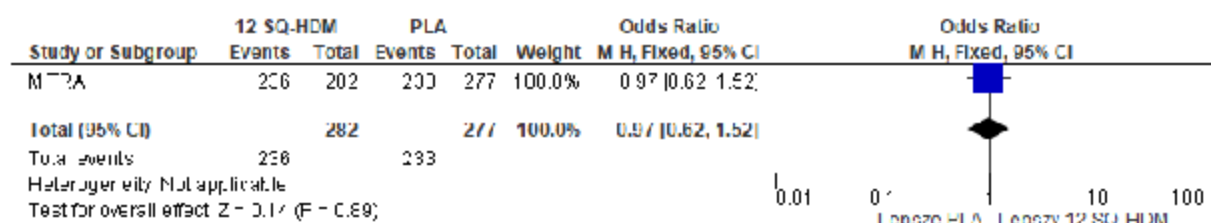
6.5 Poprawa jakości życia według kwestionariusza AQLQ

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą 12 SQ-HDM SLIT i placebo pod względem odsetka chorych z poprawą jakości życia według kwestionariusza AQLQ (wzrost wyniku o $>0,5$ w porównaniu do wartości wyjściowych) bez zwiększenia dawki ICS.

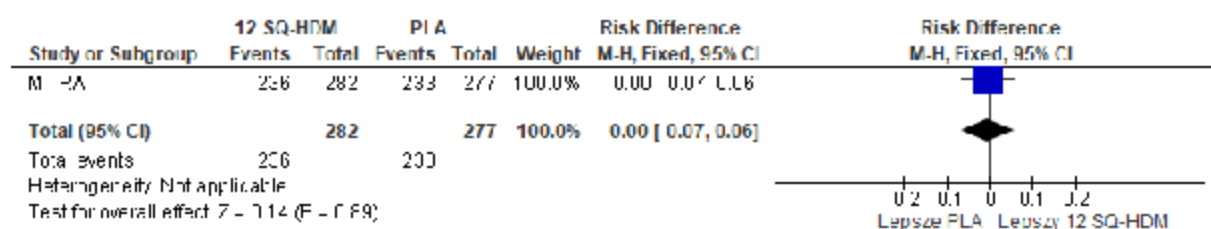
Tab. 53. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM vs PLA w populacji FAS-MI. Odsetek chorych z poprawą jakości życia we dług kwestionariusza AQLQ bez zwiększania dawki ICS.

Badanie	12 SQ-HDM, N=282, n (%)	PLA, N=277, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
MITRA	236 (84,39)	233 (84,80)	0,97 [0,61; 1,53]	ns	-0,004 [-0,07; 0,06]	ns	na

Rys. 35. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI. Odsetek chorych z poprawą kontroli astmy we dług kwestionariusza AQLQ bez zwiększania dawki ICS (OR).



Rys. 36. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI. Odsetek chorych z poprawą kontroli astmy według kwestionariusza AQLQ bez zwiększania dawki ICS (RD).



6.6 Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zużyciem SABA

W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zużyciem SABA o 48% w populacji FAS (HR=0,52 [95% CI: 0,29; 0,94], p=0,03). Wynik był istotny klinicznie (HR ≤0,7).

Tab. 54. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zużyciem SABA.

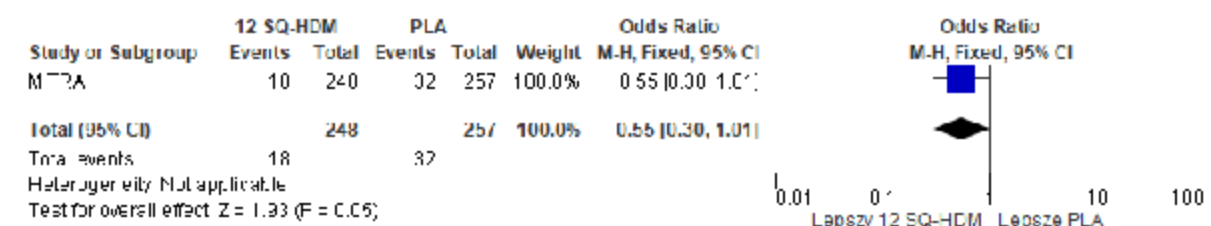
Populacja	Ni/Nk	HR [95%CI]	p
FAS	248/257	0,52 [0,29; 0,94]	0,03

Wykazano trend w kierunku mniejszego odsetka chorych z umiarkowanym zaostrzeniem astmy i zwiększonym zużyciem SABA w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy placebo, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=0,55 [95% CI: 0,30; 1,01], p=ns, RD=-0,05 [95% CI: -0,10; -0,0002], p=0,05, NNT_{6 mies.}=20 [95% CI: 10; 4167]).

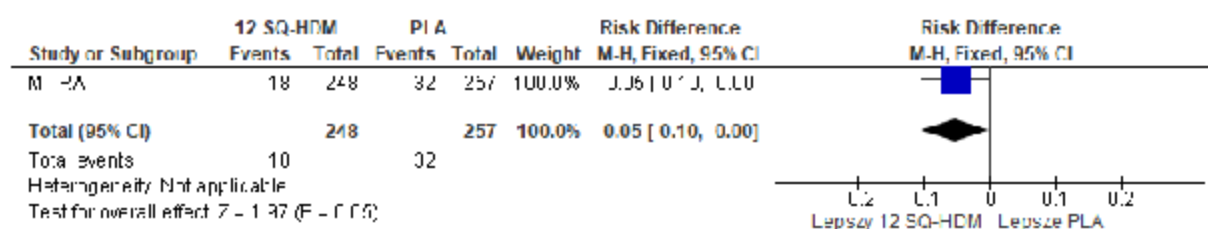
Tab. 55. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z umiarkowanym zaostrzeniem astmy i zwiększonym zużyciem SABA.

Badanie	12 SQ-HDM, N=248, n (%)	PLA, N=257, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
MITRA	18 (7)	32 (12)	0,55 [0,30; 1,01]	ns	-0,05 [-0,10; -0,0002]	0,05	20 [10; 4167]

Rys. 37. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z umiarkowanym zaostrzeniem astmy i zwiększonym zużyciem SABA (OR).



Rys. 38. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z umiarkowanym zaostrzeniem astmy i zwiększonym zużyciem SABA (RD).



6.7 Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcjonowania płuc

W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcjonowania płuc o 42% w populacji FAS (HR=0,58 [95% CI: 0,46; 0,93], p=0,03). Wyniki były istotne klinicznie (HR ≤0,7).

Tab. 56. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcjonowania płuc.

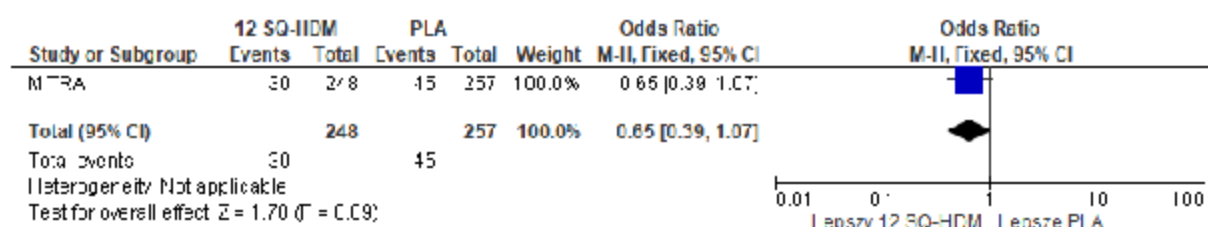
Populacja	Ni/Nk	HR [95%CI]	p
FAS	248/257	0,58 [0,46; 0,93]	0,02

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i placebo w odsetku pacjentów, u których wystąpiło umiarkowane zaostrzenie astmy i pogorszenie funkcjonowania płuc.

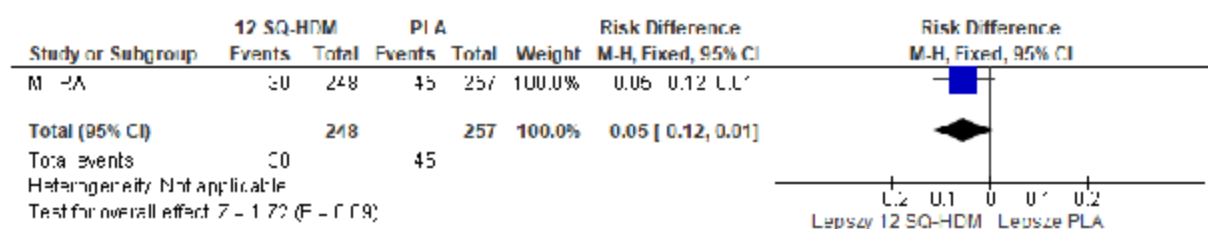
Tab. 57. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z umiarkowanym zaostrzeniem astmy i pogorszeniem funkcjonowania płuc.

Badanie	12 SQ-HDM, N=248, n (%)	PLA, N=257, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
MITRA	30 (12)	45 (18)	0,65 [0,39; 1,07]	ns	-0,05 [-0,12; 0,01]	ns	na

Rys. 39. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z umiarkowanym zaostrzeniem astmy i pogorszeniem funkcjonowania płuc (OR).



Rys. 40. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z umiarkowanym zaostrzeniem astmy i pogorszeniem funkcjonowania płuc (RD).



6.8 Czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i placebo pod względem ryzyka wystąpienia pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy.

Tab. 58. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy.

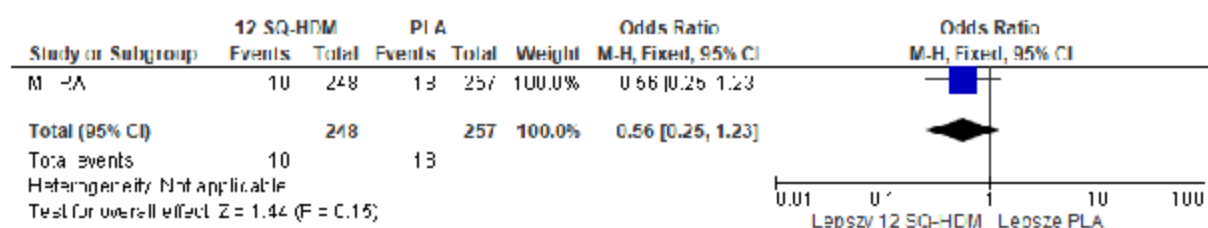
Populacja	Ni/Nk	HR [95%CI]	p
FAS	248/257	0,49 [0,23; 1,08]	ns

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i placebo w odsetku pacjentów, u których wystąpiło ciężkie zaostrzenie astmy.

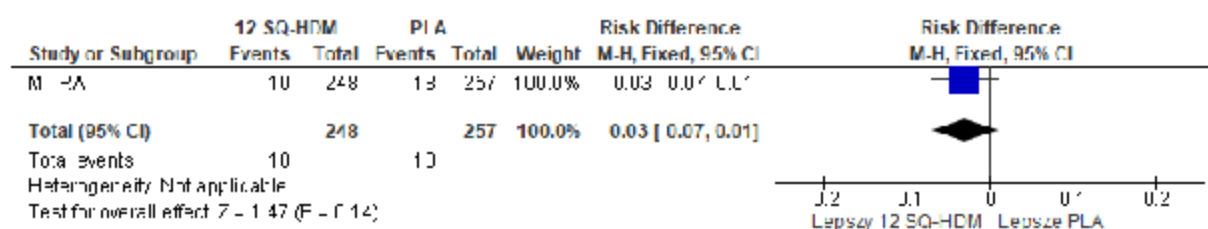
Tab. 59. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z ciężkim zaostrzeniem astmy.

Badanie	12 SQ-HDM, N=248, n (%)	PLA, N=257, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
MITRA	10 (4)	18 (7)	0,56 [0,25; 1,23]	ns	-0,03 [-0,07; 0,01]	ns	na

Rys. 41. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z ciężkim zaostrzeniem astmy (OR).



Rys. 42. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z ciężkim zaostrzeniem astmy (RD).



6.9 Złożony punkt końcowy CompEx

W ramach analizy *post hoc* w badaniu MITRA (Eriksson 2018) wykazano, że częstość występowania ciężkich zaostrzeń po 3 mies., umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń po 3 i 6 mies. oraz złożonego punktu końcowego CompEx (zdarzenia istotnego pogorszenia klinicznego wpisane do dziennika plus ciężkie zaostrzenia) po 3 i 6 mies. była istotnie statystycznie mniejsza w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA, jedynie w przypadku ciężkich zaostrzeń po 6 mies. leczenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami - patrz tabela poniżej.

Tab. 60. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Częstość występowania zaostrzeń (analiza *post hoc*).

Punkt końcowy	3 mies.			6 mies.		
	n/N (%)	HR [95% CI]	p	n/N (%)	HR [95% CI]	p
Ciężkie zaostrzenia	19/ 505 (4)	0,26 [0,09; 0,79]	0,018	28/ 505 (6)	0,53 [0,25; 1,15]	ns
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia	97/ 505 (19)	0,58 [0,39; 0,88]	0,010	142/ 505 (28)	0,68 [0,49; 0,95]	0,025
CompEx	169/ 501 (34)	0,56 [0,39; 0,81]	0,002	169/ 501 (34)	0,65 [0,48; 0,89]	0,006

6.10 Jakość życia wg kwestionariusza SF-36

Zgodnie z abstraktem konferencyjnym Buchs 2018, w badaniu MITRA raportowano istotną statystycznie poprawę jakości życia w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA na wizycie 9 i 10. Dalsze analizy wykazały, że poprawa jakości życia związana jest ze wzrostem ogólnego wyniku dla zdrowia psychicznego. Istotną statystycznie poprawę jakości życia zaobserwowano w szczególności w domenach związanych ze zdrowiem psychicznym i stanem emocjonalnym.

7 Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA u chorych z AR

Analizę bezpieczeństwa standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji dorosłych chorych z AR wywołanym przez roztocze kurzu domowego przeprowadzono na podstawie badań MERIT i P001.

W badaniu MERIT analizy przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem, natomiast w badaniu P001 w populacji ASaT (ang. *All Subjects as Treated*) określonej jako chorzy, którzy przyjęli jedną lub więcej dawek (łącznie 1 481 chorych) z uwzględnieniem procesu *cross-over*, w wyniku którego 3 chorych randomizowanych do grupy placebo otrzymało jedną lub więcej dawek SLIT, natomiast 2 pacjentów w grupie SLIT otrzymało 1 lub więcej dawek PLA.

Okres leczenia w badaniu MERIT i P001 wynosił ok. 12 mies.

Analizowano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe oraz wymagające podania adrenaliny,
- poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością >10%,
- zgony.

7.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W obu badaniach w żadnej z grup nie raportowano zgonów i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W badaniu P001 w grupie 12 SQ-HDM SLIT u 1 pacjenta raportowano 1 ogólnoustrojową reakcję alergiczną inną niż ciężka, natomiast w badaniu MERIT nie raportowano ogólnoustrojowej reakcji alergiczej w żadnej z grup.

W grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA istotnie statystycznie częściej raportowano zdarzenia niepożądane łącznie, w tym zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, przy czym istotną statystycznie przewagę obserwowano wyłącznie w przypadku zdarzeń niepożądanych o łagodnym i umiarkowanym nasileniu (łącznie oraz związanych z leczeniem), natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku zdarzeń niepożądanych o dużym nasileniu (łącznie oraz związanych z leczeniem).

Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano rzadziej w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA, jednak w przypadku parametru OR poziom istotności statystycznej nie został osiągnięty.

U istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA raportowano zdarzenia niepożądane niepowodujące przerwania leczenia, natomiast w przypadku zdarzeń powodujących tymczasowe lub całkowite przerwanie leczenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Podobnie, u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA raportowano zdarzenia niepożądane zakończone wyleczeniem, natomiast w przypadku zdarzeń wyleczonych, ale z następstwami lub niewyleczonych, jak również u chorych z brakiem danych na temat wyleczenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Zdarzenia niepożądane wymagające podania epinefryny występowały częściej w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA, jednak w przypadku parametru OR poziom istotności statystycznej nie został osiągnięty.

Ponadto, brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA obserwowano w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z astmą.

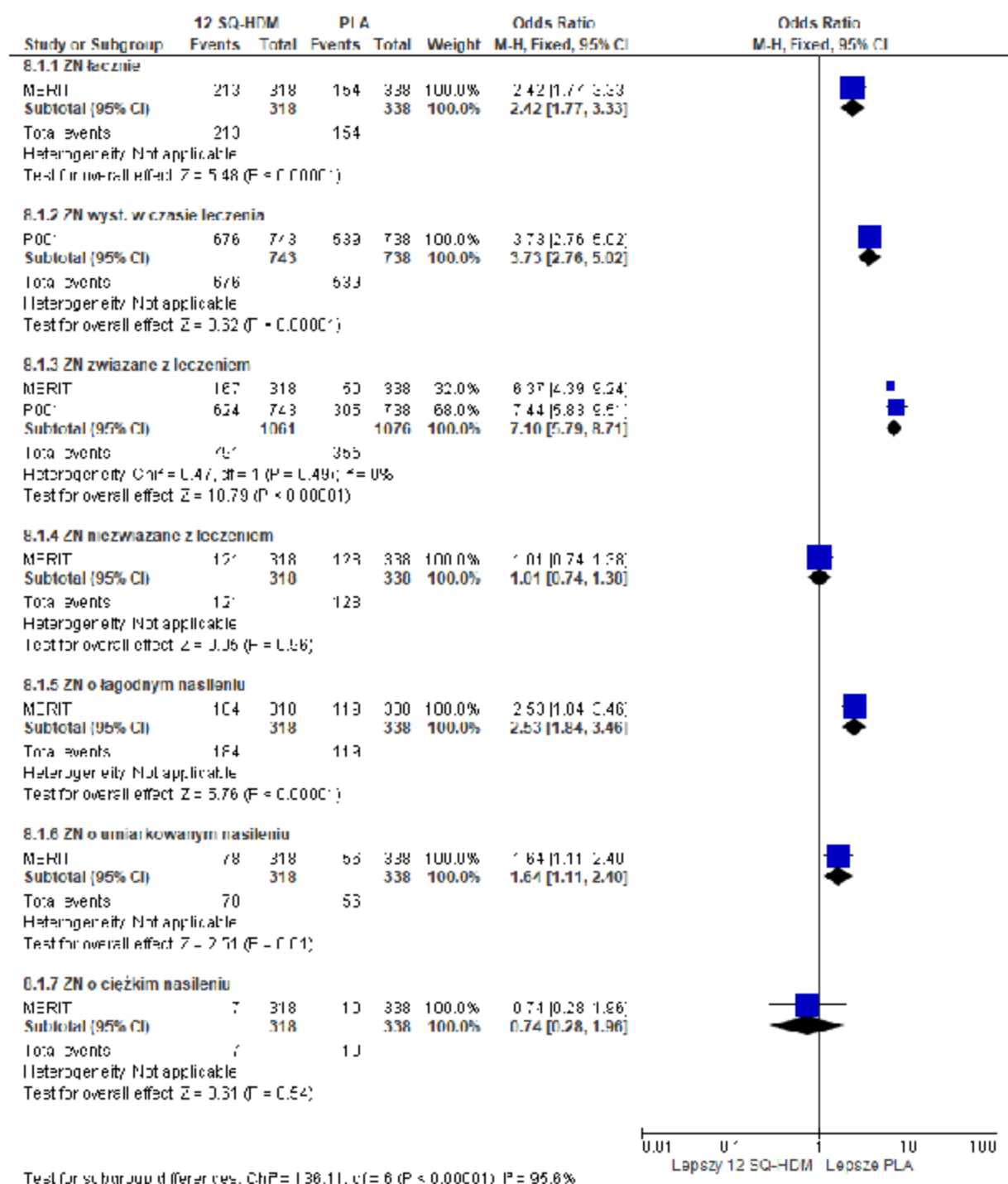
Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Zdarzenia niepożądane ogółem.

Punkt końcowy	Badanie, Ni/Nk	12 SQ-HDM, n (%)	PLA, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
ZN łącznie	MERIT, 318/338	213 (67)	154 (46)	2,42 [1,77; 3,33]	<0,00001	0,21 [0,14; 0,29]	<0,00001	4 [3; 7]
ZN wyst. w czasie leczenia	P001, 743/738	676* (91)	539* (73)	3,73 [2,76; 5,02]	<0,00001	0,18 [0,14; 0,22]	<0,00001	5 [4; 7]
ZN związane z leczeniem	MERIT, 318/338	167 (53)	50 (15)	7,10 [5,79; 8,71]	<0,00001	0,41 [0,37; 0,45]	<0,00001	2 [2; 2]
	P001, 743/738	624* (84)	305* (41)					
ZN niezwiązane z leczeniem	MERIT, 318/338	121 (38)	128 (38)	1,01 [0,74; 1,38]	ns	0,00 [-0,07; 0,08]	ns	na
ZN o łagodnym nasileniu	MERIT, 318/338	184 (58)	119 (35)	2,53 [1,84; 3,46]	<0,00001	0,23 [0,15; 0,30]	<0,00001	4 [3; 6]
ZN o umiarkowanym nasileniu	MERIT, 318/338	78 (25)	56 (17)	1,64 [1,11; 2,40]	0,01	0,08 [0,02; 0,14]	0,01	12 [7; 55]
ZN o dużym nasileniu	MERIT, 318/338	7 (2)	10 (3)	0,74 [0,28; 1,96]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na
ZN o łagodnym nasileniu związane z leczeniem	MERIT, 318/338	149 (47)	41 (12)	6,39 [4,31; 9,47]	<0,00001	0,35 [0,28; 0,41]	<0,00001	2 [2; 3]
ZN o umiarkowanym nasileniu związane z leczeniem	MERIT, 318/338	37 (12)	13 (4)	3,29 [1,72; 6,32]	0,0003	0,08 [0,04; 0,12]	0,0002	12 [8; 26]
ZN o dużym nasileniu związane z leczeniem	MERIT, 318/338	5 (2)	0 (0)	11,88 [0,65; 215,67]	ns	0,02 [0,001; 0,03]	0,04	63 [32; 1154]
Ciężkie ZN	MERIT, 318/338	0 (0)	8 (2)	0,06 [0,00; 1,06]	ns	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,007	na
ZN inne niż ciężkie	MERIT, 318/338	213 (67)	151 (45)	2,51 [1,83; 3,45]	<0,00001	0,22 [0,15; 0,30]	<0,00001	4 [3; 6]
ZN niepowodujące przerwania leczenia	MERIT, 318/338	195 (61)	135 (40)	2,38 [1,74; 3,26]	<0,00001	0,21 [0,14; 0,29]	<0,00001	4 [3; 7]
ZN powodujące tymczasowe przerwanie leczenia	MERIT, 318/338	38 (12)	29 (9)	1,45 [0,87; 2,41]	ns	0,03 [-0,01; 0,08]	ns	na
ZN powodujące przerwanie leczenia	MERIT, 318/338	13 (4)	7 (2)	2,02 [0,79; 5,12]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na

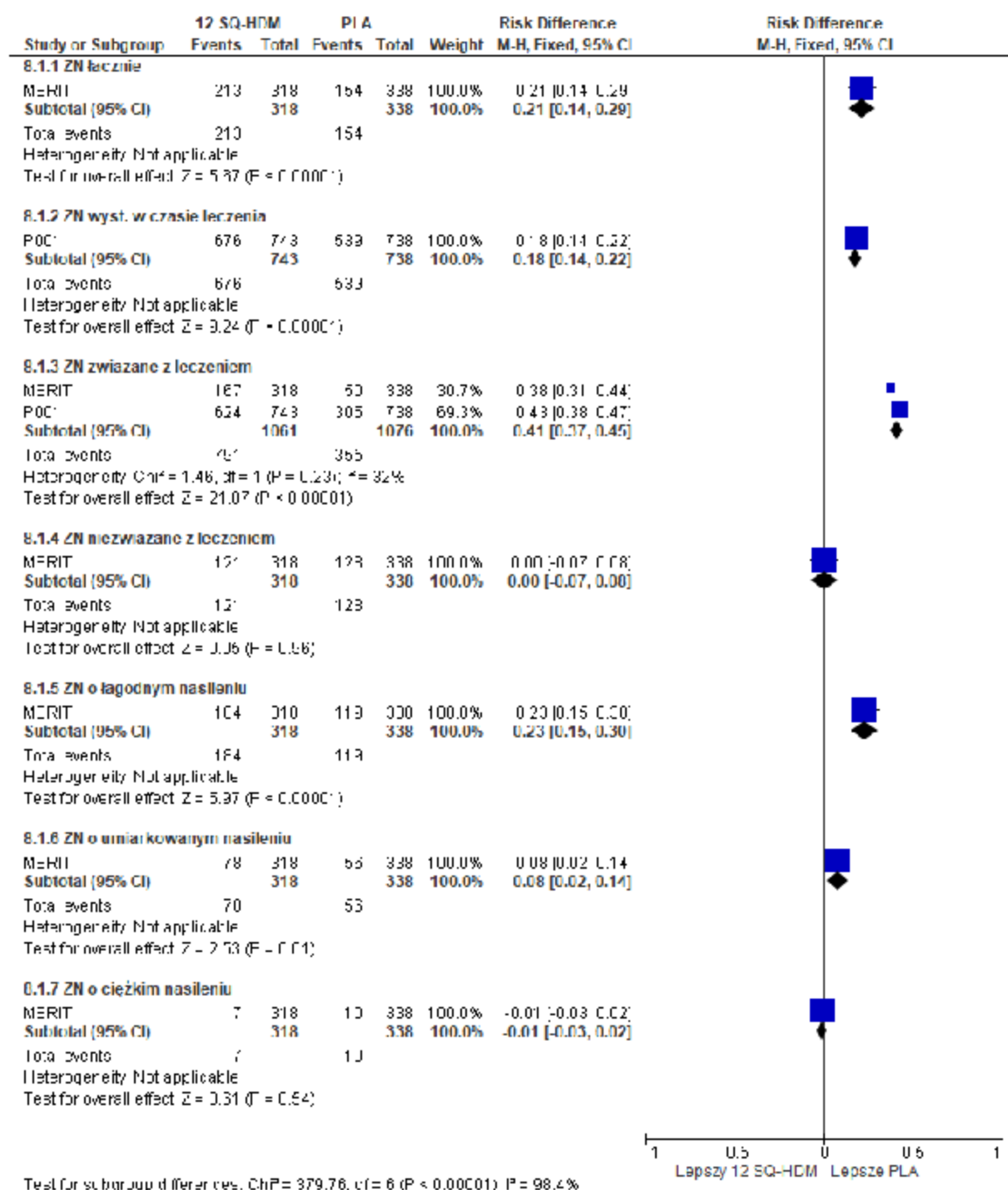
Punkt końcowy	Badanie, Ni/Nk	12 SQ-HDM, n (%)	PLA, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
ZN wyleczone	MERIT, 318/338	211 (66)	150 (44)	2,47 [1,80; 3,39]	<0,00001	0,22 [0,15; 0,29]	<0,00001	4 [3; 6]
ZN wyleczone z następstwami	MERIT, 318/338	0 (0)	1 (<1)	0,35 [0,01; 8,70]	ns	-0,004 [-0,01; 0,01]	ns	na
ZN niewyleczone	MERIT, 318/338	6 (2)	13 (4)	0,48 [0,18; 1,28]	ns	-0,02 [-0,04; 0,01]	ns	na
Brak danych na temat wyleczenia	MERIT, 318/338	2 (<1)	3 (<1)	0,71 [0,12; 4,26]	ns	-0,003 [-0,02; 0,01]	ns	na
ZN wymagające podania epinefryny	MERIT, 318/338	1 (0,3*)	0 (0)	5,09 [0,88; 29,47]	ns	0,01 [0,0001; 0,01]	0,04	177 [89; 7670]
	P001, 743/738	6 (0,8)	1 (0,1)					
ZN związane z astmą	P001, 743/738	10* (1,3)	18* (2,4)	0,55 [0,25; 1,19]	ns	-0,01 [-0,02; 0,003]	ns	na

ZN - zdarzenia niepożądane.

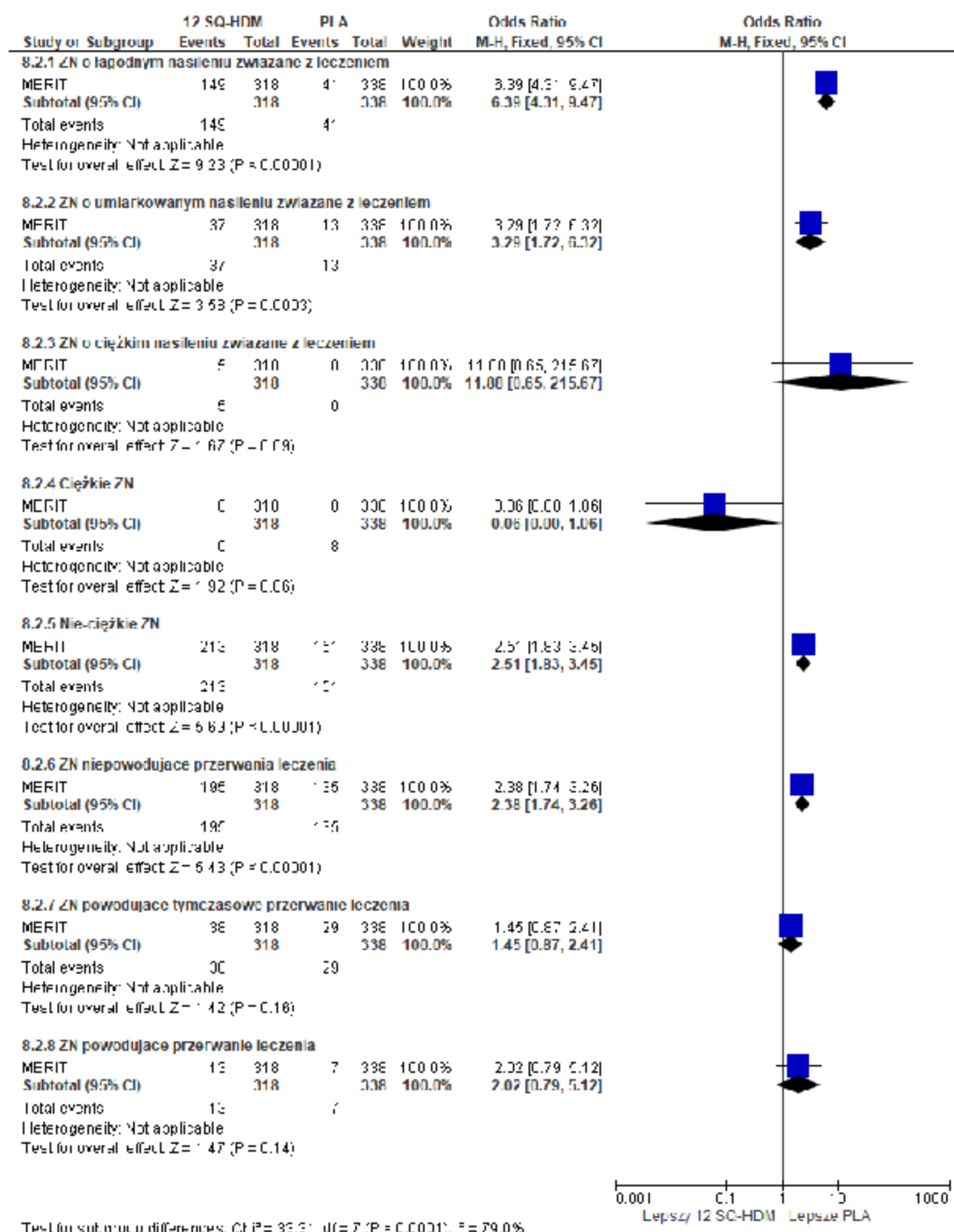
Rys. 43. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MERIT i P001. Zdarzenia niepożądane ogółem, cz. 1 (OR).



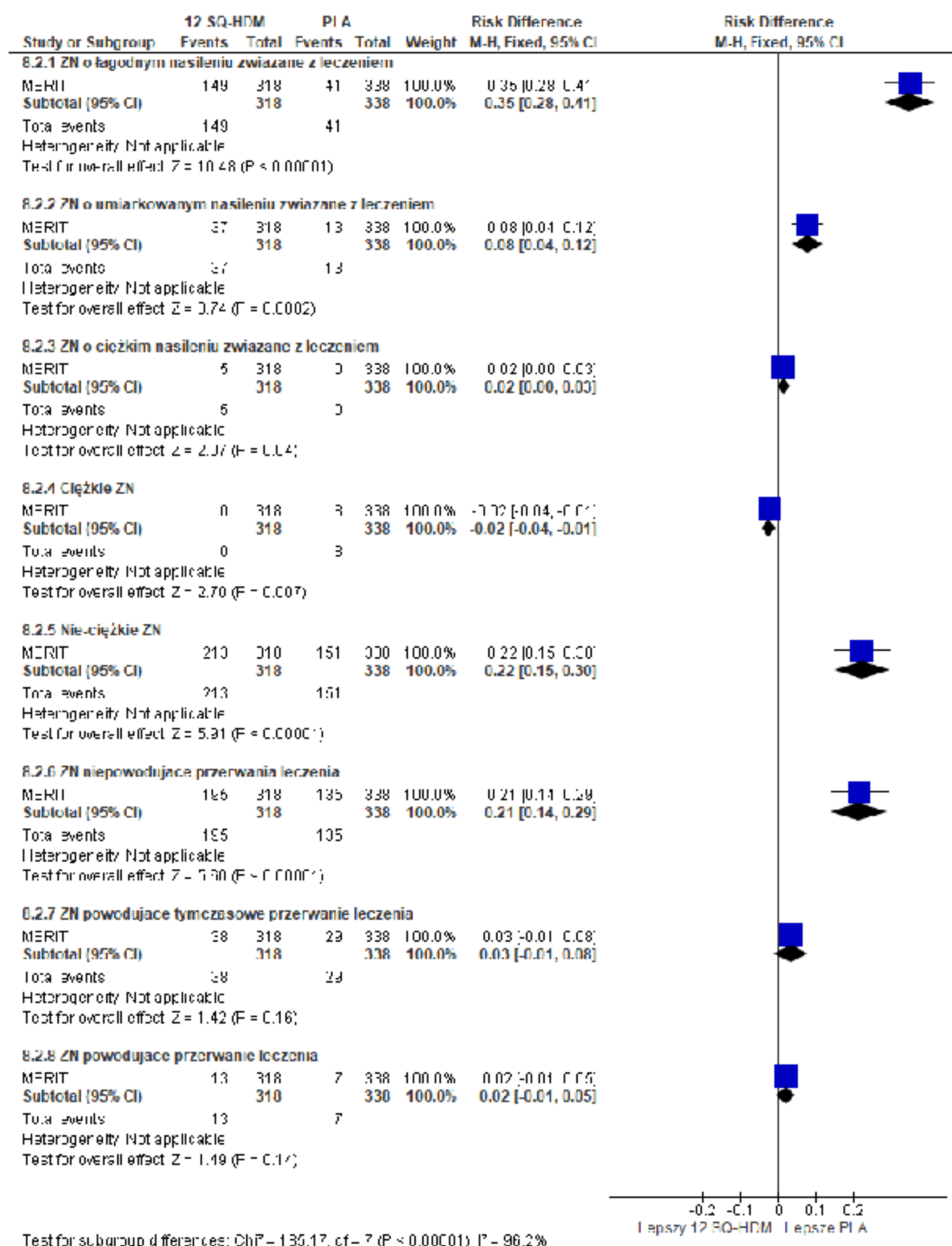
Rys. 44. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MERIT i P001. Zdarzenia niepożądane ogółem, cz. 1 (RD).



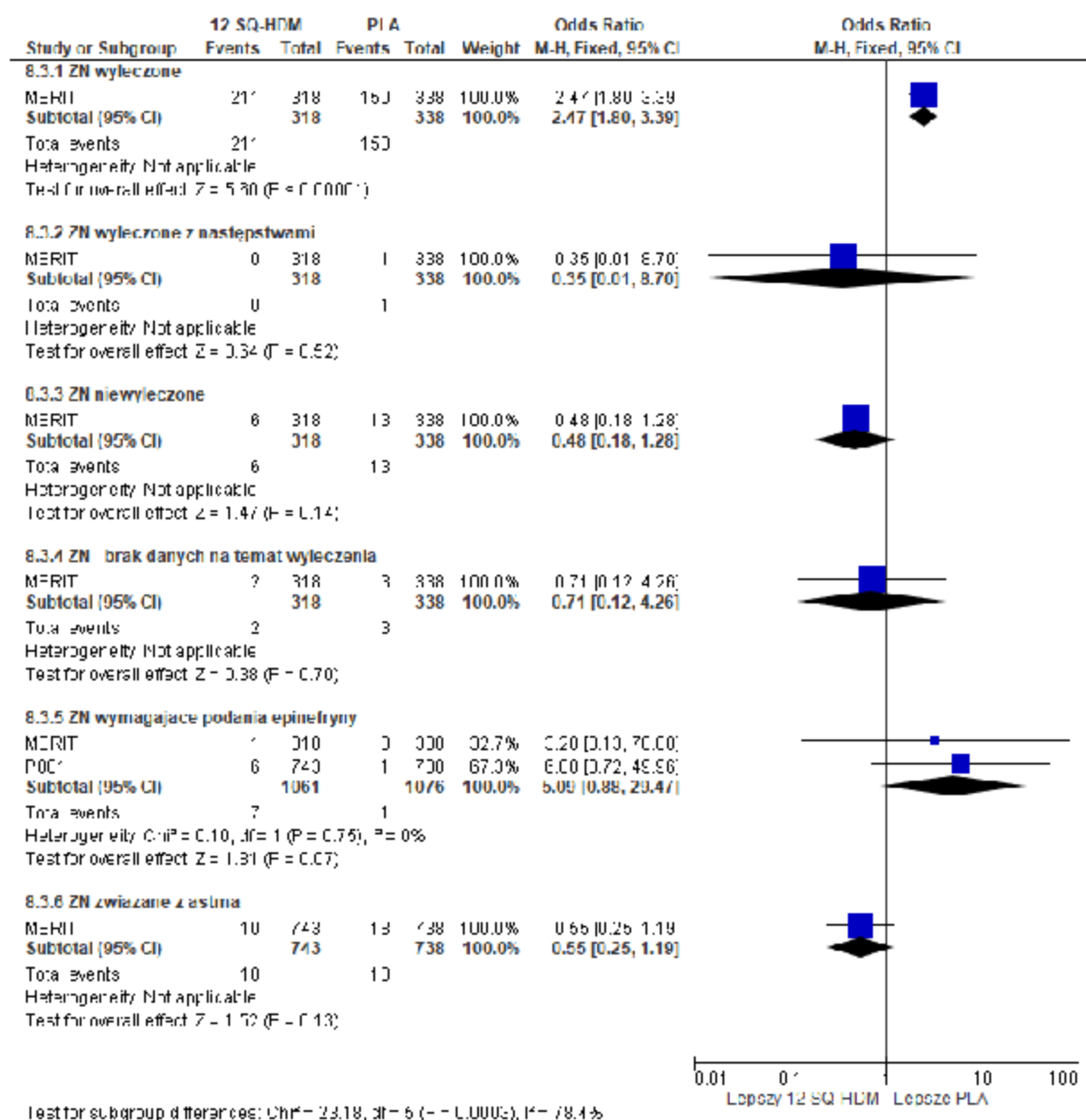
Rys. 45. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MERIT. Zdarzenia niepożądane ogółem, cz. 2 (OR).



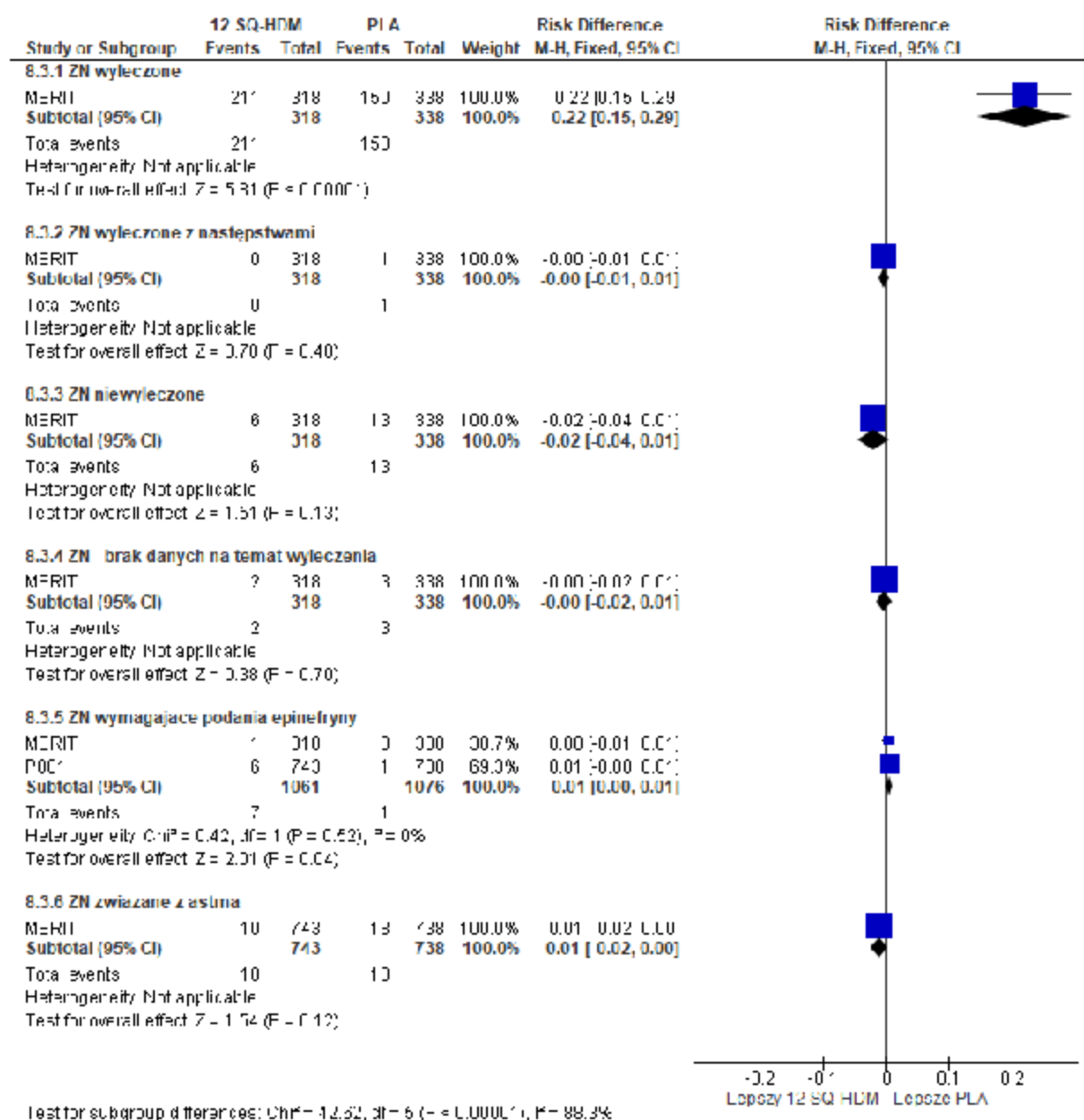
Rys. 46. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MERIT. Zdarzenia niepożądane ogółem, cz. 2 (RD).



Rys. 47. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MERIT. Zdarzenia niepożądane ogółem, cz. 3 (OR).



Rys. 48. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MERIT i P001. Zdarzenia niepożądane ogółem, cz. 3 (RD).



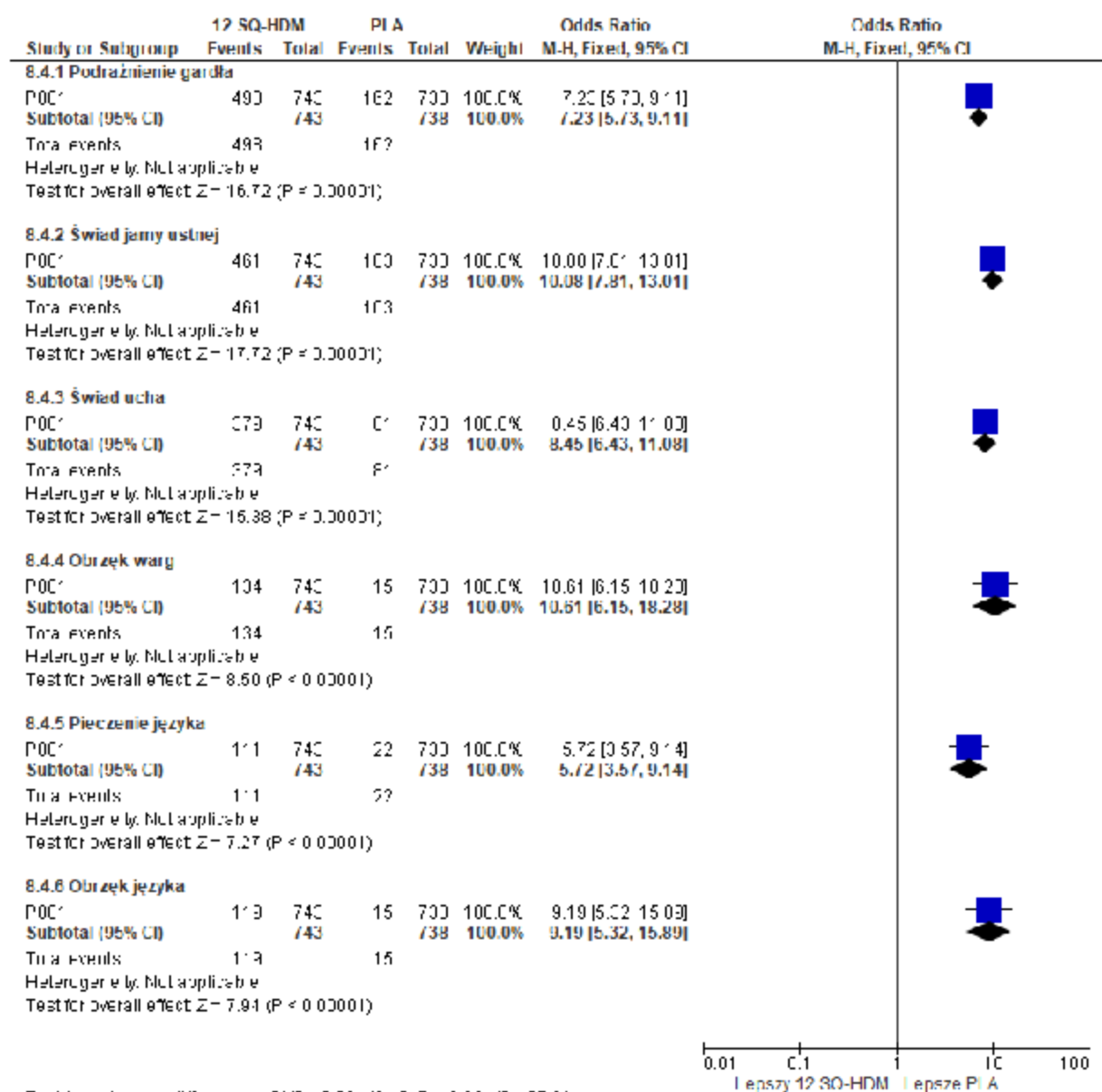
7.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Wszystkie poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 10\%$ w co najmniej jednej z grup w badaniu P001 (podrażnienie gardła, świąd jamy ustnej, świąd ucha, obrzęk warg, pieczenie języka, obrzęk języka, obrzęk gardła, nudności, owrzodzenie języka, ból w nadbrzuszu, obrzęk podniebienia, owrzodzenie jamy ustnej) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy placebo - patrz tabela i rysunki poniżej.

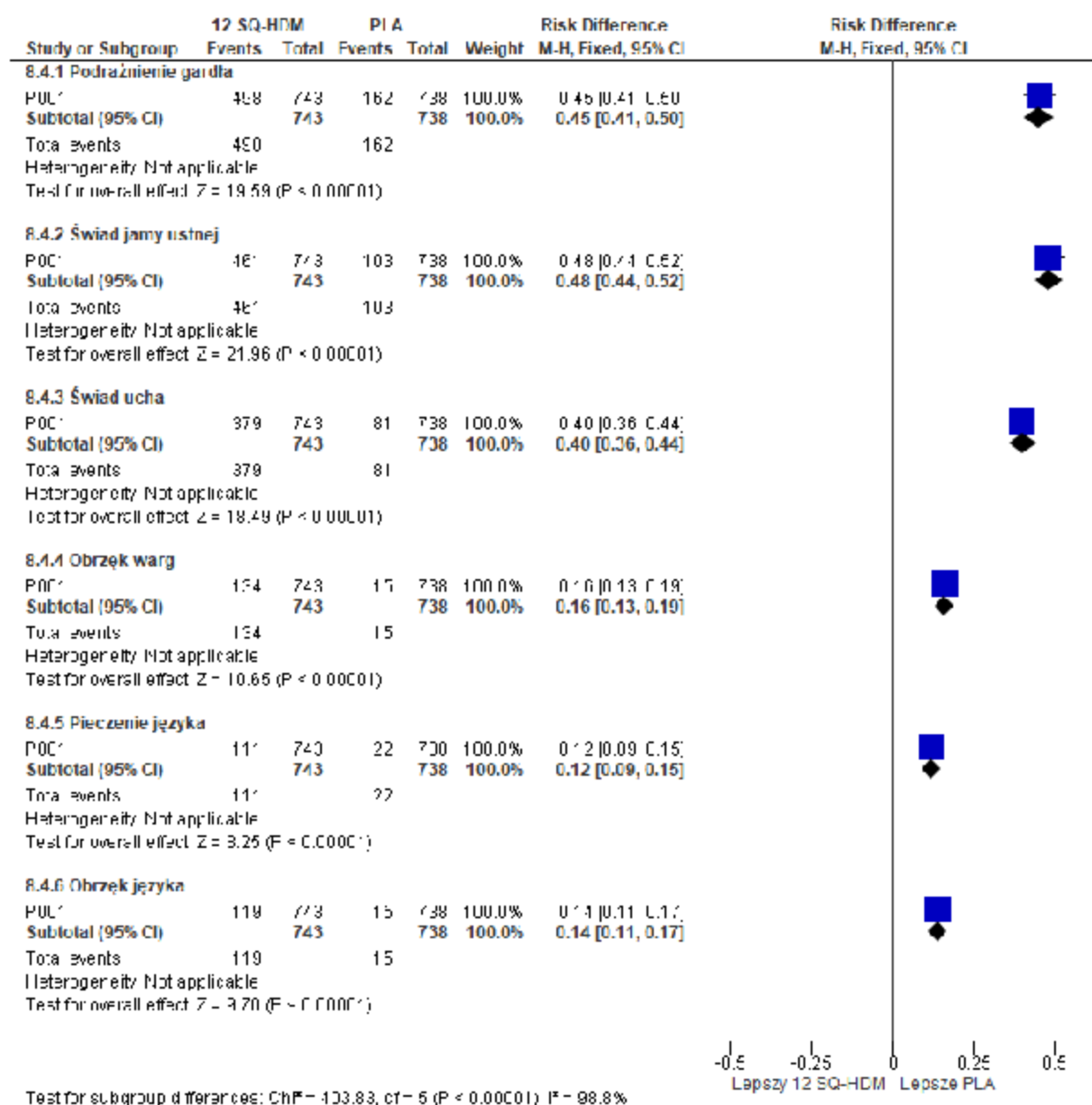
Tab. 62. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu P001. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością >10%.

Punkt końcowy	12 SQ-HDM, N=743, n (%)	PLA, N=738, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
Podrażnienie gardła	498 (67)	162 (22)	7,23 [5,73; 9,11]	<0,00001	0,45 [0,41; 0,50]	<0,00001	2 [2; 2]
Świąd jamy ustnej	461 (62)	103 (14)	10,08 [7,81; 13,01]	<0,00001	0,48 [0,44; 0,52]	<0,00001	2 [1; 2]
Świąd ucha	379 (51)	81 (11)	8,45 [6,43; 11,08]	<0,00001	0,40 [0,36; 0,44]	<0,00001	2 [2; 2]
Obrzęk warg	134 (18)	15 (2)	10,61 [6,15; 18,28]	<0,00001	0,16 [0,13; 0,19]	<0,00001	6 [5; 7]
Pieczenie języka	111 (15)	22 (3)	5,72 [3,57; 9,14]	<0,00001	0,12 [0,09; 0,15]	<0,00001	8 [6; 10]
Obrzęk języka	119 (16)	15 (2)	9,19 [5,32; 15,89]	<0,00001	0,14 [0,11; 0,17]	<0,00001	7 [5; 8]
Obrzęk gardła	104 (14)	22 (3)	5,30 [3,30; 8,49]	<0,00001	0,11 [0,08; 0,14]	<0,00001	9 [7; 12]
Nudności	97 (13)	37 (5)	2,84 [1,92; 4,22]	<0,00001	0,08 [0,05; 0,11]	<0,00001	12 [9; 19]
Owzroddenie języka	97 (13)	15 (2)	7,24 [4,16; 12,60]	<0,00001	0,11 [0,08; 0,14]	<0,00001	9 [7; 11]
Ból w nadbrzuszu	82 (11)	30 (4)	2,93 [1,90; 4,51]	<0,00001	0,07 [0,04; 0,10]	<0,00001	14 [10; 23]
Obrzęk podniebienia	82 (11)	7 (1)	12,95 [5,95; 28,23]	<0,00001	0,10 [0,08; 0,12]	<0,00001	9 [8; 12]
Owzroddenie jamy ustnej	74 (10)	22 (3)	3,60 [2,21; 5,86]	<0,00001	0,07 [0,05; 0,09]	<0,00001	14 [10; 22]

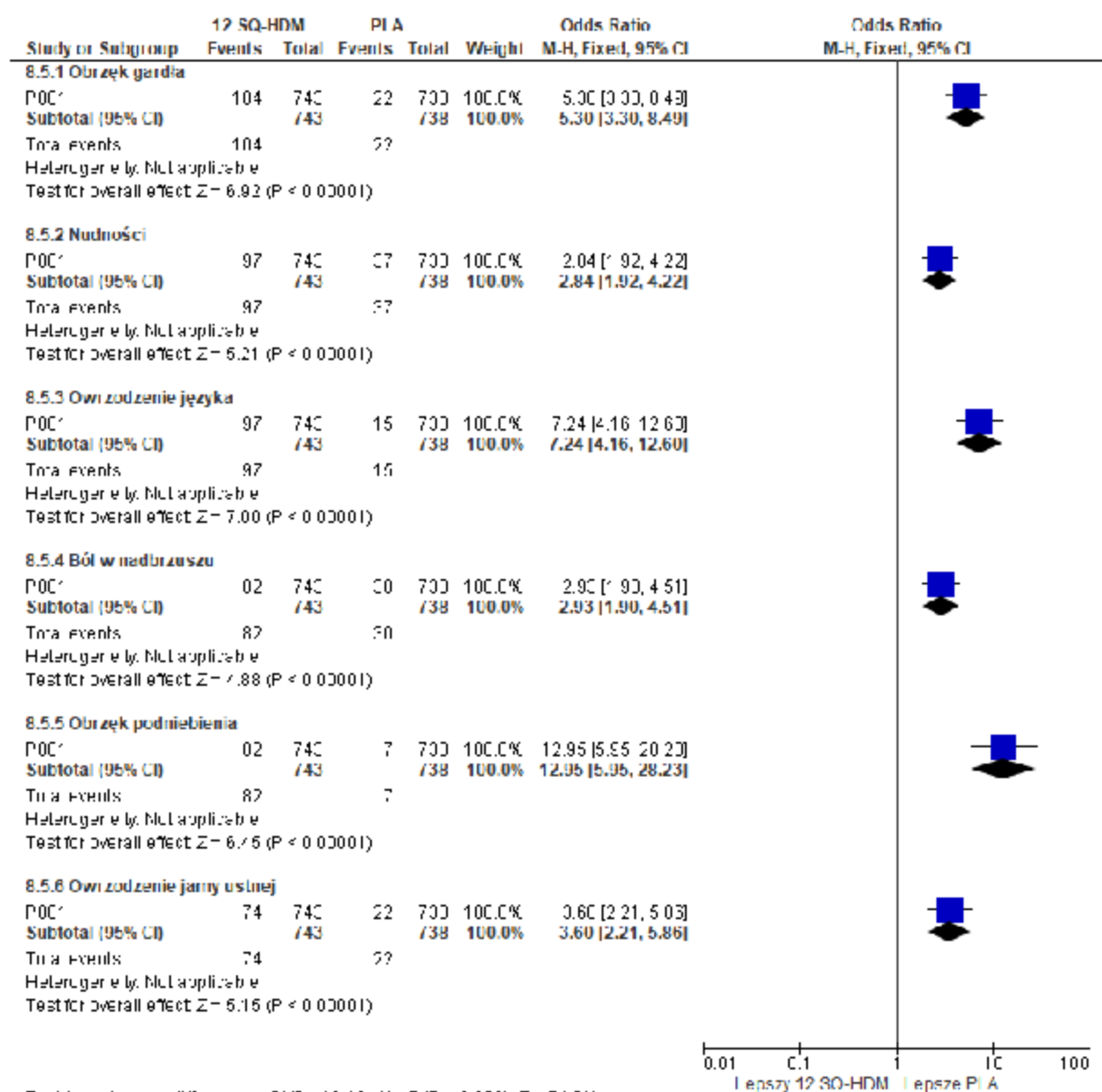
Rys. 49. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu P001. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością >10%, cz. 1 (OR).



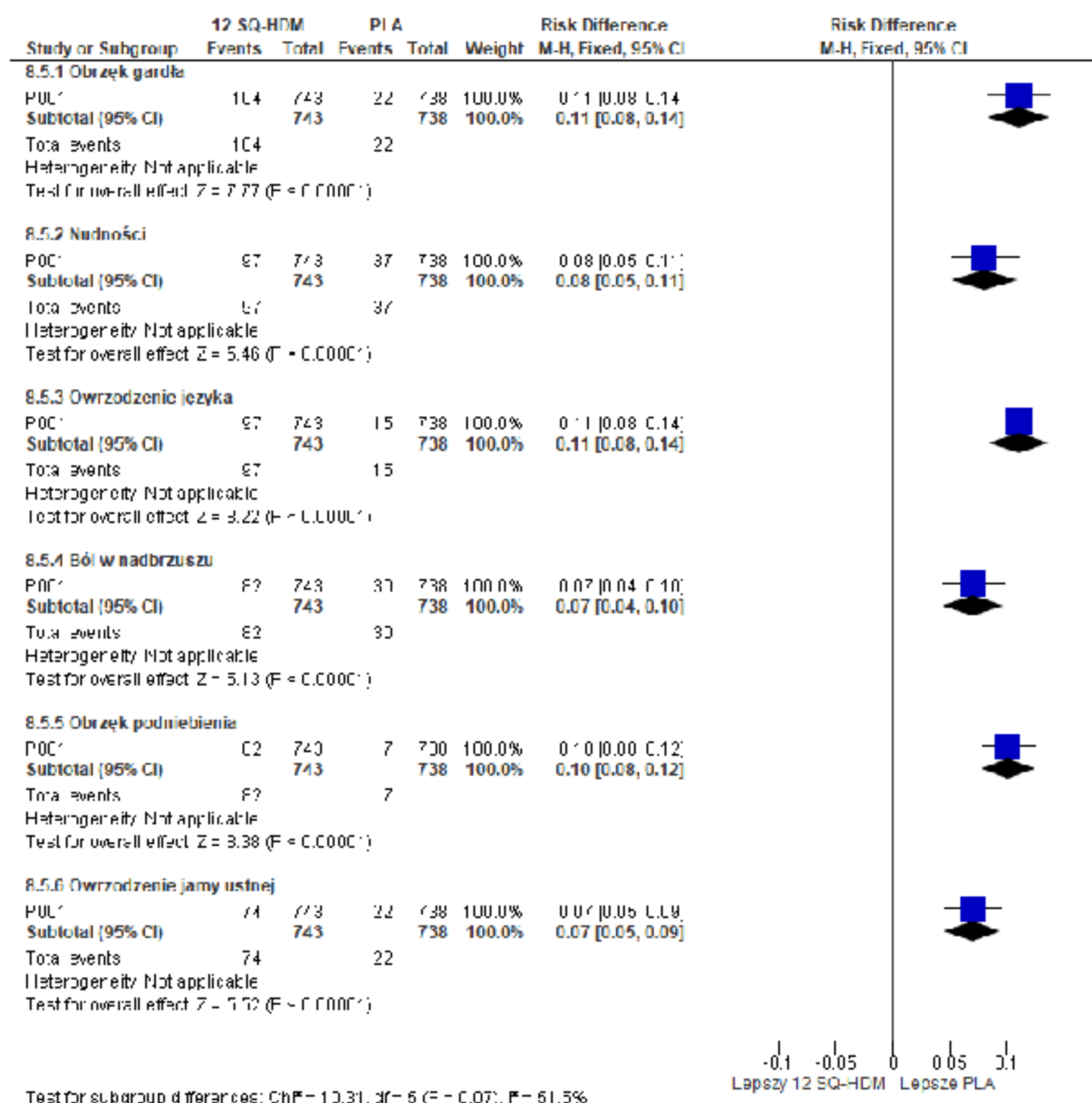
Rys. 50. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu P001. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością >10%, cz. 1 (RD).



Rys. 51. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu P001. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością >10%, cz. 2 (OR).



Rys. 52. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu P001. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością >10%, cz. 2 (RD).



7.3 Czas trwania miejscowych zdarzeń niepożądanych

Mediana czasu wystąpienia predefiniowanych miejscowych reakcji alergicznych mieściła się w zakresie od 1 do 8 dni. Mediana czasu trwania predefiniowanych miejscowych reakcji alergicznych, które wystąpiły pierwszego dnia po podaniu leku mieściła się w zakresie od 14 do 67 min. Generalnie, uczucie obrzęku trwało dłużej niż swędzenia czy podrażnienia. Mediana nawrotu wszystkich predefiniowanych miejscowych reakcji alergicznych wynosiła 1 dzień, co oznacza, że zdarzenia raczej nie nawracają i mają charakter przemijający.

Tab. 63. Mediana czasu wystąpienia i nawrotu (dni) oraz czasu trwania (min) predefiniowanych punktów końcowych w badaniu P001.

ZN	n, mediana czasu wystąpienia - dni		n, mediana czasu nawrotu - dni		n, mediana czasu trwania 1 dnia - min	
	12 SQ-HDM	PLA	12 SQ-HDM	PLA	12 SQ-HDM	PLA
Podrażnienie gardła	506, 1 (1-223)	172, 2 (1-134)	506, 1 (1-370)	172, 1 (1-280)	393, 31 (1-785)	85, 45 (1-810)
Świąd jamy ustnej	468, 1 (1-85)	109, 2 (1-225)	468, 1 (1-374)	109, 1 (1-280)	329, 30 (1-796)	50, 60 (1-1149)
Świąd ucha	382, 1 (1-30)	92, 5 (1-190)	382, 1 (1-375)	92, 1 (1-313)	272, 30 (1-624)	29, 90 (5-600)
Obrzęk warg	151, 5 (1-207)	19, 3 (1-164)	151, 1 (1-374)	19, 1 (1-144)	34, 60 (10-864)	4, 15 (15-15)
Obrzęk języka	133, 8 (1-189)	17, 3 (1-22)	133, 1 (1-60)	17, 1 (1-26)	25, 30 (2-120)	6, 10 (10-10)
Obrzęk gardła	113, 3 (1-272)	24, 6 (1-29)	113, 1 (1-209)	24, 1 (1-33)	44, 30 (3-240)	7, 381 (10-850)
Obrzęk podniebienia	89, 3 (1-51)	11, 4 (1-22)	89, 1 (1-29)	11, 1 (1-4)	36, 34 (10-360)	2, 87 (60-113)
Obrzęk ust	75, 8 (1-152)	12, 4 (1-206)	75, 1 (1-310)	12, 1 (1-58)	12, 35 (10-240)	3, 10 (2-10)
Swędzenie języka	36, 2 (1-110)	7, 1 (1-2)	36, 1 (1-225)	7, 1 (1-17)	17, 14 (3-25)	6, 25 (15-30)
Obrzęk części ustnej gardła	1, 1 (1-1)	0	1, 1 (1-1)	0	1, 67 (67-67)	0

8 Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA u chorych z astmą i AR

Analizę bezpieczeństwa standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji dorosłych chorych z astmą i AR wywołanymi przez roztocze kurzu domowego przeprowadzono na podstawie badania MITRA.

Analizy przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem.

Okres leczenia w badaniu MITRA wynosił 13-18 mies.

Analizowano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe oraz wymagające podania adrenaliny,
- poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zgony.

8.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu MITRA nie raportowano zgonów, reakcji anafilaktycznych, ciężkich systemowych reakcji alergicznych, zdarzeń niepożądanych wymagających podania epinefryny i miejscowych reakcji alergicznych obejmujących drogi oddechowe.

W grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA obserwowano istotnie statystycznie większą częstość występowania:

- ZN łącznie (OR=2,19 [95% CI: 1,51; 3,19], $p<0,0001$, RD=0,16 [95% CI: 0,08; 0,23], $p<0,0001$, NNH_{13-18 mies.}=6 [95% CI: 4; 11]),
- ZN związanych z leczeniem (OR=4,08 [95% CI: 2,76; 6,02], $p<0,00001$, RD=0,29 [95% CI: 0,21; 0,36], $p<0,00001$, NNH_{13-18 mies.}=3 [95% CI: 2; 4]),
- ZN o łagodnym nasileniu (OR=1,83 [95% CI: 1,31; 2,57], $p=0,0005$, RD=0,15 [95% CI: 0,07; 0,23], $p=0,0004$, NNH_{13-18 mies.}=6 [95% CI: 4; 15]),
- ZN o umiarkowanym nasileniu (OR=1,60 [95% CI: 1,14; 2,26], $p=0,007$, RD=0,11 [95% CI: 0,03; 0,19], $p=0,007$, NNH_{13-18 mies.}=8 [95% CI: 5; 32]),
- ZN innych niż ciężkie (OR=2,18 [95% CI: 1,50; 3,16], $p<0,0001$, RD=0,16 [95% CI: 0,08; 0,23], $p<0,0001$, NNH_{13-18 mies.}=6 [95% CI: 4; 11]),

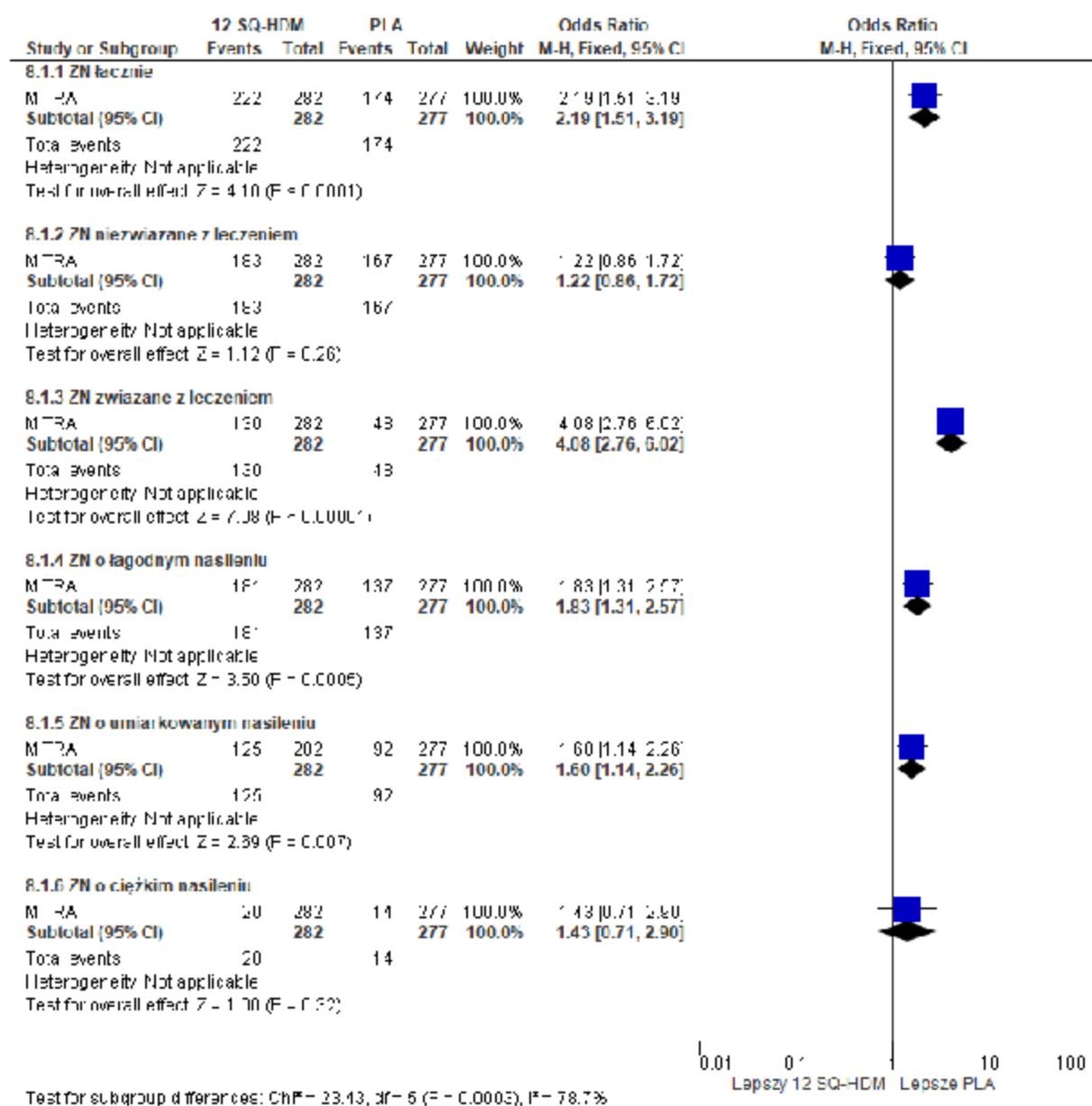
- ZN nieskutkujących przerwaniem leczenia (OR=1,76 [95% CI: 1,23; 2,51], p=0,002, RD=0,12 [95% CI: 0,05; 0,20], p=0,002, NNH_{13-18 mies.}=8 [95% CI: 4; 21]),
- ZN powodujących tymczasowe przerwanie leczenia (OR=2,21 [95% CI: 1,30; 3,75], p=0,003, RD=0,08 [95% CI: 0,03; 0,14], p=0,003, NNH_{13-18 mies.}=11 [95% CI: 7; 34]),
- ZN powodujących przerwanie leczenia (OR=3,27 [95% CI: 1,45; 7,38], p=0,004, RD=0,06 [95% CI: 0,02; 0,10], p=0,002, NNH_{13-18 mies.}=16 [95% CI: 10; 47]).

Tab. 64. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Zdarzenia niepożądane ogółem.

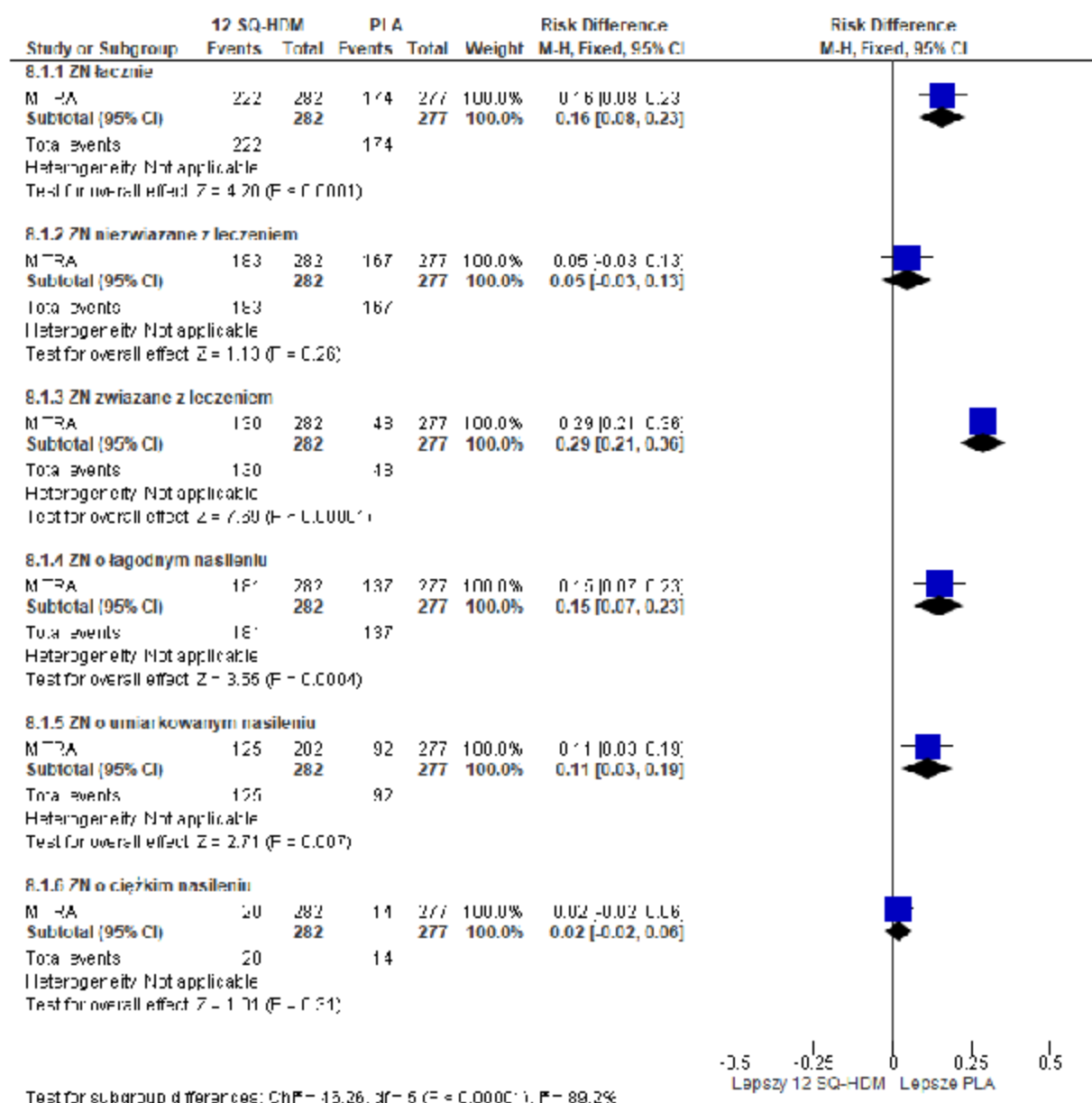
Punkt końcowy	12 SQ-HDM, N=282, n (%)	PLA, N=277, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
ZN łącznie	222 (79)	174 (63)	2,19 [1,51; 3,19]	<0,0001	0,16 [0,08; 0,23]	<0,0001	6 [4; 11]
ZN niezwiązane z leczeniem	183 (65)	167 (60)	1,22 [0,86; 1,72]	ns	0,05 [-0,03; 0,13]	ns	na
ZN związane z leczeniem	130 (46)	48 (17)	4,08 [2,76; 6,02]	<0,00001	0,29 [0,21; 0,36]	<0,00001	3 [2; 4]
ZN o łagodnym nasileniu	181 (64)	137 (49)	1,83 [1,31; 2,57]	0,0005	0,15 [0,07; 0,23]	0,0004	6 [4; 15]
ZN o umiarkowanym nasileniu	125 (44)	92 (33)	1,60 [1,14; 2,26]	0,007	0,11 [0,03; 0,19]	0,007	8 [5; 32]
ZN o dużym nasileniu	20 (7)	14 (5)	1,43 [0,71; 2,90]	ns	0,02 [-0,02; 0,06]	ns	na
Ciężkie ZN	7 (2)	11 (4)	0,62 [0,24; 1,61]	ns	-0,01 [-0,04; 0,01]	ns	na
Ciężkie ZN związane z leczeniem	1 (<1)	2 (<1)	0,49 [0,04; 5,43]	ns	-0,00 [-0,02; 0,01]	ns	na
ZN inne niż ciężkie	221 (78)	173 (62)	2,18 [1,50; 3,16]	<0,0001	0,16 [0,08; 0,23]	<0,0001	6 [4; 11]
ZN nieskutkujące przerwaniem leczenia	206 (73)	168 (61)	1,76 [1,23; 2,51]	0,002	0,12 [0,05; 0,20]	0,002	8 [4; 21]
ZN powodujące tymczasowe przerwanie leczenia	47 (17)	23 (8)	2,21 [1,30; 3,75]	0,003	0,08 [0,03; 0,14]	0,003	11 [7; 34]
ZN powodujące przerwanie leczenia	25 (9)	8 (3)	3,27 [1,45; 7,38]	0,004	0,06 [0,02; 0,10]	0,002	16 [10; 47]

ZN - zdarzenia niepożądane.

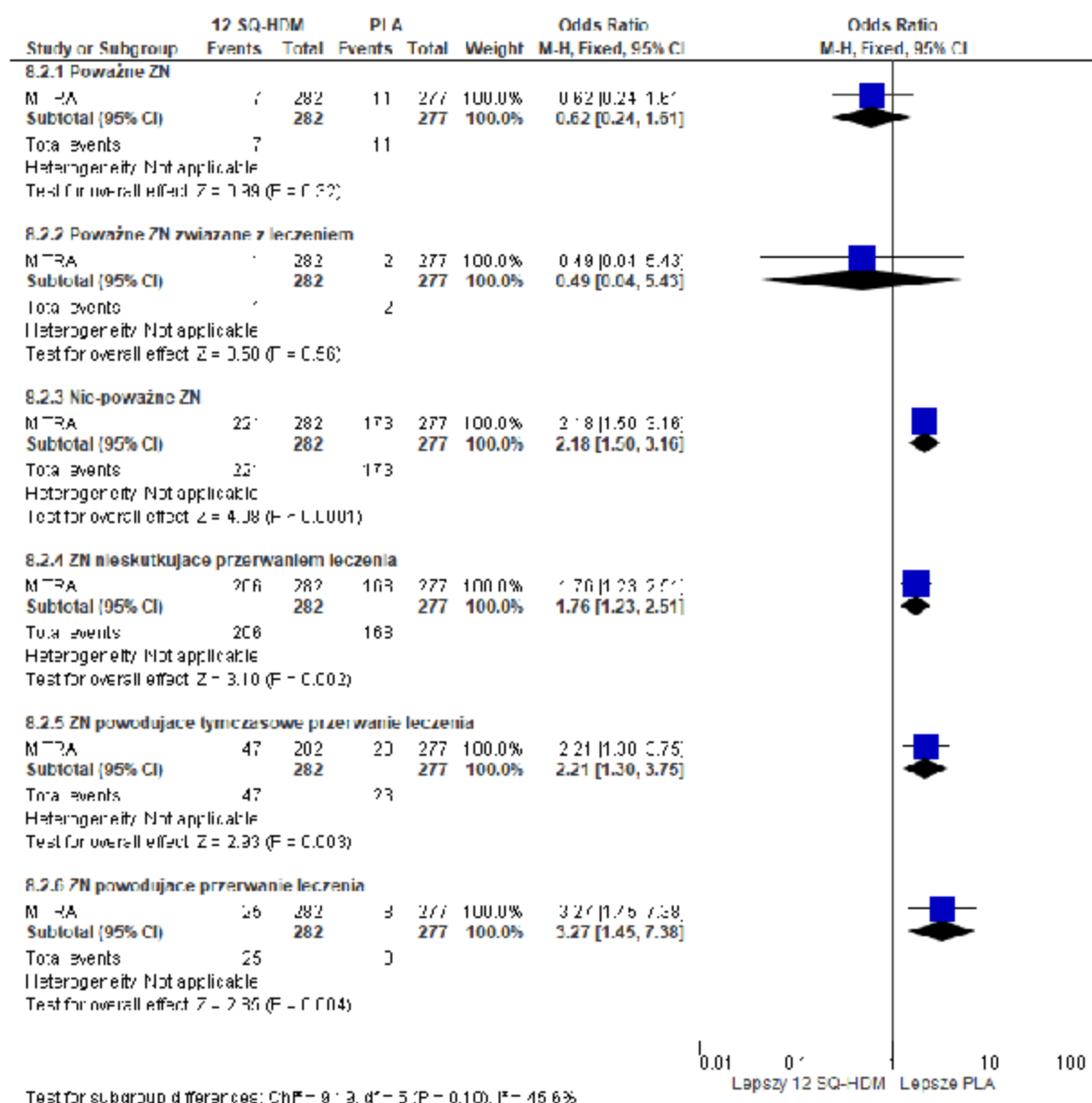
Rys. 53. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Zdarzenia niepożądane ogółem, cz. 1 (OR).



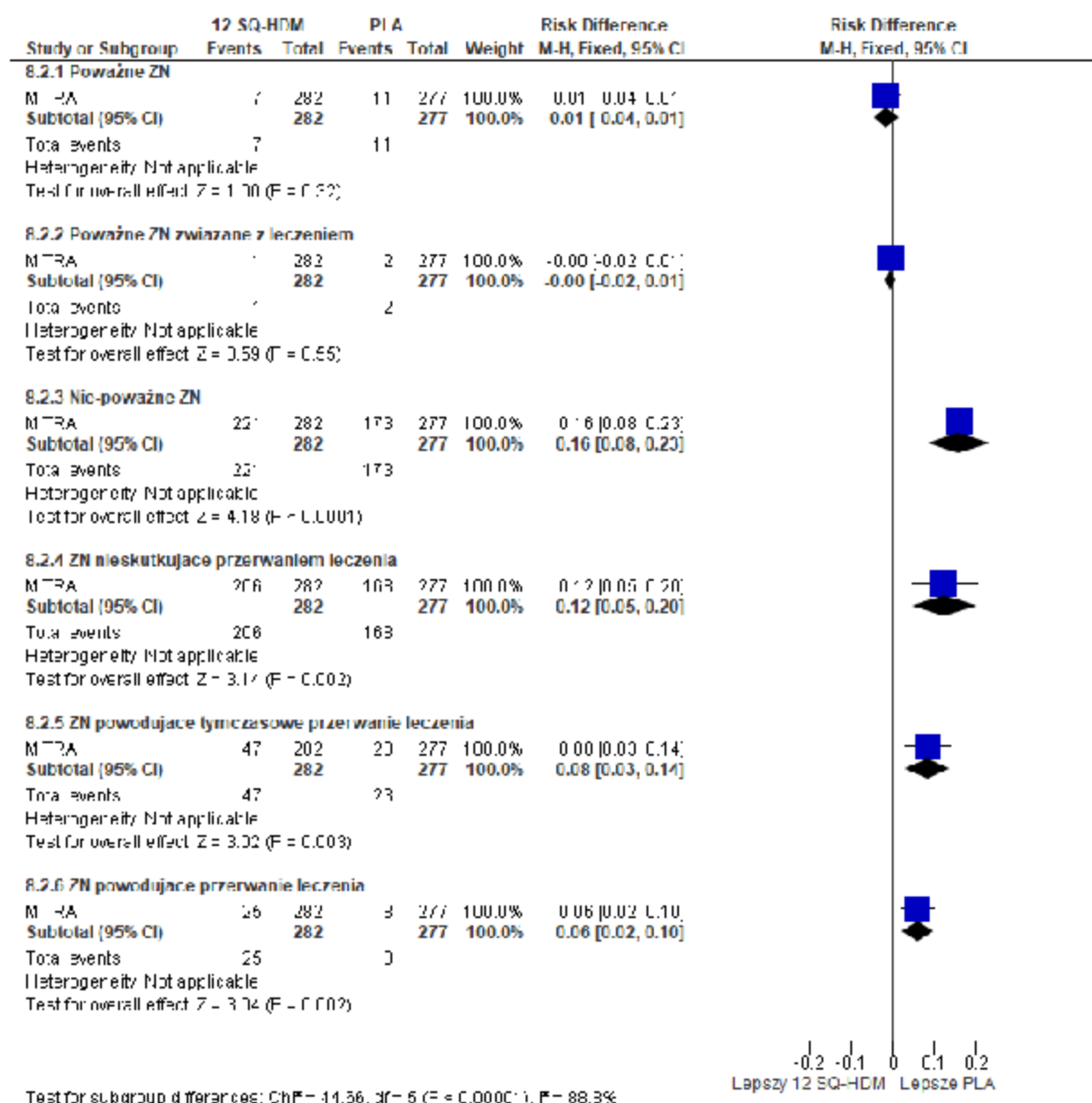
Rys. 54. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Zdarzenia niepożądane ogółem, cz. 1 (RD).



Rys. 55. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Zdarzenia niepożądane ogółem, cz. 2 (OR).



Rys. 56. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Zdarzenia niepożądane ogółem, cz. 2 (RD).



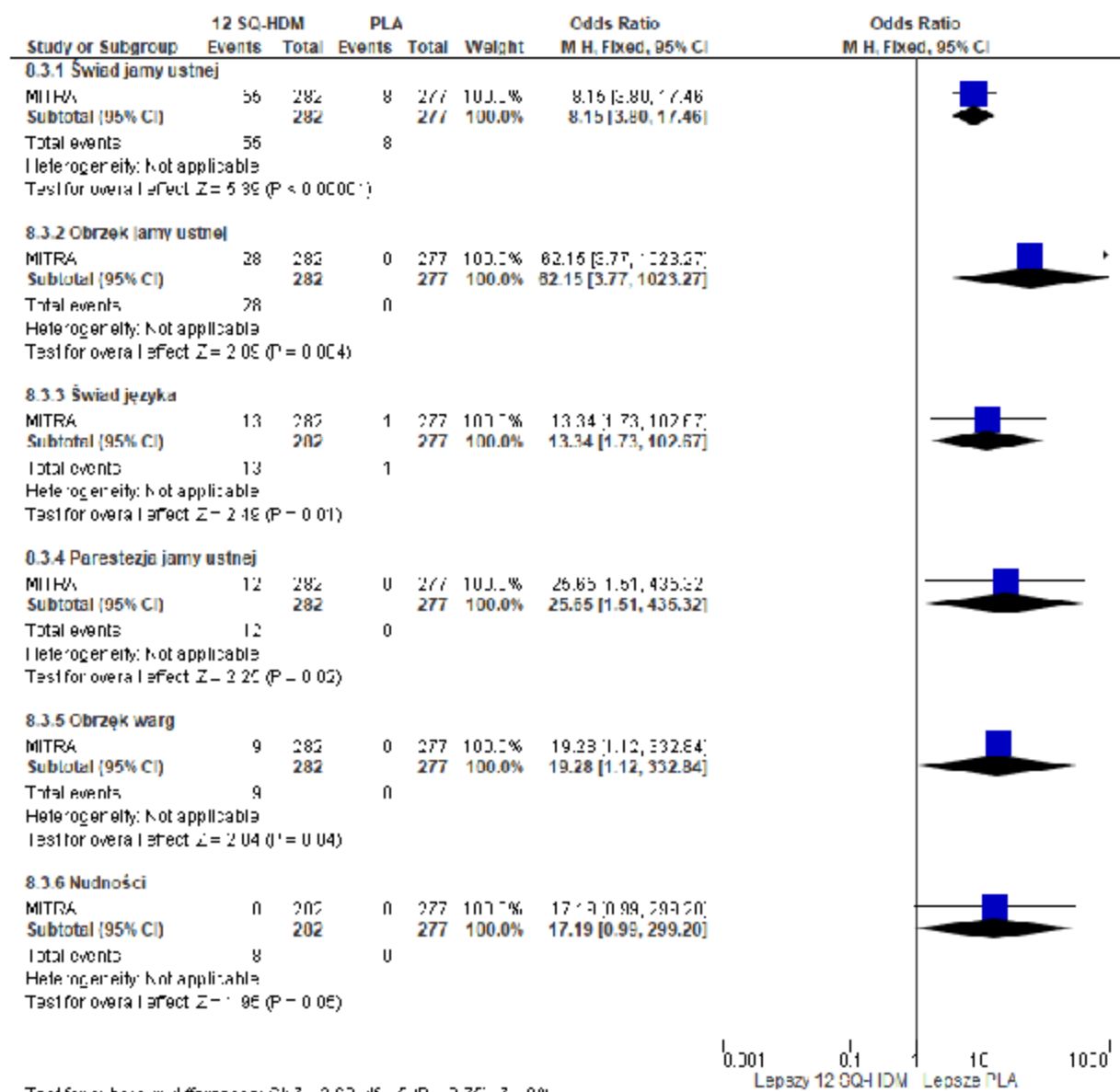
8.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Świąd jamy ustnej, obrzęk jamy ustnej, świąd języka, parestezja jamy ustnej, obrzęk warg i podrażnienie gardła występowały istotnie statystycznie częściej w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA, natomiast w przypadku nudności, świądu warg, opuchlizny warg, opuchlizny języka i obrzęku gardła wykazano trend w kierunku większej częstości występowania w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania przypadkowego przedawkowania.

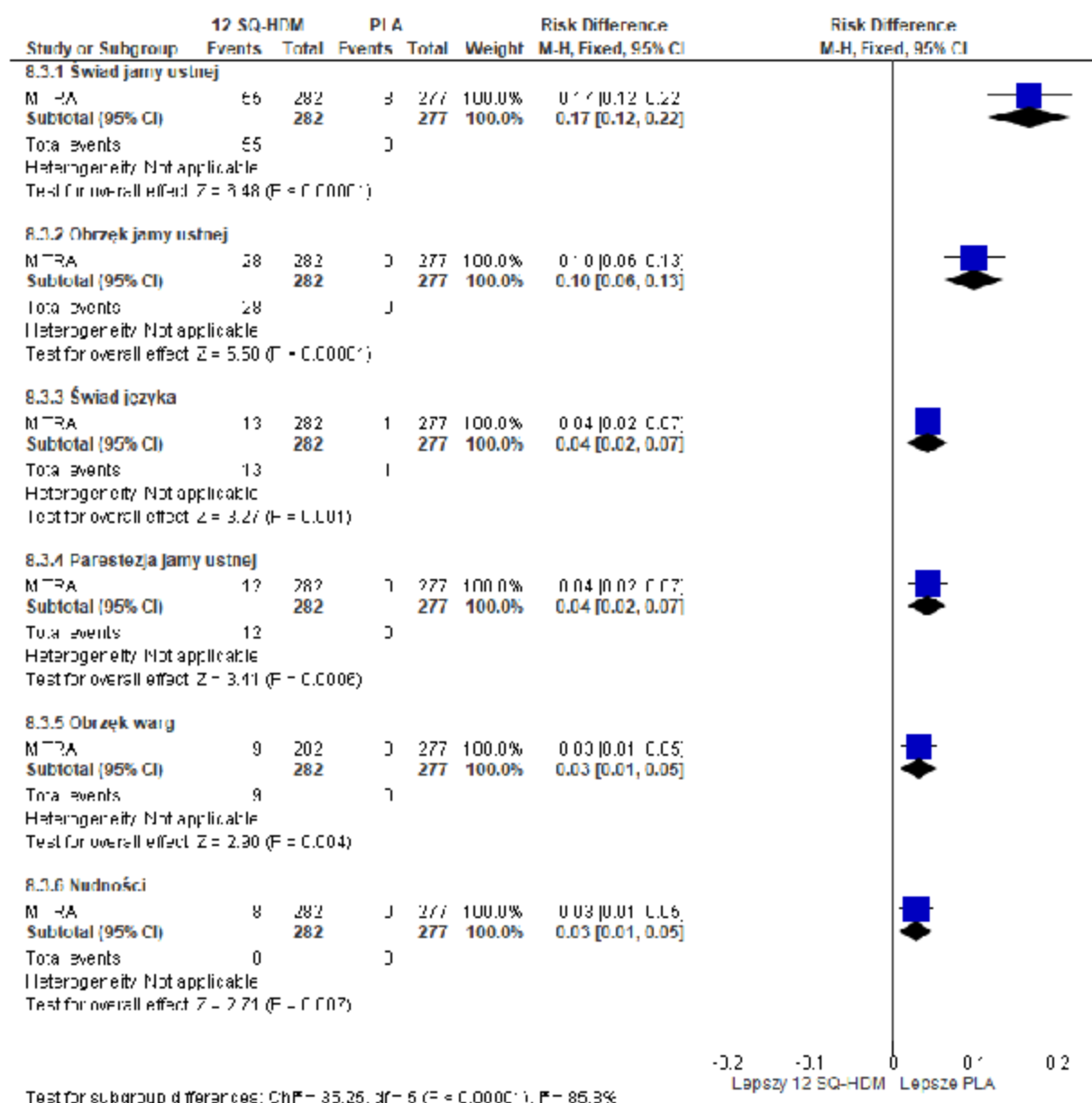
Tab. 65. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Punkt końcowy	12 SQ-HDM, N=282, n (%)	PLA, N=277, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
Świąd jamy ustnej	55 (20)	8 (3)	8,15 [3,80; 17,46]	<0,00001	0,17 [0,12; 0,22]	<0,00001	6 [4; 8]
Obrzęk jamy ustnej	28 (10)	0 (0)	62,15 [3,77; 1023,27]	0,04	0,10 [0,06; 0,13]	<0,00001	10 [7; 15]
Świąd języka	13 (5)	1 (<1)	13,34 [1,73; 102,67]	0,01	0,04 [0,02; 0,07]	0,001	23 [14; 58]
Parestezja jamy ustnej	12 (4)	0 (0)	25,65 [1,51; 435,32]	0,02	0,04 [0,02; 0,07]	0,0006	23 [14; 55]
Obrzęk warg	9 (3)	0 (0)	19,28 [1,12; 332,84]	0,04	0,03 [0,01; 0,05]	0,004	31 [18; 96]
Nudności	8 (3)	0 (0)	17,19 [0,99; 299,20]	ns	0,03 [0,01; 0,05]	0,007	35 [20; 127]
Świąd warg	7 (2)	0 (0)	15,11 [0,86; 265,83]	ns	0,02 [0,01; 0,04]	0,01	40 [22; 183]
Opuchlizna warg	6 (2)	0 (0)	13,05 [0,73; 232,72]	ns	0,02 [0,003; 0,04]	0,02	47 [25; 319]
Opuchlizna języka	5 (2)	0 (0)	11,00 [0,61; 199,88]	ns	0,02 [0,001; 0,03]	0,04	56 [28; 1119]
Podrażnienie gardła	27 (10)	4 (1)	7,23 [2,49; 20,94]	0,0003	0,08 [0,04; 0,12]	<0,0001	12 [8; 22]
Obrzęk gardła	5 (2)	0 (0)	11,00 [0,61; 199,88]	ns	0,02 [0,001; 0,03]	0,04	56 [28; 1119]
Świąd ucha	11 (4)	2 (<1)	5,58 [1,23; 25,42]	0,03	0,03 [0,01; 0,06]	0,01	31 [17; 141]
Przypadkowe przedawkowanie	15 (5)	9 (3)	1,67 [0,72; 3,89]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na

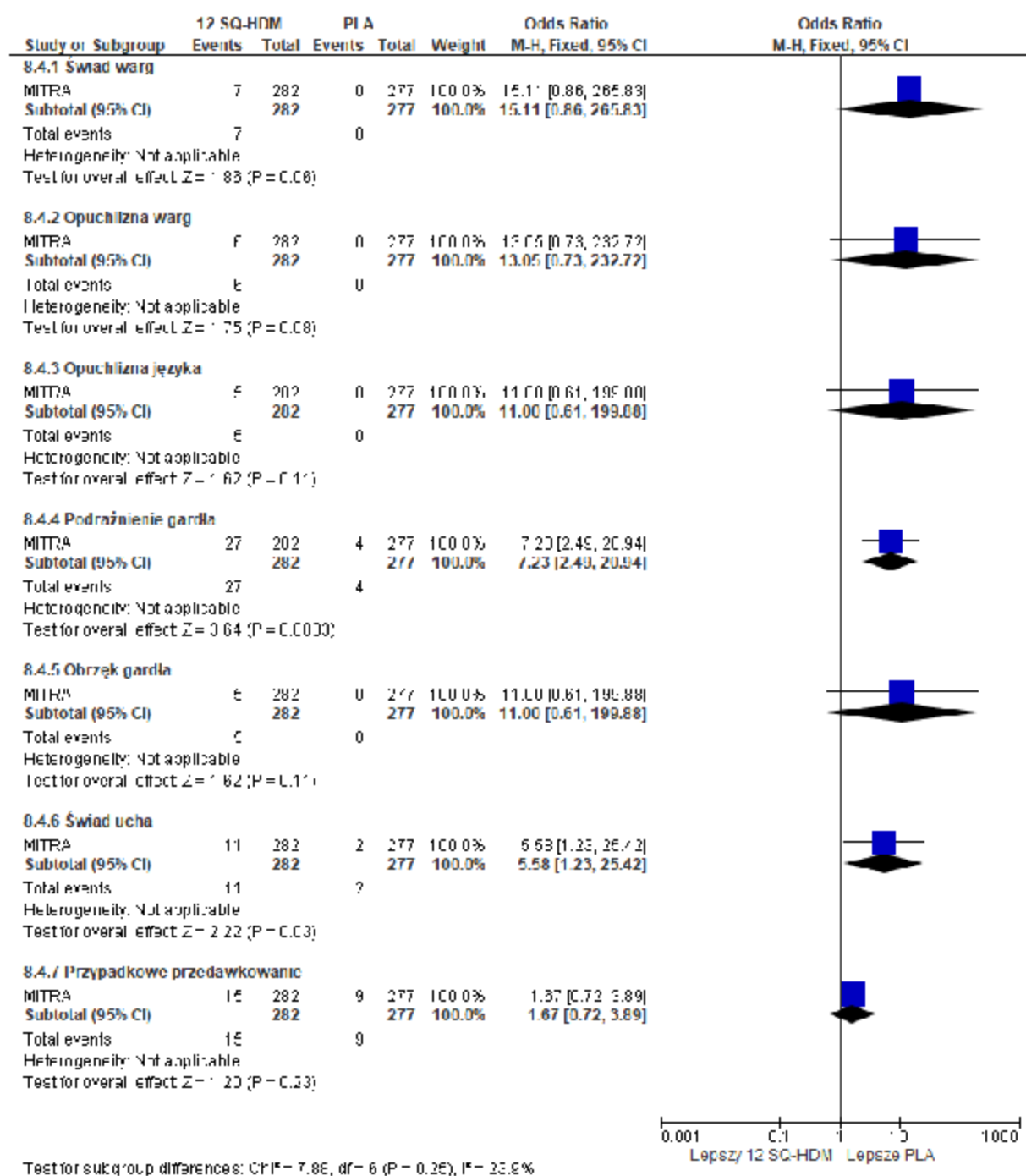
Rys. 57. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, cz. 1 (OR).



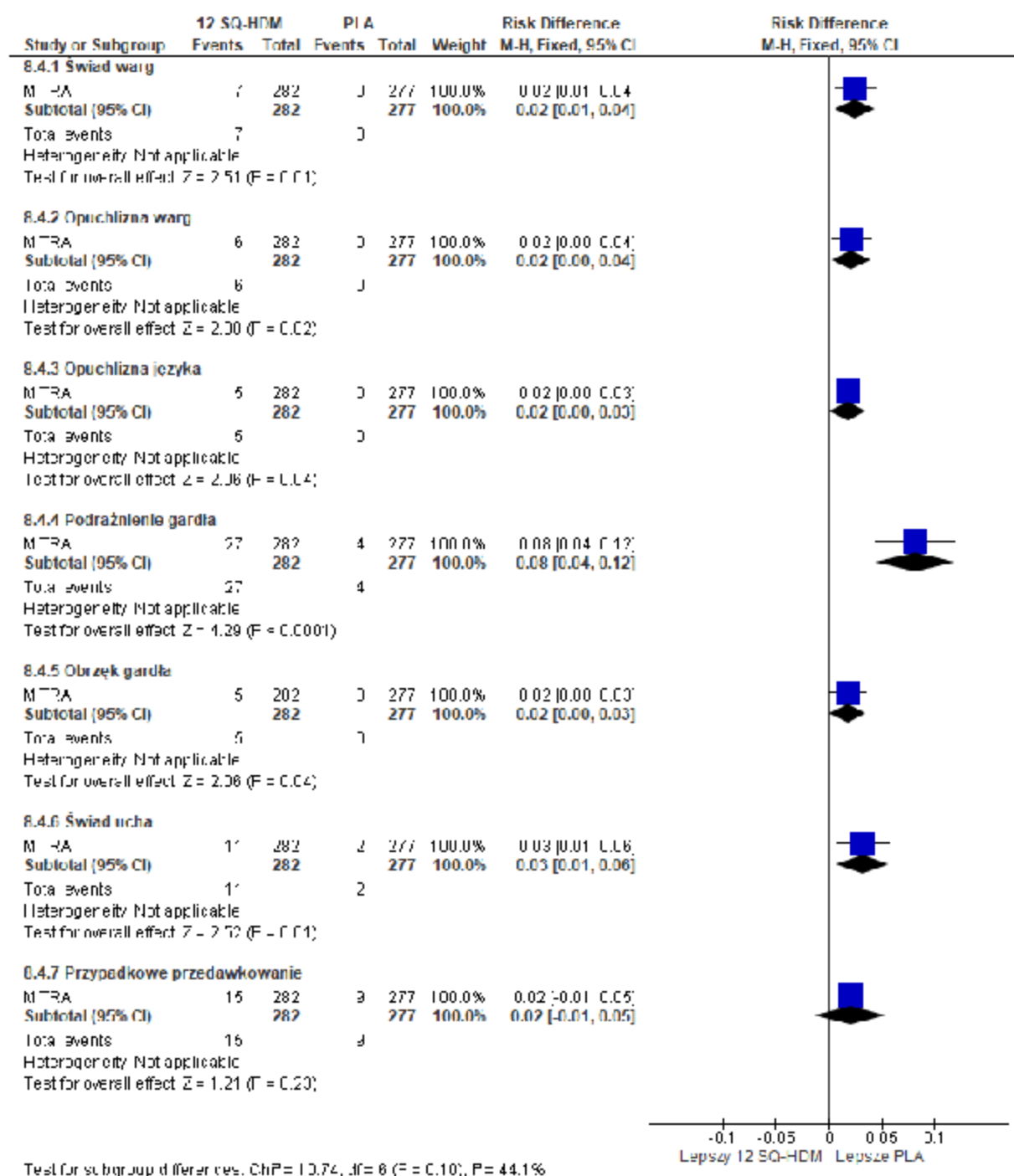
Rys. 58. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, cz. 1 (RD).



Rys. 59. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, cz. 2 (OR).



Rys. 60. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, cz. 2 (RD).



9 Analiza efektywności praktycznej 12 SQ-HDM SLIT

W wyniku przeprowadzonego przeglądu, odnaleziono 2 badania dotyczące efektywności praktycznej produktu Acarizax®, spełniające predefiniowane kryteria włączenia - Demoly 2022 i Reiber 2021. W obu badaniach kryteria włączenia pacjentów do badań były zgodne z treścią wskazania rejestracyjnego (ChPL Acarizax).

Demoly 2022 było prospektywnym badaniem obserwacyjnym, przeprowadzonym w 183 ośrodkach we Francji, w którym udział wzięło 1483 pacjentów z utrzymującym się umiarkowanym lub ciężkim AR pomimo stosowania leków łagodzących objawy (N=984) lub astmą alergiczną niekontrolowaną dobrze za pomocą ICS z towarzyszącym łagodnym do ciężkiego AR (N=499), wywołanymi przez kurz domowy, przyjmujących 12 SQ-HDM SLIT przez okres 12 mies. W czasie trwania badania wymagane były 2 wizyty (1 wizyta na początku badania, w czasie której podano pierwszą tabletkę 12 SQ-HDM SLIT i 1 wizyta na końcu badania) oraz opcjonalnie 2 wizyty pomiędzy pierwszą i ostatnią wizytą, w celu monitorowania bezpieczeństwa i stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich. Głównym celem badania była ocena tolerancji i bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Reiber 2021 było prospektywnym badaniem obserwacyjnym, przeprowadzonym w 356 ośrodkach w Niemczech, w którym udział wzięło 1525 pacjentów z utrzymującym się umiarkowanym lub ciężkim AR (N=1096) lub astmą alergiczną niekontrolowaną dobrze za pomocą ICS z towarzyszącym łagodnym do ciężkiego AR (N=424) lub astmą alergiczną bez AR (N=5), wywołanymi przez kurz domowy, przyjmujących 12 SQ-HDM SLIT przez okres 12 mies. Mediana okresu obserwacji wyniosła 301 dni. W czasie trwania badania wizyty odbywały się co ok. 3 mies (przy czym po drugą receptę pacjenci zgłaszali się w po 1-3 mies.). Głównym celem badania była ocena korzyści, tolerancji i bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Pomimo zawarcia w kryteriach włączenia do badania wymogu wieku 18-65 lat, w obu grupach znalazły się osoby młodsze (6 pacjentów w wieku <18 lat w grupie AR) i starsze (maksymalnie 79 lat w grupie AR i 74 lata w grupie AA+AR).

W powyższych badaniach nie u wszystkich pacjentów występowały umiarkowane/ciężkie objawy ze strony nosa, niemniej pacjenci z umiarkowanymi/ciężkimi objawami AR stanowili zdecydowaną większość, w związku z czym zdecydowano o włączeniu badania Demoly 2022 i Reiber 2021 do przeglądu.

Szczegółowy opis badań Demoly 2022 i Reiber 2021, w tym m.in. zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia, charakterystykę wyjściową pacjentów, zestawienie punktów końcowych i odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 66. Charakterystyka badań RWE włączonych do przeglądu, cz. 1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba populacji, N	Czas obserwacji	Populacja	Intervencje
Demoly 2022	Wieloośrodkowe, nieinterwencyjne, opisowe badanie obserwacyjne	Prospektywne	185 ośrodków we Francji	1483	12 mies.	Pacjenci z utrzymującym się umiarkowanym lub ciężkim AR lub astmą alergiczną niekontrolowaną dobrze za pomocą ICS z towarzyszącym łagodnym do ciężkiego AR, wywołanymi przez kurz domowy	12 SQ-HDM SLIT, AR, N=984 AA+AR, N=499
Reiber 2021	Wieloośrodkowe, nieinterwencyjne, otwarte badanie postmarketingowe	Prospektywne	356 ośrodków w Niemczech	1525	12 mies.	Pacjenci z utrzymującym się umiarkowanym lub ciężkim AR lub astmą alergiczną niekontrolowaną dobrze za pomocą ICS z towarzyszącym łagodnym do ciężkiego AR, wywołanymi przez kurz domowy	12 SQ-HDM SLIT, AR, N=1096 AA+AR, N=424 AA, N=5

AA - astma alergiczna; AR - alergiczy nieżyt nosa; ICS - kortykosteroidy wziewne.

Tab. 67. Charakterystyka badań RWE włączonych do przeglądu, cz.2.

Badanie	Sposób przypisania pacjentów do grupy	Metody statystyczne	Sponsor badania	Hipoteza
Demoly 2022	Dobór pacjentów zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia*	Opisane	ALK France	brak
Reiber 2021	Dobór pacjentów zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia*	Opisane	ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, Germany	brak

* zidentyfikowano brak zgodności co do wieku włączonych pacjentów, w badaniu Reiber 2021 włączono 5 pacjentów z AA bez AR.

Badania Demoly 2022 i Reiber 2021 charakteryzowały się wysoką jakością wg skali NICE (8 punktów), przy czym należy pamiętać o opisowym charakterze badań, które z definicji są znacznie niższej jakości w porównaniu do badań kontrolowanych, zwłaszcza randomizowanych.

Tab. 68. Ocena jakości badań RWE wg skali NICE.

Pytanie	Demoly 2022	Reiber 2021
Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	1	1
Czy hipoteza/cel badania zostały jasno opisane?	1	1
Czy kryteria włączenia i wyłączenia (definicja przypadku) zostały jasno przedstawione?	1	1
Czy zostały jasno zdefiniowane raportowane punkty końcowe?	1	1
Czy dane były zbierane prospektywnie?	1	1
Czy wyraźnie stwierdzono, że pacjenci byli rekrutowani kolejno?	1	1
Czy główne wnioski z badania zostały jasno opisane?	1	1
Czy wyniki badania zostały pogrupowane (m.in. według stopnia zaawansowania choroby, nieprawidłowości w wynikach badań, charakterystyki pacjentów)?	1	1
Łącznie	8	8
Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT	IVA	IVA

W badaniach Demoly 2022 i Reiber 2021 kryteria włączenia pacjentów do badania były zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu Acarizax®. Diagnoza AR lub AA+AR oraz decyzja o rozpoczęciu leczenia produktem Acarizax® musiały być określone przed włączeniem do badania.

Tab. 69. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach RWE włączonych do przeglądu.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Demoly 2022	<ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci w wieku 18-65 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na HDM (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) z umiarkowanym do ciężkiego AR spowodowanym HDM, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy lub astmą alergiczną niekontrolowaną dobrze za pomocą ICS z towarzyszącym łagodnym do ciężkiego AR wywołanymi HDM; decyzja o rozpoczęciu leczenia i określenie wskazania powinny należeć do lekarza i powinny mieć miejsce przed włączeniem do badania. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci stosujący jakąkolwiek immunoterapię przeciw HDM w ciągu ostatnich 12 mies.
Reiber 2021	<p>Zgodne z ChPL:</p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci w wieku 18-65 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na HDM (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) z umiarkowanym do ciężkiego AR spowodowanym HDM, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy lub astmą alergiczną niekontrolowaną dobrze za pomocą ICS z towarzyszącym łagodnym do ciężkiego AR wywołanymi HDM; u pacjentów z astmą i ostrym zapaleniem dróg oddechowych, rozpoczęcie leczenia opóźniono do czasu ustąpienia infekcji; diagnoza oraz decyzja o rozpoczęciu leczenia produktem Acarizax® musiały być określone przed włączeniem do badania. 	<p>Przeciwwskazania do stosowania 12 SQ-HDM SLIT zgodnie z ChPL:</p> <ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą, FEV₁ <70% wartości należnej po właściwym leczeniu farmakologicznym, ciężkie zaostrzenie astmy w ciągu ostatnich 3 mies.; czynna lub źle kontrolowana choroba autoimmunologiczna, defekty immunologiczne, niedobory odporności, immunosupresja, nowotwory złośliwe wpływające na przebieg choroby zasadniczej, ostre ciężkie stany zapalne jamy ustnej, rany w jamie ustnej.

W badaniach RWE oceniano głównie bezpieczeństwo i tolerancję leku, dodatkowo w badaniu Reiber 2021 oceniono stopień kontroli astmy.

Tab. 70. Punkty końcowe oceniane w badaniach RWE włączonych do przeglądu.

Badanie	Punkty końcowe
Demoly 2022	<ul style="list-style-type: none"> Tolerancja i bezpieczeństwo leku.
Reiber 2021	<ul style="list-style-type: none"> Stopień kontroli astmy, bezpieczeństwo.

Pacjenci w badaniu Demoly 2022 byli w wieku ok. 34 lat, z przewagą niepalących kobiet. Większość pacjentów miała ≥ 1 inną alergię oddechową oprócz HDM. Ponad 75% pacjentów w obu grupach miała utrzymujący się umiarkowany lub ciężki AR, astma była głównie 1-3 stopnia według wytycznych GINA, ponad połowa pacjentów (53,8%) miała dobrze kontrolowaną astmę na początku badania.

Tab. 71. Charakterystyka populacji w badaniu Demoly 2022.

Parametr	AR	AA + AR
N	984	499
Wiek, lata, średnia (SD)	34,2 (11,6)	34,3 (11,2)
Kobiety, n (%)	581 (59,0)	286 (57,3)
Niepalący, n (%)	789 (80,2)	396 (79,4)
≥ 1 inna alergja oddechowa	573 (58,2)	370 (74,1)
Rodzaj AR, N	980	498
Sezonowy łagodny AR, n (%)	41 (4,2)	41 (8,2)
Sezonowy umiarkowany/ciężki AR, n (%)	44 (4,5)	44 (8,8)
Utrzymujący się łagodny AR, n (%)	44 (4,5)	39 (7,8)
Utrzymujący się umiarkowany/ciężki AR, n (%)	851 (86,8)	374 (75,1)
Stopień ciężkości astmy wg GINA 2017, N	na	498
stopień 1, n (%)	na	148 (33,7)
stopień 2, n (%)	na	68 (13,7)
stopień 3, n (%)	na	211 (42,4)
stopień 4, n (%)	na	49 (9,8)
stopień 5, n (%)	na	2 (0,4)
Stopień kontroli astmy wg GINA 2017, N	na	494
Dobrze kontrolowana, n (%)	na	266 (53,8)
Częściowo kontrolowana, n (%)	na	138 (27,9)
Niekontrolowana, n (%)	na	90 (18,2)

AR - alergiczny nieżyt nosa; GINA - *Global Initiative for Asthma*.

Średnia wieku pacjentów w badaniu Reiber 2021 wyniosła 34 lata w grupie AR i 36 lat w grupie AA+AR. Pomimo zawarcia w kryteriach włączenia do badania wymogu wieku 18-65 lat, w obu grupach znalazły się osoby młodsze (6 pacjentów w wieku <18 lat w grupie AR) i starsze (maksymalnie 79 lat w grupie AR i 74 lata w grupie AA+AR). U ponad 80% pacjentów występowały umiarkowane/ciężkie objawy ze strony nosa. Czas od diagnozy alergii na HDM wynosił 5,9 lat w grupie AR i 10,5 lat w grupie AA+AR, podczas gdy czas od pierwszych objawów AR i zapalenia spojówek wynosił odpowiednio 11 i 17 lat.

Tab. 72. Charakterystyka populacji w badaniu Reiber 2021.

Parametr	AR, N=1096	AA + AR, N=424
Wiek, lata, mediana (zakres)	34,0 (7-79)	36,0 (18-74)
Pacjenci w wieku <18 lat, n (%)	6 (0,5)	0 (0)
Kobiety, n (%)	592 (54)	249 (58,7)

Parametr	AR, N=1096	AA + AR, N=424
BM, kg/m ² , średnia (SD)	24,9 (4,3)	25,8 (5,4)
Manifestacja kliniczna alergii na HDM, n (%)		
AR, n (%)	1096 (100)	424 (100)
Zapalenie spojówek, n (%)	643 (58,7)	249 (58,7)
Astma, n (%)	0 (0)	424 (100)
Atopowe zapalenie skóry, n (%)	105 (9,6)	58 (13,7)
Inne, n (%)	86 (7,8)	28 (6,6)
Objawy w ciągu ostatnich 12 miesięcy, n (%)		
Umiarkowane/ciężkie objawy ze strony nosa	985 (89,9)	351 (82,8)
Umiarkowane/ciężkie objawy ze strony oczu	450 (41,1)	166 (39,2)
Umiarkowane/ciężkie objawy ze strony oskrzeli	83 (7,6)	266 (62,7)
Umiarkowane/ciężkie objawy ze strony skóry	92 (8,4)	50 (11,8)
Alergia w wywiadzie		
Czas od diagnozy alergii na HDM, lata, średnia (SD)	5,9 (8,4)	10,5 (10,2)
Czas od pierwszych objawów AR i zapalenia spojówek, lata, średnia (SD)	11,0 (10,0)	16,8 (11,6)
Czas od pierwszych objawów astmy, lata, średnia (SD)	-	12,1 (11,1)
Poprzednia (ukończona) AIT, n (%)	175 (16,0)	128 (30,2)
Stosowanie leczenia objawowego w ciągu ostatnich 12 mies., n (%)	885 (80,7)	417 (98,3)
Stosowanie ICS w ciągu ostatnich 12 mies., n (%)	12 (1,1)	294 (69,3)

AIT - immunoterapia alergenowa; AR - alergiczny nieżyt nosa; HDM - roztocze kurzu domowego; ICS - kortykosteroidy wziewne; SD - odchylenie standardowe.

Główną przyczyną przerwania badania Demoly 2022 była utrata pacjentów z obserwacji i wystąpienie zdarzeń niepożądanych. W badaniu Reiber 2021 nie podano odsetka pacjentów, którzy przerwali badanie oraz przyczyn przerwania.

Tab. 73. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu Demoly 2022.

Terapia	N	Ukończ. Badania, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia						
				ZN, n (%)	Brak skuteczności, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Brak przestrzegania zaleceń, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Utrata pacjenta po 1 podaniu, n (%)	Powody ekonomiczne, n (%)
AR	984	587 (60)	397	107	13	192	14	9	53	9
AA+AR	499	271 (54)	228	68	8	92	13	5	33	9

AA - astma alergiczna; AR - alergiczny nieżyt nosa; ZN - zdarzenie niepożądane.

9.1 Demoly 2022

W badaniu Demoly 2022 zdarzenia niepożądane raportowano u 29,9% w grupie AR i 35,9% w grupie AR+AA, łącznie zdarzenia niepożądane raportowano u 31,9% pacjentów włączonych do badania - patrz tabela poniżej. Łącznie w całym okresie badania raportowano 982 ZN, z czego 872 ZN u 29,4% pacjentów mogło być związanych z przyjmowanym leczeniem. Większość stanowiły ZN o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Ciężkie ZN występowały bardzo rzadko, tj. u <1% pacjentów. W badaniu nie raportowano reakcji anafilaktycznych oraz podania adrenaliny.

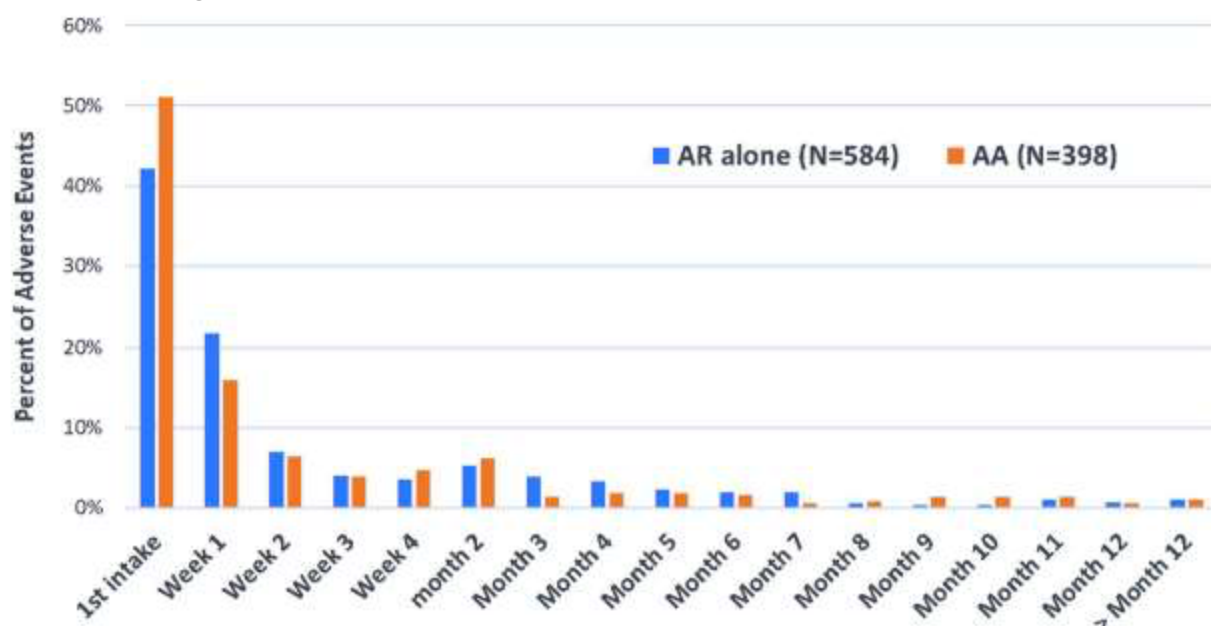
Tab. 74. Zdarzenia niepożądane występujące w badaniu Demoly 2022.

Badanie	AR, N=984	AA+AR, N=499	AR/AA+AR, N=1483
≥1 ZN, n (%)	294 (29,9)	179 (35,9)	473 (31,9)
≥1 ZN o łagodnym nasileniu, n (%)	bd	bd	359 (24,2)
≥1 ZN o umiarkowanym nasileniu, n (%)	bd	bd	162 (10,9)
≥1 ZN o dużym nasileniu, n (%)	bd	bd	49 (3,3)
ciężkie ZN możliwe związane z leczeniem, n (%)	5 (0,5)	5 (1)	10 (0,7)
≥1 podrażnienie gardła, n (%)	84 (8,5)	51 (10,2)	135 (9,1)
≥1 świąd jamy ustnej, n (%)	81 (8,2)	46 (9,2)	127 (8,6)
≥1 świąd ucha, n (%)	28 (2,9)	23 (4,6)	51 (3,4)

ZN - zdarzenia niepożądane.

Mediana [IQR] czasu wystąpienia ZN wyniosła 15 dni (3-7) po pierwszym podaniu 12 SQ-HDM SLIT, w tym ZN możliwe związane z leczeniem - 12 dni [2-42]. Około 45% ZN raportowano po pierwszym użyciu 12 SQ-HDM SLIT, następnie liczba ZN w czasie malała. Obserwowano zbliżony wzorzec częstości występowania ZN w określonym czasie od podania pierwszej dawki leku w grupie AR oraz AA+AR - patrz rysunek poniżej.

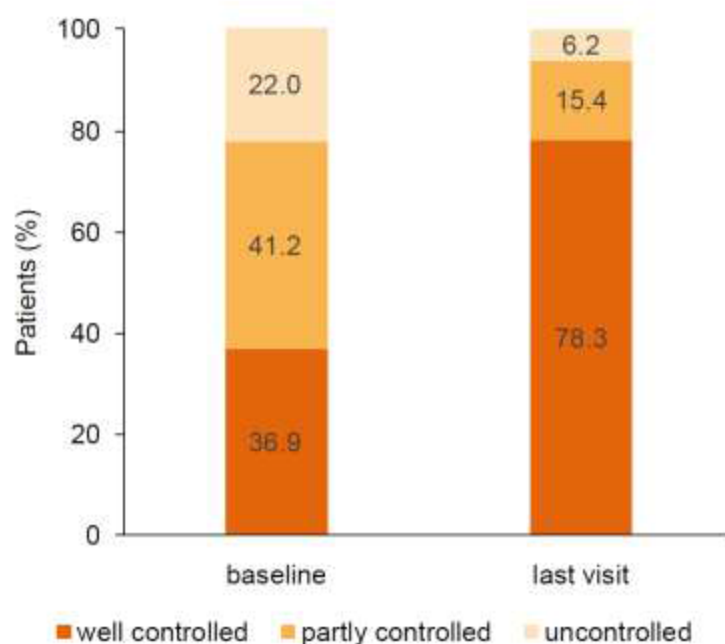
Rys. 61. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w poszczególnych punktach czasowych badania Demoly 2022.



9.2 Reiber 2021

W badaniu Reiber 2021 obserwowano ponad dwukrotny wzrost odsetka pacjentów z astmą alergiczną dobrze kontrolowanych oraz zmniejszenie odsetka pacjentów częściowo kontrolowanych i niekontrolowanych według wytycznych GINA - patrz rysunek poniżej.

Rys. 62. Ogólna ocena kontroli objawów astmy alergiczej zgodnie z wytycznymi GINA na początku badania i w czasie ostatniej wizyty w badaniu Reiber 2021.



Zdarzenia niepożądane występowały u 28,6% chorych z AR oraz 41,5% chorych z astmą, natomiast działania niepożądane leku u odpowiednio 25,5% i 34,4%. Zdecydowana większość działań niepożądanych była o łagodnym/umiarkowanym nasileniu, ciężkie zdarzenia

niepożądane występowały z częstością <2%. Niemal połowa ZN i ADRs wystąpiła po pierwszym podaniu leku.

Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT w badaniu Reiber 2021. Zdarzenia niepożądane i działania niepożądane leku.

Badanie	AR, N=1096, n (%) / e	AA+AR, N=424, n (%) / e	Łącznie, N=1525, n (%) / e
ZN, n (%)	314 (28,6)	176 (41,5)	490 (32,1)
ADRs	279 (25,5)	146 (34,4)	425 (27,9)
- o łagodnym do umiarkowanego nasileniu	245 (22,4)	132 (31,2)	377 (24,8)
- o dużym nasileniu	32 (2,9)	13 (3,1)	45 (3,0)
- ciężkie	17 (1,6)	8 (1,9)	25 (1,6)
- leczone farmakologicznie	90 (8,2)	57 (13,4)	147 (9,6)
- pow. przerwanie leczenia	118 (10,8)	75 (17,7)	193 (12,7)
ZN wyst. po pierwszym podaniu	123 (11,2)	64 (15,1)	187 (12,3)
ADRs wyst. po pierwszym podaniu	122 (11,1)	64 (15,1)	186 (12,2)
- o łagodnym do umiarkowanego nasileniu	115 (10,5)	61 (14,4)	176 (11,6)
- o dużym nasileniu	6 (0,5)	2 (0,5)	8 (0,5)
- ciężkie	2 (0,2)	2 (0,5)	4 (0,3)
- leczone farmakologicznie	28 (2,6)	14 (3,3)	42 (2,8)
- pow. przerwanie leczenia	33 (3,0)	17 (4,0)	50 (3,3)

ADRs - działania niepożądane leku; ZN - zdarzenia niepożądane.

W badaniu Reiber 2021 najczęściej raportowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym świąd jamy ustnej, obrzęk warg, obrzęk jamy ustnej, obrzęk języka, parestezje jamy ustnej oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, w tym podrażnienie gardła.

Tab. 76. Działania niepożądane leku Acarizax®, które występowały z częstością ≥1% w którejkolwiek z grup w badaniu Reiber 2021.

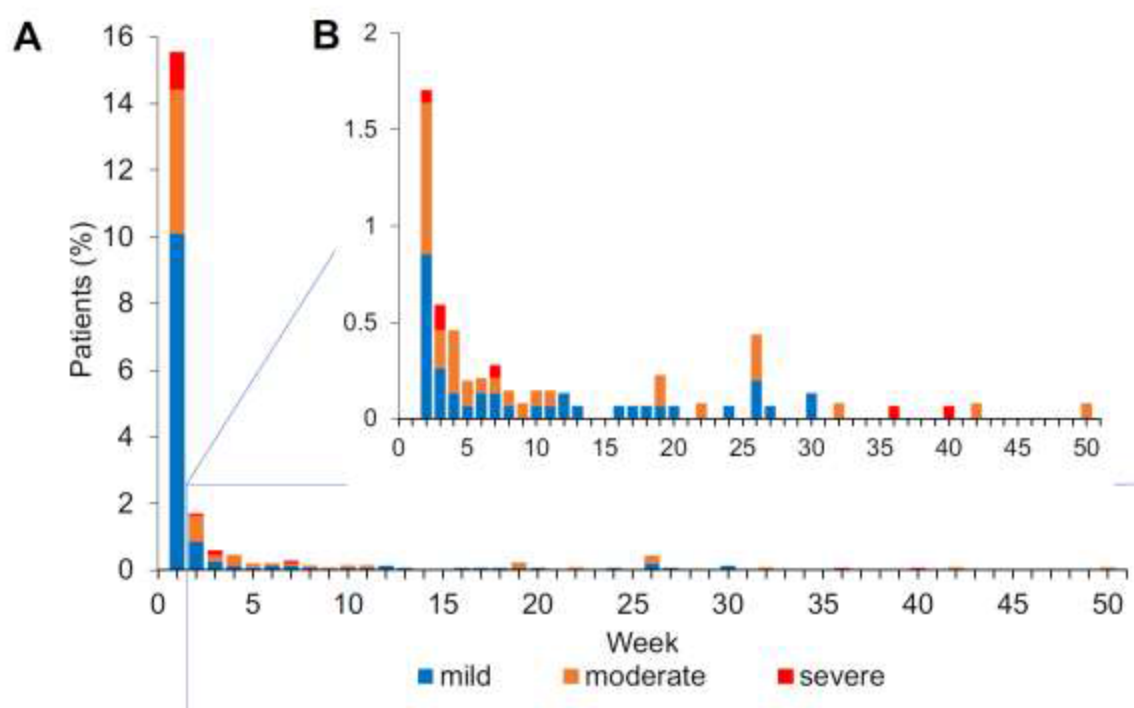
Parametr	AR, N=1096, n (%), e	AA+AR, N=424
ADRs łącznie	279 (25,5), 770	146 (34,4), 455
Zaburzenia ucha i błędnika	22 (2,0)	13 (3,1), 15
- świąd ucha	21 (1,9), 22	11 (2,6), 11
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	214 (19,5), 397	115 (27,1), 234
- niestrawność	14 (1,3), 15	8 (1,9), 8
- dysfagia	18 (1,6), 19	4 (0,9), 4
- obrzęk warg	36 (3,3), 38	17 (4,0), 18
- obrzęk jamy ustnej	43 (3,9), 45	31 (7,3), 37
- nudności	20 (1,8), 20	7 (1,7), 9
- dyskomfort w jamie ustnej	18 (1,6), 18	8 (1,9), 8
- świąd jamy ustnej	70 (6,4), 72	46 (10,8), 49
- parestezje jamy ustnej	33 (3,0), 35	14 (3,3)
- obrzęk języka	33 (3,0), 33	21 (5,0), 21

Parametr	AR, N=1096, n (%), e	AA+AR, N=424
Zaburzenia ogólne i stan w miejscu podania	37 (3,4), 47	31 (7,3), 33
- uczucie ciała obcego	12 (1,1), 12	12 (2,8), 12
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	116 (10,6), 188	70 (16,5), 102
- duszność	27 (2,5), 28	25 (5,9), 27
- obrzęk gardła	21 (1,9), 21	9 (2,1), 9
- parestezje gardła	11 (1,0), 11	5 (1,2), 5
- podrażnienie gardła	55 (5,0), 58	20 (4,7), 21
- ucisk w gardle	15 (1,4), 15	4 (0,9), 4

ADRs - działania niepożądane leku.

Większość działań niepożądanych wystąpiła po pierwszym podaniu leku - patrz rysunek poniżej.

Rys. 63. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT w badaniu Reiber 2021. Odsetek pacjentów z ADRs (≥ 1 ADRs z łączną częstością występowania $\geq 1\%$) w okresie 1-51 tyg. (A) oraz dane z wykresu A z uwzględnieniem ADRs występujących z częstością $\leq 2\%$ w okresie 2-50 tyg. w zależności od stopnia nasilenia.



Zgodnie z wnioskami autorów badania częstość występowania zdarzeń niepożądanych w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej była zbliżona do wyników uzyskiwanych w ramach kontrolowanych badań klinicznych.

10 Dodatkowe dowody naukowe

10.1 Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT

Ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych i wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® w analizowanej populacji chorych, w poniższych rozdziałach przedstawiono dodatkowo wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT, które nie spełniły kryteriów włączenia do analizy głównej.

10.1.1 Bozek 2022

Publikacja Bozek 2022 przedstawia opis podwójnie zaślepionego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego, przeprowadzonego w 2 ośrodkach w Polsce, porównującego 12 SQ-HDM SLIT (N=17) i PLA (N=15) w populacji dorosłych pacjentów z miejscowym alergicznym nieżytem nosa i astmą wywołanymi przez kurz domowy. Badanie to nie spełnia kryteriów włączenia do analizy głównej przegądu nie tylko ze względu na zbyt małą liczebność populacji przyjmującą analizowaną interwencję (N≤20), ale również wymóg ujemnego testu skórniego dla *D. pteronyssinus* i *D. farinae* oraz braku IgE specyficznych dla *D. pteronyssinus* i *D. farinae* podczas kwalifikacji chorych do badania - szczegóły w tabeli poniżej.

Tab. 77. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniu Bozek 2022.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bozek 2022	<ul style="list-style-type: none"> Wiek >18 lat, dobrze udokumentowane objawy łagodnego, umiarkowanego lub ciężkiego utrzymującego się nieżytu nosa zgodnie z wytycznymi ARIA, klinicznie łagodne lub umiarkowane przewlekłe objawy astmy z kontrolowanym rozpoznaniem astmy na podstawie wytycznych GINA, wymagające ICS, FEV₁ >75%, dodatni wynik donosowej próby prowokacyjnej dla <i>D. pteronyssinus</i> i <i>D. farinae</i>, negatywny wynik testów skórnych dla powszechnych alergenów wziewnych, w tym <i>D. pteronyssinus</i> i <i>D. farinae</i>, pyłków traw, leszczyny, brzozy, olchy, <i>Alternaria</i>, <i>Cladosporium</i>, bylicy, sierści psa i kota, ujemny wynik testu dla IgE całkowitego oraz swoistych IgE w surowicy przeciwko wymienionym powyżej alergenom, 	<ul style="list-style-type: none"> Kliniczne zaostrzenie astmy, astma niekontrolowana, infekcje dróg oddechowych w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania, polipy w nosie (które stanowią przeciwwskazanie do wykonania próby prowokacyjnej donosowej), inna ciężka choroba lub niestabilna choroba przewlekła, deformacja nosa, alergia na inne alergeny wziewne, alergiczy nieżyt nosa (inny niż miejscowy); niealergiczy nieżyt nosa (w szczególności starczy lub naczyńioruchowy, które wykluczono na podstawie 6 mies. obserwacji klinicznej i wyniku donosowej próby prowokacyjnej), ciężka niestabilna choroba.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> niski poziom całkowitego IgE w surowicy (<100 IU/L), brak chorób atopowych w wywiadzie. 	

ARIA - *Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma*; FEV₁ - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; GINA - *Global Initiative for Asthma*; HDM - roztocze kurzu domowego; IgE - immunoglobulina E.

Pacjenci w badaniu Bozek 2022 byli w wieku ok. 35 lat ze zbliżonym odsetkiem przedstawicieli obu płci. Czas trwania objawów nieżytu nosa trwały od ok. 3-5 lat, natomiast astmy - od ok. 2 lat. Większość pacjentów miała umiarkowany lub ciężki AR. Poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów w badaniu Bozek 2022.

Tab. 78. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Bozek 2022.

Cecha populacji	12 SQ-HDM	PLA
Liczebność, N	16	14
Wiek, średnia w latach (SD) [zakres]	33,7 (3,87) [18-42]	35,9 (4,15) [18-51]
Kobiety, n (%)	9 (56)	7 (50)
Czas trwania objawów nieżytu nosa, lata, średnia (SD)	3,4 (1,33)	4,8 (2,15)
Łagodny AR	4	3
Umiarkowany AR	6	5
Ciężki AR	6	6
Czas trwania objawów astmy, lata, średnia (SD)	1,56 (0,92)	2,14 (1,09)
nslgE dla <i>D. pteronyssinus</i>	16	14
nslgE dla <i>D. farinae</i>	13	13
Łagodna astma	9	8
Umiarkowana astma	7	6
≥12% odwracalność FEV ₁ tuż przed rozpoczęciem badania	16	14
FEV ₁ , l, średnia (SD)	2,94 (1,32)*	2,25 (1,76)*
FEV ₁ , % normy	75,9	70,4
FEV ₁ po teście odwracalności, l, średnia (SD)	3,76 (1,12)*	2,91 (1,42)*
FEV ₁ po teście odwracalności, % normy	97,1	91,2
Dobowa dawka budesonidu przed badaniem, µg, średnia (SD)	450 (150)	400 (100)
Dobowa dawka budesonidu po badaniu, µg, średnia (SD)	250 (50)	450 (150)

FEV₁ - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; * średnia z wyników dla 14 pacjentów w grupie 12 SQ-HDM SLIT i 12 pacjentów w grupie PLA, gdyż u pozostałych pacjentów nie spełniono standardów podczas wykonywania spirometrii.

W badaniu Bozek 2022 oceniano następujące punkty końcowe:

- łączna ocena objawów alergicznego nieżytu nosa (TRSS),
- łączna ocena objawów astmy (TASS),

- łączna ocena objawów (TSS=TRSS+TASS),
- łączne zużycie leków (TMS),
- poziom swoistych IgE dla *D. pteronyssinus* i *D. farinae*,
- poziom swoistych IgG4 dla DER p1 i DER p2,
- poprawa FEV₁,
- średnie zużycie budezonidu.

Analizy w badaniu Bozek 2022 przeprowadzono w populacji ITT oraz PP (pacjenci, którzy ukończyli 12-miesięczny protokół).

10.1.1.1 Średnia miesięczna łączna ocena objawów AR (TRSS)

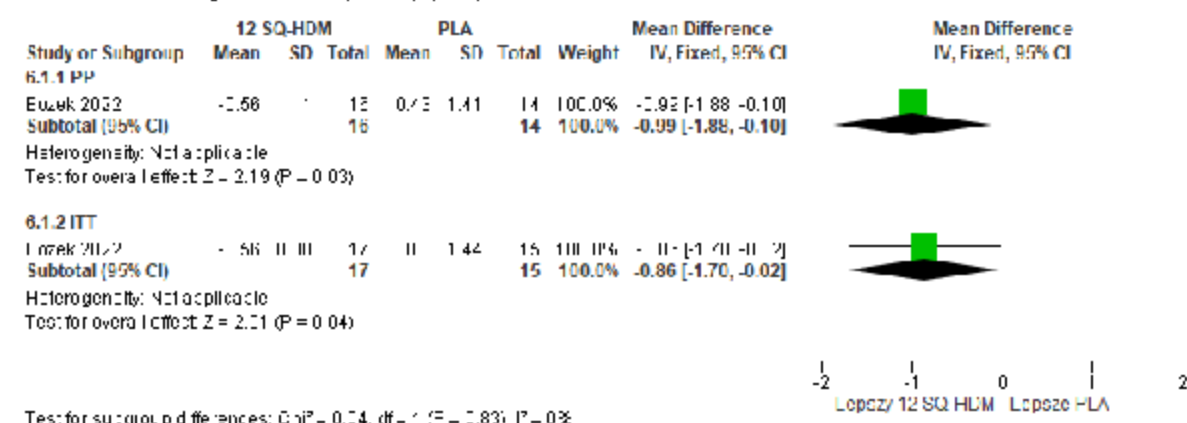
W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano redukcję średniej miesięcznej łącznej oceny objawów AR (TRSS), natomiast w grupie PLA - wzrost, co dało istotną statystycznie różnicę na korzyść 12 SQ-HDM SLIT zarówno w populacji PP (MD=-0,99 [95% CI: -1,88; -0,10], p=0,03), jak i ITT (MD=-0,86 [95% CI: -1,70; -0,02], p=0,04).

Tab. 79. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Średnia miesięczna łączna ocena objawów AR (TRSS).

Populacja	12 SQ-HDM, średnia (SD), N	PLA, średnia (SD), N	MD [95%CI]	p
PP*	-0,56 (1,00)	0,43 (1,41)	-0,99 [-1,88; -0,10]	0,03
ITT	-0,56 (0,88)	0,30 (1,44)	-0,86 [-1,70; -0,02]	0,04

* pacjenci, którzy ukończyli 12-miesięczny protokół.

Rys. 64. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Średnia miesięczna łączna ocena objawów AR (TRSS) (MD).



10.1.1.2 Średnia miesięczna łączna ocena objawów astmy (TASS)

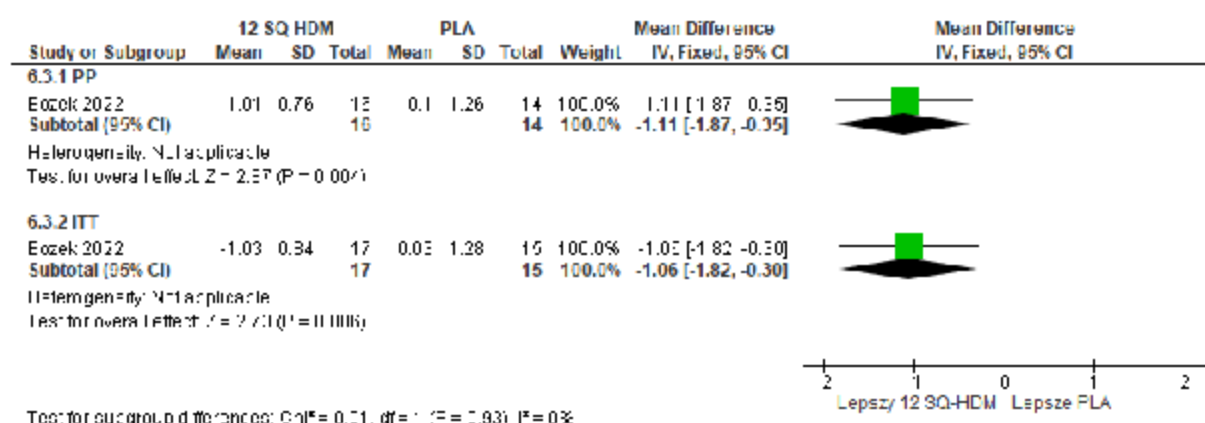
W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano redukcję średniej miesięcznej łącznej oceny objawów astmy (TASS), natomiast w grupie PLA - wzrost, co dało istotną statystycznie różnicę na korzyść 12 SQ-HDM SLIT zarówno w populacji PP (MD=-1,11 [95% CI: -1,87; -0,35], p=0,004), jak i ITT (MD=-1,06 [95% CI: -1,82; -0,30], p=0,006).

Tab. 80. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Średnia miesięczna łączna ocena objawów astmy (TASS).

Populacja	12 SQ-HDM, średnia (SD), N	PLA, średnia (SD), N	MD [95%CI]	p
PP*	-1,01 (0,76)	0,10 (1,26)	-1,11 [-1,87; -0,35]	0,004
ITT	-1,03 (0,84)	0,03 (1,28)	-1,06 [-1,82; -0,30]	0,006

*pacjenci, którzy ukończyli 12-miesięczy protokół.

Rys. 65. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Średnia miesięczna łączna ocena objawów astmy (TASS) (MD).



10.1.1.3 Średnia miesięczna łączna ocena objawów AR i astmy (TSS)

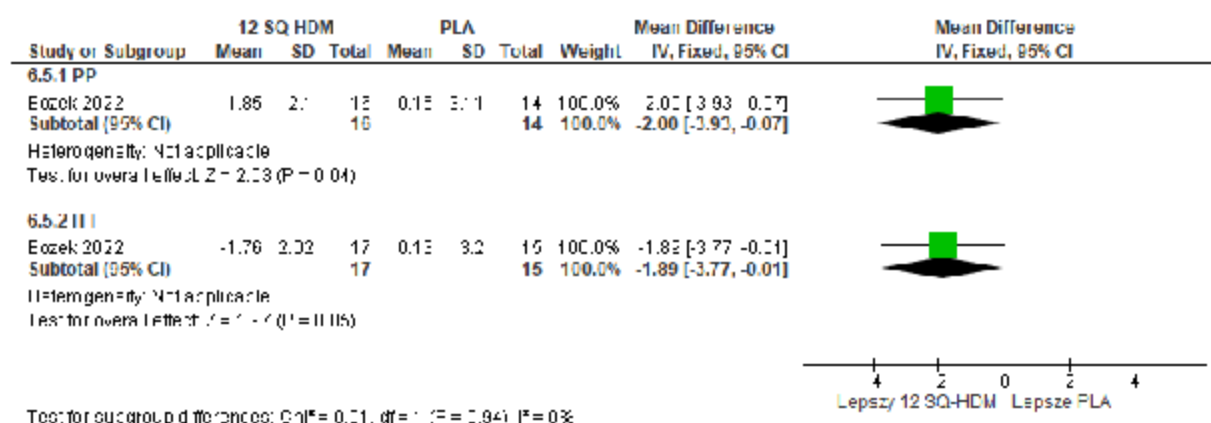
W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano redukcję średniej miesięcznej łącznej oceny objawów AR i astmy (TSS), natomiast w grupie PLA - wzrost, co dało istotną statystycznie różnicę na korzyść 12 SQ-HDM SLIT zarówno w populacji PP (MD=-2,00 [95% CI: -3,93; -0,07], p=0,04), jak i ITT (MD=-1,89 [95% CI: -3,77; -0,01], p=0,05).

Tab. 81. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Średnia miesięczna łączna ocena objawów AR i astmy (TSS).

Populacja	12 SQ-HDM, średnia (SD), N	PLA, średnia (SD), N	MD [95%CI]	p
PP*	-1,85 (2,10)	0,15 (3,11)	-2,00 [-3,93; -0,07]	0,04
ITT	-1,76 (2,02)	0,13 (3,20)	-1,89 [-3,77; -0,01]	0,05

*pacjenci, którzy ukończyli 12-miesięczy protokół.

Rys. 66. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Średnia miesięczna łączna ocena objawów AR i astmy (TSS) (MD).



10.1.1.4 Średnie miesięczne zużycie leków (TMS)

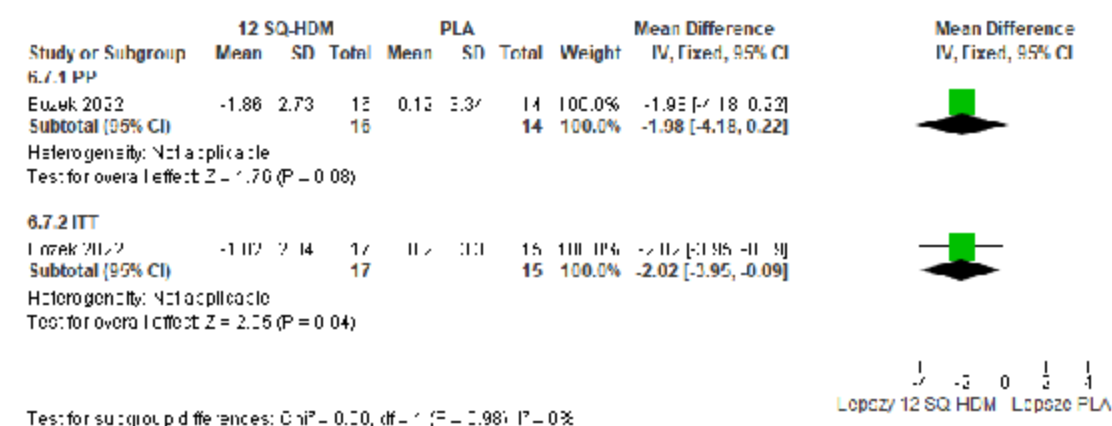
W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano redukcję średniego miesięcznego zużycia leków (TASS), natomiast w grupie PLA - wzrost, co dało istotną statystycznie różnicę na korzyść 12 SQ-HDM SLIT w populacji ITT (MD=-2,02 [95% CI: -3,95; -0,09], p=0,04), natomiast w populacji PP poziom istotności statystycznej nie został osiągnięty.

Tab. 82. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Średnie miesięczne zużycie leków (TMS).

Populacja	12 SQ-HDM, średnia (SD), N	PLA, średnia (SD), N	MD [95%CI]	p
PP*	-1,86 (2,73)	0,12 (3,34)	-1,98 [-4,18; 0,22]	ns
ITT	-1,82 (2,04)	0,20 (3,30)	-2,02 [-3,95; -0,09]	0,04

* pacjenci, którzy ukończyli 12-miesięczy protokół.

Rys. 67. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Średnie miesięczne zużycie leków (TMS) (MD).

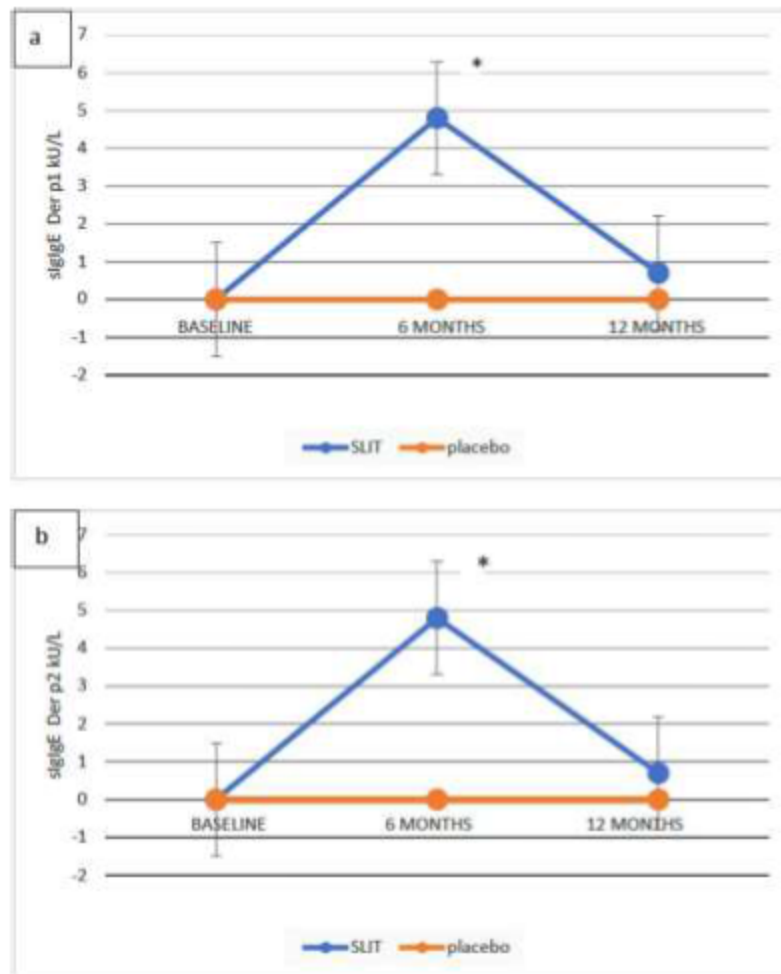


10.1.1.5 Zmiana stężenia IgE

U żadnego pacjenta nie wykazano IgE na początku badania, natomiast po 6 mies. leczenia obecność tych przeciwciał wykazano u 10 pacjentów w grupie 12 SQ-HDM SLIT, co dało istotną

statystycznie przewagę na korzyść SLIT w porównaniu do PLA. Po 12 mies. leczenia stężenie wspomnianych przeciwciał stopniowo spadało.

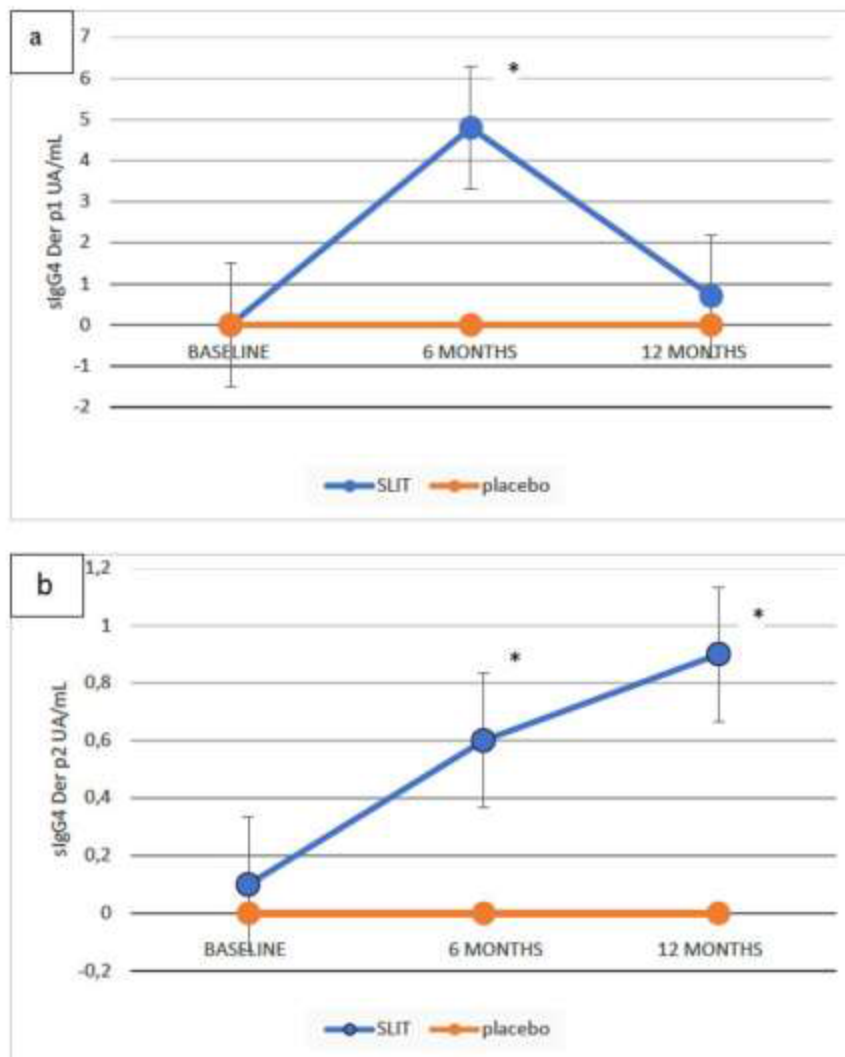
Rys. 68. Średnie stężenie IgE przeciwko Der p2 w badaniu Bozek 2022.



10.1.1.6 Zmiana stężenia IgG4

Istotny statystycznie wzrost po 6 i 12 mies. obserwowano w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA w przypadku IgG4 przeciwko Der p2 ($p < 0,05$), natomiast istotny statystycznie wzrost IgG4 przeciwko Der p1 był tymczasowy (tylko po 6 mies. terapii, $p < 0,05$).

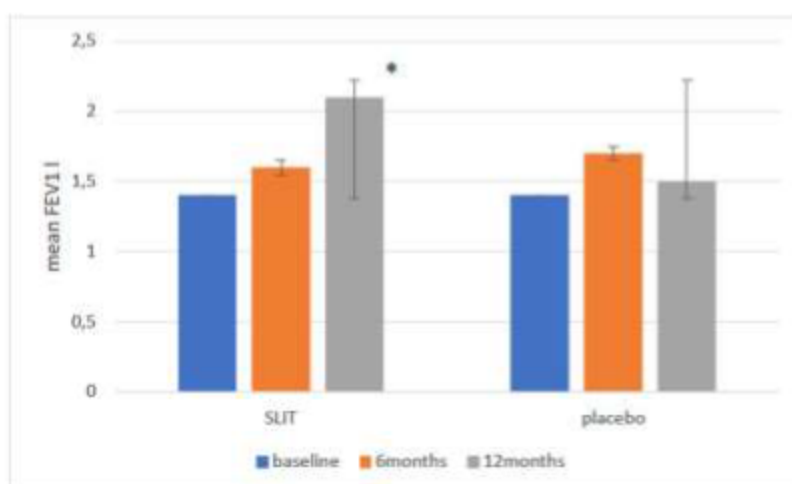
Rys. 69. Średnie stężenie IgG4 przeciwko *Der p1* (a) i *Der p2* (b) w badaniu Bozek 2022.



10.1.1.7 Poprawa FEV₁

W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano wzrost FEV₁ w czasie trwania terapii, natomiast w grupie placebo po początkowym wzroście po 6 mies. od rozpoczęcia terapii, kolejne 6 mies. spowodowało spadek. Po 12 mies. terapii obserwowano istotną statystycznie różnicę w zmianie FEV₁ na korzyść 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do PLA ($p < 0,03$) - patrz rysunek poniżej.

Rys. 70. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Zmiana FEV₁ w czasie.

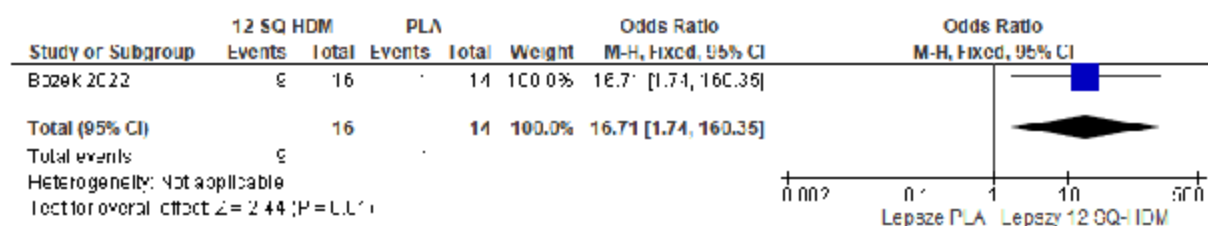


W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z istotną poprawą FEV₁ w porównaniu do grupy PLA (OR=16,71 [95% CI: 1,74; 160,35], p=0,01, RD=0,49 [95% CI: 0,21; 0,77], p=0,005, NNT_{12mies.}=3 [95% CI: 2; 5])

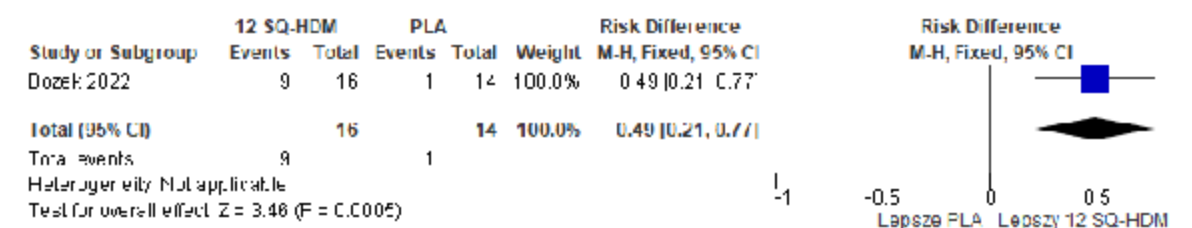
Tab. 83. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek. Odsetek pacjentów z istotną poprawą FEV₁.

Badanie	12 SQ-HDM, N=16, n (%)	PLA, N=14, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
MITRA	9 (56)	1 (7)	16,71 [1,74; 160,35]	0,01	0,49 [0,21; 0,77]	0,005	3 [2; 5]

Rys. 71. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Odsetek pacjentów z istotną poprawą FEV₁ (OR).



Rys. 72. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Odsetek pacjentów z istotną poprawą FEV₁ (RD).



10.1.1.8 Średnie zużycie budezonidu

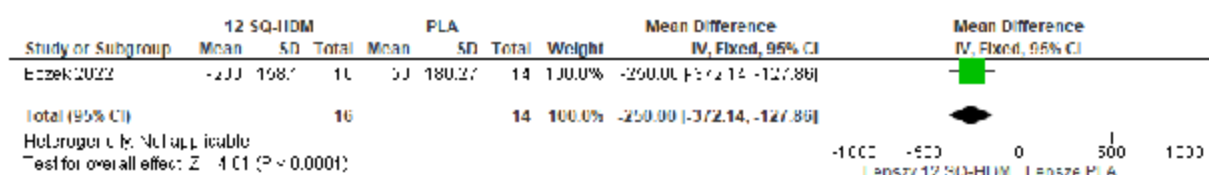
W grupie 12 SQ-HDM SLIT po 12 mies. terapii obserwowano redukcję średniego zużycia budezonidu, natomiast w grupie PLA - wzrost, co dało istotną statystycznie różnicę w średnim zużyciu budezonidu na korzyść 12 SQ-HDM SLIT w populacji PP (MD=-250,00 µg [95% CI: -372,14; -127,86], p<0,0001).

Tab. 84. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Średnie zużycie budezonidu.

Populacja	12 SQ-HDM, średnia (SD), N	PLA, średnia (SD), N	MD [95%CI]	p
PP*	-200 (158,10)	50 (180,27)	-250,00 [-372,14; -127,86]	<0,0001

* pacjenci, którzy ukończyli 12-miesięczny protokół.

Rys. 73. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Średnie zużycie budezonidu (MD).



10.1.1.9 Podsumowanie

W badaniu Bozek 2022 w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano redukcję średniej miesięcznej łącznej oceny objawów AR (TRSS), astmy, AR i astmy oraz średniego miesięcznego zużycia leków, natomiast w grupie PLA - wzrost, co dało istotne statystycznie różnice na korzyść 12 SQ-HDM SLIT. Istotne statystycznie wzrosty stężenia IgE oraz IgG4 przeciwko Der p1 były tymczasowe (po 6 mies.), następnie stopniowo spadały, jedynie w przypadku IgG4 przeciwko Der p2 obserwowano stały wzrost stężenia. Po 12 mies. terapii obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost FEV₁ w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do PLA (p<0,03). Na korzyść 12 SQ-HDM SLIT przemawia również istotnie statystycznie większa redukcja zużycia budezonidu w porównaniu do grupy PLA, gdzie obserwowano wzrost. Zgodnie z wnioskami autorów badania 12 SQ-HDM SLIT poprawia objawy ze strony nosa i oskrzeli oraz zmniejsza zużycie leków objawowych u pacjentów z miejscowym AR i astmą wywołanymi HDM.

10.1.2 Badanie VITAL

VITAL było podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym fazy IV, przeprowadzonym w 1 ośrodku w Danii, porównującym 12 SQ-HDM SLIT (N=20) i PLA (N=19) w populacji dorosłych pacjentów w wieku 18-65 lat z astmą i utrzymującym się łagodnym/umiarkowanym do ciężkiego nieżytem nosa wywołanym przez roztocze kurzu domowego. Okres obserwacji w badaniu wynosił 24 tyg. Przyczyną wykluczenia badania VITAL z części głównej przeglądu była zbyt mała liczność populacji przyjmująca analizowaną interwencję (N=20).

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia chorych z badania VITAL.

Tab. 85. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniu VITAL.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
VITAL	<ul style="list-style-type: none"> Niepalący pacjenci w wieku 18-65 lat z historyczną lub obiektywnie potwierdzoną diagnozą astmy, stosujący stabilne dawki ICS, z utrzymującym się łagodnym lub umiarkowanym/ciężkim AR wywołanym przez HDM zgodnie z wytycznymi ARIA; średnica bąbla w teście skórny z udziałem HDM >3 mm lub stężenie IgE specyficznych dla HDM >0,7 kUA/l. 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie doustnymi kortykosteroidami w ciągu ostatnich 8 tygodni, antybiotykami w ciągu ostatnich 6 tyg., lekami immunosupresyjnymi w ciągu ostatnich 3 mies., immunoglobulinami lub produktami krwi w ciągu ostatnich 30 dni, przeciwciałami monoklonalnymi w ciągu ostatnich 6 mies. lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, co trwało dłużej); jakikolwiek wcześniejsze leczenie za pomocą immunoterapii alergenowej.

AR - alergiczny nieżyt nosa; ARIA - *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*; HDM - roztocze kurzu domowego; ICS - kortykosteroidy wziewne.

Pacjenci w badaniu VITAL to w większości kobiety (ok. 64%) w średnim wieku ok. 28 lat z prawidłową masą ciała (BMI 23-24 kg/m²) - w tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę pacjentów.

Tab. 86. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania VITAL.

Cecha populacji	12 SQ-HDM SLIT	PLA
Liczebność, N	20	19
Wiek, lata, średnia (SD)	28 (7,3)	28 (8,8)
Kobiety, n (%)	13 (65)	12 (63)
BMI, kg/m ²	23 (3,8)	24 (4,7)
Byli palacze	5 (25)	8 (42)
Paczkolata	2,5 (1-6)	1 (1-8)
Wynik ACQ-6	1,7 (0,64)	1,8 (0,65)
Wynik RQLQ	1,83 (1,02)	1,74 (0,8)
FEV ₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	3,6 (0,82)	3,7 (0,71)
FEV ₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, % wartości należnej	90 (13)	95 (12)
FEV ₁ /FVC	0,77 (0,078)	0,80 (0,077)
Odwracalność FEV ₁ , % wzrost	4,2 (6,0)	-0,30 (5,1)
FeNO, ppb	18 (5-69)	17 (6-59)
Pozytywny test z mannitołem	13 (65)	10 (53)
Test PD15 z mannitołem, mg	297 (43-584)	241 (82-461)
Nadwrażliwość tylko na HDM	6 (30)	5 (26)
Nadwrażliwość na inne alergeny oprócz HDM	14 (70)	14 (74)

Cecha populacji	12 SQ-HDM SLIT	PLA
IgE całkowite, kU/l	138 (12,0-628)	122 (22,0-361)
IgE specyficzne dla Der-p, kU/l	11,6 (0,34-58,1)	7,12 (0,36-55,7)
IgE specyficzne dla Der-f, kU/l	12,4 (0,34-150)	7,12 (0,38-73,9)
Eozynofile we krwi $\times 10^9/l$	0,16 (0,04-0,05)	0,14 (0,02-0,46)
Eozynofile we krwi $\geq 0,25 \times 10^9/l$ i/lub w płwocinie $\geq 3\%$	5 (25)	5 (26)
Dawka ICS, μg	736 (400-1600)	1,020 (400-1600)*
Ciężkość astmy, wysoka dostarczona dawka dobową ICS	4 (20)	8 (42)
Stopień przestrzegania terapii głównym kontrolerem choroby w ciągu ostatnich 365 dni, %	74 (9-100)	77 (12-100)
>1 zaostwienie w ciągu ≤ 12 mies.	0 (0)	2 (11)
ICS	4 (20)	5 (26)
ICS/LABA	16 (80)	18 (95)
INCS	14 (70)	13 (68)
Leki antyhistaminowe	15 (75)	17 (90)
Lek przeciwhistaminowy do oczu	8 (40)	6 (32)
SABA w razie potrzeby, liczba inhalacji na dobę	0,86 (1,2)	1,3 (1,11)

ACQ - *Asthma Control Questionnaire*; BMI - wskaźnik masy ciała; FEV₁ - natężona pojemność wydechowa pierwszosekundowa; FVC - natężona pojemność życiowa; HDM - roztocze kurzu domowego; ICS - kortykosteroid wziewny; INCS - kortykosteroid donosowy; LABA - długo działający β_2 -agonista; RQLQ - *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*; SABA - krótko działający β_2 -agonista.

Na podstawie badania VITAL oceniano następujące punkty końcowe:

- zmiana stężenia IgE i IgG4;
- zmiana FEV₁;
- kontrola astmy według ACQ;
- jakość życia;
- zużycie ICS;
- bezpieczeństwo.

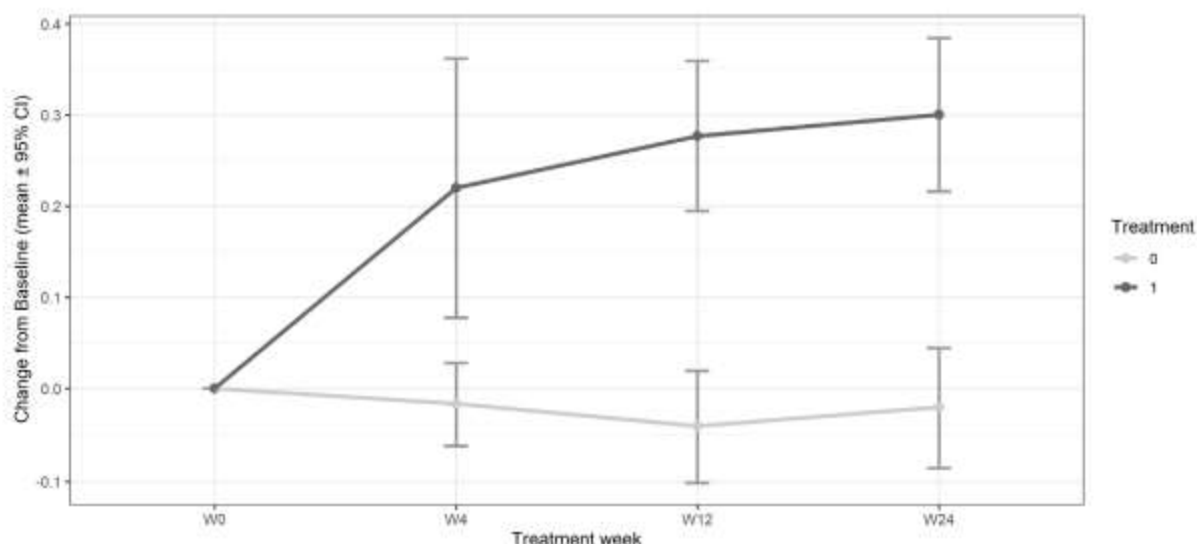
10.1.2.1 Zmiana stężenia IgE

W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano wzrost poziomu IgE całkowitego oraz IgE specyficznych dla *Der-p* i *Der-f* od wartości wyjściowych do końca badania, natomiast w grupie placebo - redukcję, co spowodowało istotne statystycznie różnice na korzyść 12 SQ-HDM SLIT.

Tab. 87. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana poziomu IgE w badaniu VITAL.

IgE	12 SQ-HDM, współczynnik [95% CI]	N=18,	PLA, N=18, współczynnik [95% CI]	12 SQ-HDM vs PLA
całkowite	2,68 [2,11; 3,41], p<0,001		0,98 [0,77; 1,25], p=ns	p<0,001
sp. <i>Der-p</i>	5,42 [4,02; 7,33], p<0,001		0,85 [0,63; 1,15], p=ns	p<0,001
sp. <i>Der-f</i>	5,43 [4,10; 6,96], p<0,001		0,85 [0,66; 1,11], p=ns	P<0,001

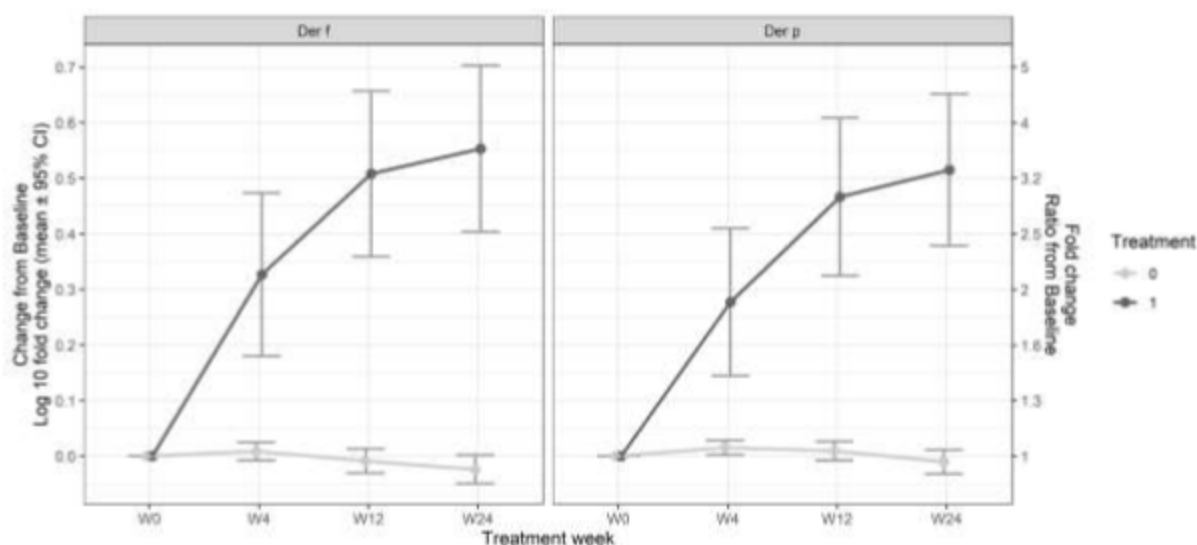
Rys. 74. Zmiana stężenia czynnika blokującego IgE w czasie w badaniu VITAL (populacja ITT).



10.1.2.2 Zmiana stężenia IgG4

W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano wzrost poziomu IgG4 specyficznych dla *Der-p* i *Der-f* od wartości wyjściowych do końca badania, natomiast w grupie placebo - redukcję, co spowodowało istotne statystycznie różnice zmiany stężenia IgG4 na korzyść 12 SQ-HDM SLIT.

Rys. 75. Zmiana stężenia IgG4 w czasie w badaniu VITAL (populacja ITT).



10.1.2.3 Zmiana FEV₁

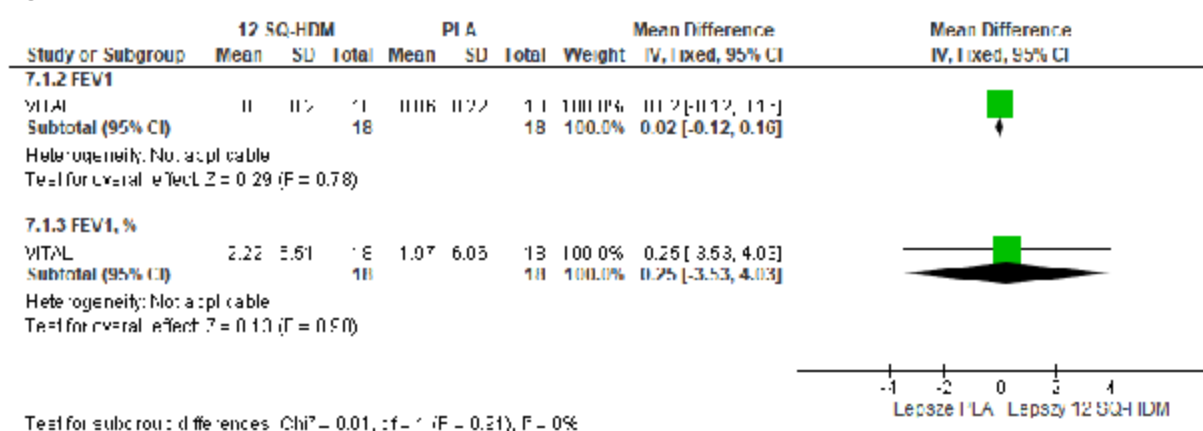
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA w zmianie FEV₁ mierzonej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela.

Tab. 88. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana FEV₁ w badaniu VITAL.

Punkt końcowy	12 SQ-HDM, N=18, średnia (SD)	PLA, N=18, średnia (SD)	MD [95%CI]	p
FEV ₁ *	0,08 (0,20)	0,06 (0,22)	0,02 [-0,12; 0,16]	ns
FEV ₁ *, %	2,22 (5,51)	1,97 (6,06)	0,25 [-3,53; 4,03]	ns

* przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela.

Rys. 76. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana FEV₁ w badaniu VITAL.



10.1.2.4 Kontrola astmy wg ACQ

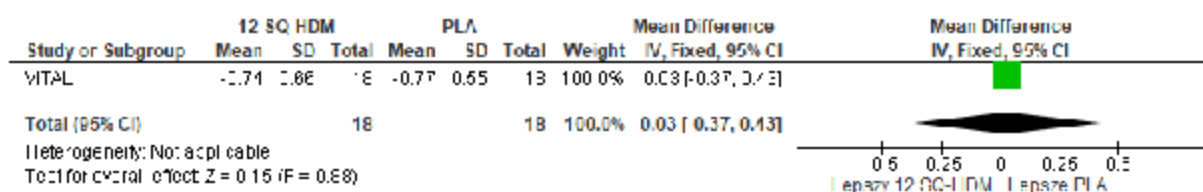
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA w zmianie kontroli astmy według ACQ.

Tab. 89. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana kontroli astmy według ACQ w badaniu VITAL.

	12 SQ-HDM, N=18, średnia (SD)	PLA, N=18, średnia (SD)	MD [95%CI]	p
ACQ	-0,74 (0,66)	-0,77 (0,55)	0,03 [-0,37; 0,43]	ns

ACQ - Asthma Control Questionnaire.

Rys. 77. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana kontroli astmy według ACQ w badaniu VITAL.



10.1.2.5 Jakość życia

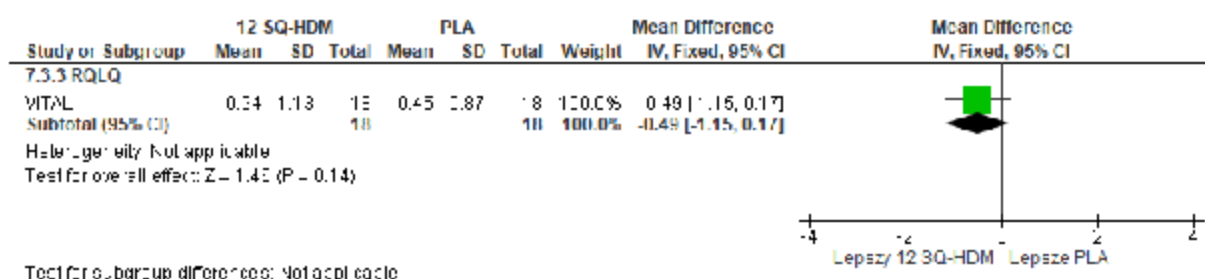
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA w jakości życia pacjentów.

Tab. 90. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana jakości życia w badaniu VITAL.

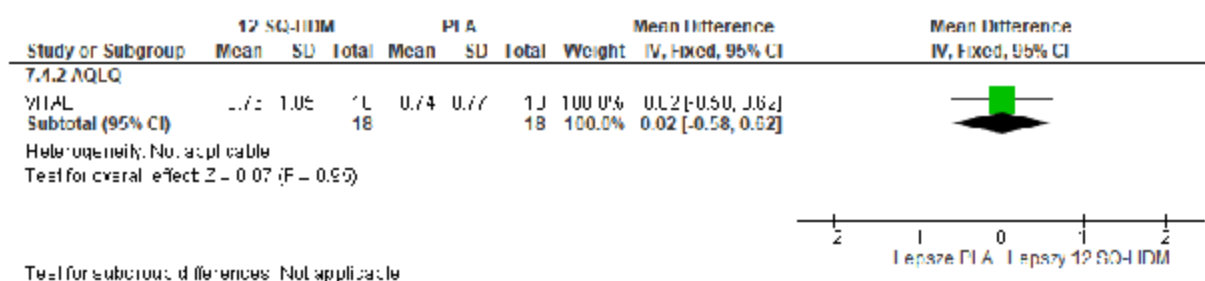
Kwestionariusz	12 SQ-HDM, N=18, średnia (SD)	PLA, N=18, średnia (SD)	MD [95%CI]	p
RQLQ	-0,94 (1,13)	-0,45 (0,87)	-0,49 [-1,15; 0,17]	ns
AQLQ	0,76 (1,05)	0,74 (0,77)	0,02 [-0,58; 0,62]	ns

AQLQ - *Asthma Quality of Life Questionnaire*; RQLQ - *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*.

Rys. 78. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana jakości życia wg kwestionariusza RQLQ w badaniu VITAL.



Rys. 79. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana jakości życia wg kwestionariusza AQLQ w badaniu VITAL.



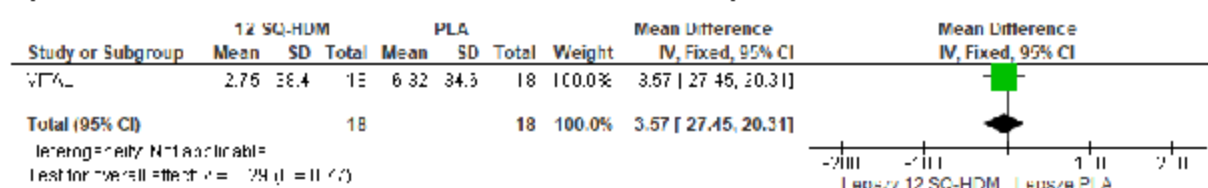
10.1.2.6 Zużycie ICS

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA pod względem zużycia ICS.

Tab. 91. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zużycie ICS w badaniu VITAL.

Punkt końcowy	12 SQ-HDM, N=18, średnia (SD)	PLA, N=18, średnia (SD)	MD [95%CI]	p
Zużycie ICS	2,75 (38,4)	6,32 (34,6)	-3,57 [-27,45; 20,31]	ns

Rys. 80. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zużycie ICS w badaniu VITAL.



10.1.2.7 Zdarzenia niepożądane

W badaniu VITAL raportowano 3 ciężkie zdarzenia niepożądane: 2 w grupie 12 SQ-HDM SLIT (obrzęk naczynioruchowy języka i warg, zapalenie opłucnej) oraz 1 w grupie PLA (odmiedniczkowe zapalenie nerek) - różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

10.1.3 Sidenius 2021

W publikacji Sidenius 2021 przedstawiono opis nieinterwencyjnego, obserwacyjnego, wielośrodkowego badania przeprowadzonego w Szwecji i Danii, w którym pacjenci z AR ± astmą alergiczną wywołanymi HDM przyjmowali 12 SQ-HDM SLIT przez 1 rok. Badanie nie zakwalifikowało się do części głównej przeglądu z powodu zbyt małej liczebności populacji, tj. 115 (58%) pacjentów z AR bez astmy oraz 83 (42%) pacjentów z AR i astmą. Spośród wszystkich 198 pacjentów, badanie ukończyło 166 (84%).

Pacjenci oceniali stopień nasilenia objawów alergicznych (brak, łagodne, umiarkowane, ciężkie) i zużycie leków podczas 3 wizyt w trakcie roku. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja objawów choroby co najmniej o 1 stopień wyniosła 75% (nos), 62% (oko), 16% (skóra) i 13% (inne objawy). Zużycie leków związanych z AR oraz ICS uległo istotnej statystycznie redukcji.

U 80% pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane, z czego 151 (75%) o łagodnym nasileniu, 42 (21%) o umiarkowanym nasileniu i 4 (2%) o dużym nasileniu. U 3 (1,5%) pacjentów raportowano 4 ciężkie ZN, w tym 1 mogło być związane z leczeniem. Nie raportowano reakcji anafilaktycznych, podania adrenaliny oraz zgonów. Najczęściej występowały świąd jamy ustnej (53%), podrażnienie gardła (21%), świąd ucha (20%), obrzęk ust (9%) i świąd oczu (9%).

Zgodnie z wnioskami autorów badania, uzyskana poprawa w zakresie objawów choroby i zużycia leków, jak również raportowana częstość i rodzaj ZN była zgodna z wynikami uzyskiwanymi w kontrolowanych badaniach klinicznych. Klinicznie istotna poprawa w badaniu Sidenius 2021 była widoczna po 1 roku stosowania 12 SQ-HDM.

10.2 Ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Novo-Helisen Depot®

W poniższych rozdziałach opisano zidentyfikowane dowody naukowe dla preparatu Novo-Helisen Depot®. Niestety, żadne z badań nie spełniło kryteriów włączenia do części głównej przeglądu. Spośród dowodów naukowych dla Novo-Helisen Depot® wybrano badania

największe i jednocześnie najbardziej zbliżone charakterystyką do predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia.

10.2.1 Ullrich 2007

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

W badaniu Ullrich 2007 włączono chorych w wieku 5-71 lat (mediana wieku: 24 lata; dzieci do 14 r.ż. w chwili rozpoczęcia AIT stanowili 27%); nie przedstawiono jednak oddzielnych wyników dla populacji chorych dorosłych.

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

Tab. 92. Dane postamrketyngeowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu Novo-Helisen Depot®: z darzenia niepożądane związane z iniekcją (Ulrich 2007).

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

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

10.2.2 Lee 2018

W retrospektywnym, kohortowym badaniu Lee 2018, przeprowadzonym w Korei Południowej, udział wzięło 304 pacjentów z AR (91,1% w stopniu umiarkowanym do ciężkiego) wywołanym HDM (pacjentów z astmą wykluczono), którzy przyjmowali SCIT z alergenami HDM przez 1-7 lat (średnio 3,8 lat). Pacjenci byli w wieku 27,8 lat, 66,1% było uczulonych tylko na HDM, pozostałe 33,9% na HDM+pyłki. Zastosowano 2 różne tryby podawania SCIT:

- standardowy, w którym dawkę SCIT zwiększano stopniowo co tydzień przez 12 tyg., po czym podawano dawkę podtrzymującą raz w miesiącu;
- przyspieszony, w którym dawkę SCIT zwiększano co 2 godziny przez 3 kolejne dni, po czym podawano dawkę podtrzymującą raz w miesiącu.

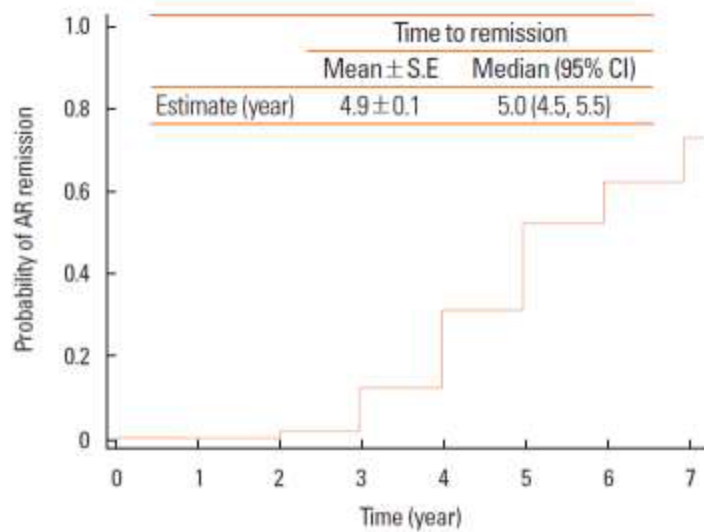
Tab. 93. Efekty kliniczne uzyskane na ostatniej wizycie po zastosowaniu SCIT w badaniu Lee 2018.

Efekt kliniczny	Tylko HDM, N=201		HDM + pyłki, N=103	
	AIT przyspieszona, N=61	AIT standardowa, N=140	AIT przyspieszona, N=28	AIT standardowa, N=75
Remisja	24 (39)	65 (46)	9 (32)	21 (28)
Kontrola	33 (54)	71 (51)	15 (54)	47 (63)
Brak kontroli	4 (7)	4 (3)	4 (14)	7 (9)

AIT - immunoterapia alergenowa.

Skumulowana częstość występowania remisji klinicznej AR wyniosła 76,6%, przy czym tylko 2% pacjentów uzyskało remisję po 1 roku stosowania SCIT. Średni czas wystąpienia remisji wyniósł $4,9 \pm 0,1$ lat, z medianą na poziomie 5 lat - patrz rysunek poniżej.

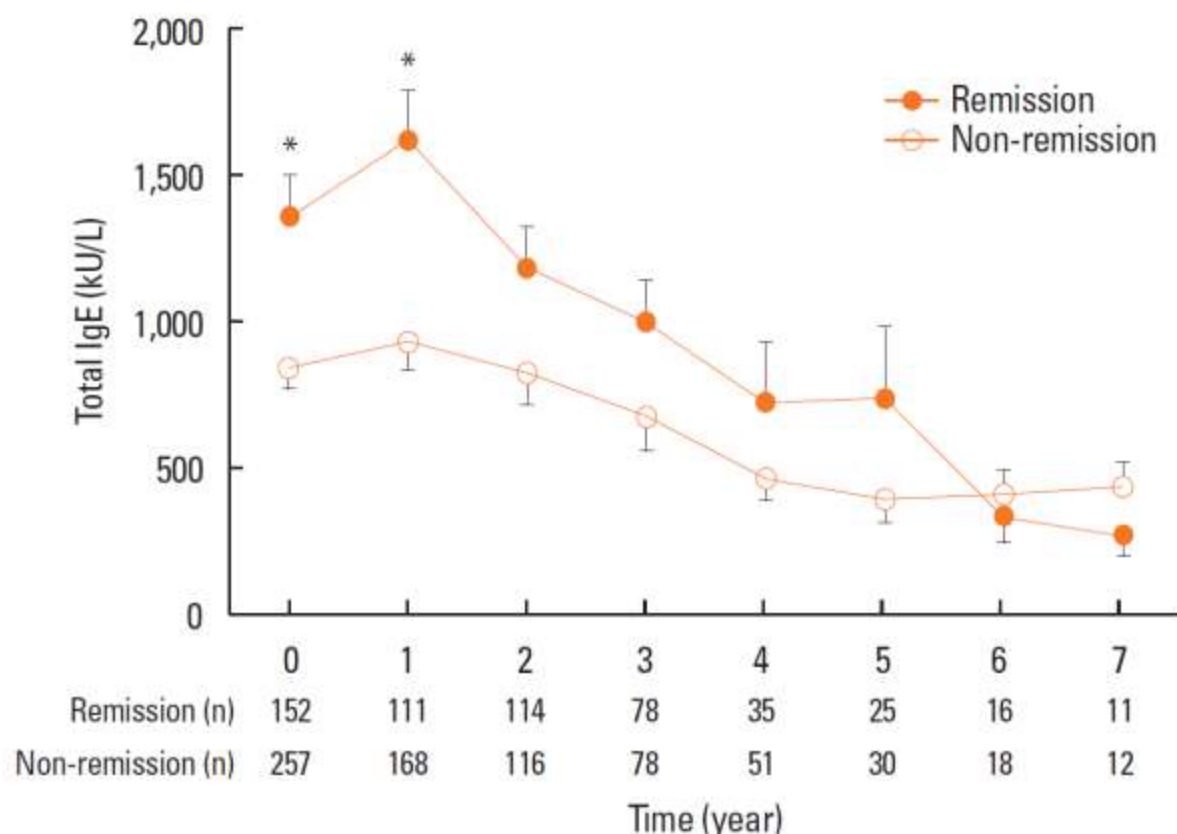
Rys. 81. Prawdopodobieństwo wystąpienia remisji AR w zależności od czasu stosowania SCIT w badaniu Lee 2018.



Duration of immunotherapy (year)	0	1	2	3	4	5	6	7
Number at risk	304	301	261.5	179	106	53	22.5	5.5
Censored	0	6	61	52	18	26	13	9
Remission incidence	0	6	26	38	31	11	6	1
Cumulative incidence of remission	0.0%	2.0%	11.7%	30.5%	50.8%	61.0%	71.4%	76.6%

Stężenie IgE całkowitego i swoistego przeciwko D-p i D-f spadało wraz z upływem czasu, na początku badania było istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów, którzy uzyskali remisję w porównaniu do pacjentów bez remisji - patrz rysunek poniżej.

Rys. 82. Stężenie IgE całkowitego w czasie w badaniu Lee 2018.



Średnica bąbla w teście skórnym z użyciem D-p i D-f uległa istotnej statystycznie redukcji po zastosowaniu SCIT (odpowiednio $3,9 \pm 2,2$ vs $2,3 \pm 1,6$, $p < 0,001$ oraz $3,3 \pm 2,2$ vs $1,9 \pm 1,1$, $p = 0,002$).

U 73 (24%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, w tym 1 (0,3%) reakcja anafilaktyczna. Większość ZN (98,6%) wystąpiła w fazie zwiększania dawki. W grupie pacjentów przyjmujących terapię standardowo ZN wystąpiły u 18,6%, natomiast przyjmowanie terapii w trybie przyspieszonym spowodowało wystąpienie ZN u 36,0%. Miejscowe ZN wystąpiły u 49 (16,1%) pacjentów, natomiast systemowe - u 72 (23,7%). Systemowe ZN były stopnia I u 63 (20,7%), II u 8 (2,6%) i IV u 1 pacjenta (0,3%). Nie raportowano żadnych zgonów.

Zgodnie z wnioskami autorów badania, SCIT uznano za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną u chorych z AR. Ciężki AR, poziom swoistych IgE przeciw HDM $\geq 17,5$ kU/l i czas trwania immunoterapii ≥ 3 lat uznano jako istotny predyktor remisji klinicznej podczas stosowania SCIT.

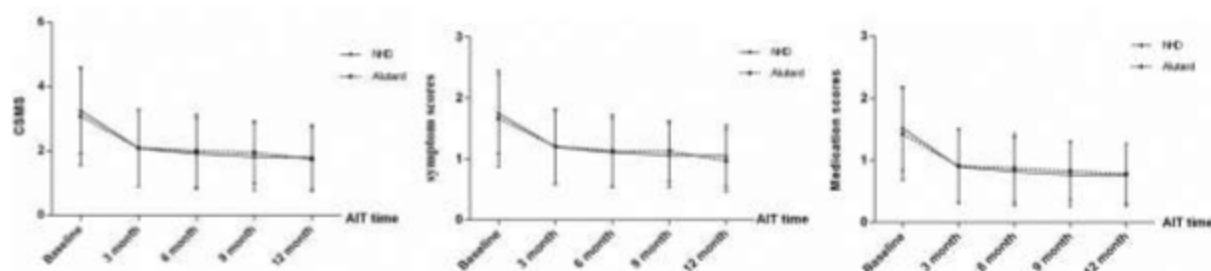
10.2.3 Li 2019

Badanie Li 2009 było otwartym, randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym, przeprowadzonym w Chinach, w którym porównano 2 preparaty SCIT-HDM, tj. Novo-Helisen Depot® i Alutard®, w populacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AR wywołanym HDM

(24,3% pacjentów w ramieniu NHD miało również astmę). Dorośli pacjenci stanowili zaledwie 27% populacji. Okres leczenia wyniósł 1 rok.

Po 1 roku leczenia, w ramieniu Novo-Helisen Depot obserwowano redukcję nasilenia objawów i zużycia leków w AR z 3,3 do 1,8 pkt - patrz rysunek poniżej. W przypadku składowych TCRS analizowanych osobno, tj. nasilenia objawów AR i zużycia leków w AR, obserwowano zbliżone wyniki do TCRS. Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, tj. u których raportowano >30% redukcję TCRS od wartości wyjściowych wyniosła 74%. Redukcja >30% była obserwowana już po 3 mies. leczenia.

Rys. 83. Zmiana nasilenia objawów i zużycia leków w AR w badaniu Li 2019.



Stężenie IgG4 i IgE specyficznych dla D-p i D-f oraz czynników blokujących IgE istotnie wzrosło po 1 roku podawania preparatu Novo-Helisen Depot.

Częstość występowania miejscowych ZN wyniosła 57,4% (66/115). 13 (11,3%) pacjentów doświadczyło reakcji systemowej, w tym 9 (7,8%) reakcji było stopnia 1 i 4 (3,5%) reakcje były stopnia 2. Nie raportowano przypadków wystąpienia reakcji anafilaktycznej.

10.3 Bezpieczeństwo immunoterapii podskórnej ogółem

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

Istnieją jednak dowody naukowe wskazujące na ryzyko wystąpienia zgonów oraz reakcji zagrażających życiu po terapii SCIT. Dane o charakterze retrospektywnym wskazują na to, że w latach 1945-2012 odnotowano łącznie co najmniej 83 przypadki zgonów (Lockey 1987, Reid 1993, Bernstein 2010, Epstein 2011). W latach 1945-2011 na podstawie 3 retrospektywnych ankiet zareportowano 76 potwierdzonych reakcji zakończonych zgonem (FR) związanych ze SCIT (Lockey 1987, Reid 1993, Bernstein 2010). Oszacowana częstość wystąpienia zgonu wynosi 1 przypadek na 2,5 mln iniekcji, czyli 3,4 zgonów na rok. Ankieta przeprowadzona w latach 1973-1984 wskazuje, iż częstość występowania zgonu wynosi jeden przypadek na 2,8 miliona iniekcji (Lockey 1987). W latach 1985-1989 opisano 15 zgonów związanych ze SCIT, szacując częstość występowania zgonów na 1 na 2,0 miliony iniekcji. W latach 1990-2001 udokumentowano 41 przypadków reakcji kończących się zgonem, co można przełożyć na 1 taki przypadek na 2,5 miliona iniekcji (Amin 2006). Po wprowadzeniu nowych rekomendacji dotyczących stosowania immunoterapii i programu monitorującego bezpieczeństwo SCIT w Stanach Zjednoczonych, pomiędzy 2008 a 2012 rokiem odnotowano

1 przypadek zgonu (w 2009) (Epstein 2014). Jednocześnie w ramach tego samego badania w latach 2001-2007 retrospektywnie zareportowano wystąpienie w sumie 6 zgonów, co oznaczało szacunkowo 1 przypadek zgonu na rok (Bernstein 2010, Epstein 2011). W Wielkiej Brytanii zareportowano 26 zgonów związanych ze SCIT w wyniku anafilaksji na przestrzeni 10 lat (Bernstein 2010). Częstość występowania zgonów związanych z immunoterapią SCIT pozostała na tym samym poziomie przez ostatnie 40 lat (Amin 2006).

Reakcje zagrażające życiu (ang. *non-fatal reactions*, NFR) zdefiniowano jako hipotonię lub poważne upośledzenie oddychania - wymagające podania epinefryny. W okresie 1990-2001 zareportowano 68 potwierdzonych reakcji zagrażających życiu, a więc częstość wyniosła 1 przypadek na 1 milion iniekcji. Odsetek ten jest 2,5 razy większy niż odsetek potwierdzonych reakcji kończących się zgonem (1 na 2,54 miliona iniekcji). Natomiast odsetek niepotwierdzonych NFR wyniósł 5,4 zdarzeń na 1 milion iniekcji. Średni odsetek potwierdzonych NFR wyniósł 4,7 przypadków na rok, czyli 2,8 razy więcej niż częstość występowania reakcji kończących się zgonem (1,7 na rok) podczas tego samego okresu. Średni odsetek wszystkich (w tym niepotwierdzonych) NFR szacowany jest na 23 przypadki na rok, czyli 5,4 razy częściej niż potwierdzonych NFR (Amin 2006).

W badaniu przeprowadzonym w latach 2008-2012 (po rekomendacji AAAAI/ACAAI i wprowadzeniu monitorowania bezpieczeństwa SCIT w Stanach Zjednoczonych) częstość występowania reakcji systemowych związanych z podaniem SCIT wyniosła 0,1% (82% do 8% lekarzy biorących udział w ankiecie odnotowało wystąpienie reakcji systemowych u pacjentów po padaniu SCIT). Wynik ten był zgodny z częstością raportowaną w innych długoterminowych badaniach, gdzie raportowana częstość wyniosła 0,06% do 0,23% przypadków reakcji systemowych w przeliczeniu na jedną iniekcję (Epstein 2014). Stopień ciężkości raportowanych reakcji systemowych był podobny w poszczególnych latach. 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 (ciężkiego) na 10 000 iniekcji (Epstein 2014). W czwartym roku badania odnotowano 35 przypadków reakcji systemowych stopnia 4, czyli 0,01 przypadków na 10 000 iniekcji. Częstość występowania bardzo ciężkich reakcji systemowych stopnia 4 była podobna do poprzednio zareportowanych częstości występowania reakcji zagrażających życiu - 1 przypadek na milion iniekcji (Epstein 2014).

Większość reakcji po podaniu SCIT to reakcje wczesne występujące w ciągu 30 minut (Epstein 2014). Badania retrospektywne i małe badania prospektywne umożliwiły oszacowanie częstości występowania późnych reakcji systemowych (rozpoczynających się po 30 minutach od iniekcji) na poziomie 27% do 50% (Bernstein 2010). Czas wystąpienia poszczególnych reakcji systemowych zareportowano dla drugiego roku czteroletniego (2008-2012) badania amerykańskiego (Epstein 2011). Zareportowano 1 816 (86%) wczesnych reakcji systemowych i 289 (14%) późnych reakcji systemowych. 15% (226/1 519) reakcji o charakterze łagodnym (stopień 1, pokrzywka, objawy ze strony górnych dróg oddechowych), 10% (57/538) o charakterze umiarkowanym (stopień 2, objawy astmatyczne, z redukcją czynności płuc lub bez pokrzywki, objawów ze strony górnych dróg oddechowych, lub objawów brzusznych) i 12,5% (9/72) o charakterze ciężkim (zagrażających życiu) były reakcjami późnymi. Wśród reakcji wczesnych, epinefrynę zastosowano w 71% przypadkach reakcji stopnia 1, w 93% przypadkach reakcji umiarkowanych i w 94% przypadkach reakcji stopnia 3 (ciężkich, zagrażających życiu) (Epstein 2011).

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

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

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

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

Tab. 94. Porównanie bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® z immunoterapią podskórną (SCIT)

Rodzaj	Rodzaj immunoterapii alergenowej	
	Acarizax®	SCIT
Reakcje niepożądane kończące się zgonem (FR)	Nie raportowano	Lata 1983-1993: 30 przypadków Lata 1990-2001: 17 przypadków Lata 200-2007: 6 przypadków Lata 2008-2012: 1 przypadek
Reakcje niepożądane zagrażające życiu (NFR)	Nie raportowano	Lata 1990-2001: 1 przypadek na 1 mln iniekcji Lata 2008-2012: 1 przypadek na 1 mln iniekcji

10.4 Podsumowanie

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

Na podstawie przedstawionych powyżej danych można uznać, że preparat Acarizax® do immunoterapii podjęzykowej cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z immunoterapią podskórną. Zgodnie z wytycznymi światowymi, krople lub tabletki alergenowe (SLIT) charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje. Po przyjęciu pierwszej dawki pod nadzorem lekarza, SLIT można stosować w domu (ARIA 2019).

11 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

11.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu produktu leczniczego Acarizax® nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa - dostęp 05.03.2024 r.

11.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Acarizax® (EMA) - dostęp 05.03.2024 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących wyciągi alergenowe roztoczy odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2024) prowadzonej przez EMA - dostęp 05.03.2024 r. Najczęściej zgłaszano zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia.

Tab. 95. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących wyciągi alergenowe roztoczy.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Nie określono źródła zgłoszenia	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	73	37	0	110
Zaburzenia serca	274	65	0	339
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	7	3	0	10
Zaburzenia ucha i błędnika	181	273	1	455
Zaburzenia endokrynologiczne	12	9	0	21
Zaburzenia oka	321	596	0	917
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 458	4 515	1	6 974
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	2 478	1 303	3	3 784

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Nie określono źródła zgłoszenia	Łącznie
Zaburzenia wątroby	15	7	0	22
Zaburzenia układu immunologicznego	1 350	275	0	1 625
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	412	477	0	889
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	602	1 397	0	1 999
Nieprawidłowe wyniki badań	361	113	0	474
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	41	62	0	103
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	168	144	2	314
Choroby nowotworowe	25	28	0	53
Zaburzenia układu nerwowego	709	613	1	1 323
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	15	31	0	46
Problemy związane z produktem	67	84	0	151
Zaburzenia psychiczne	270	156	0	426
Zaburzenia nerek i układu moczowego	24	19	0	43
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	13	27	0	40
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	2 553	2 406	2	4 961
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 852	995	1	2 848
Okoliczności społeczne	19	10	0	29
Procedury chirurgiczne i medyczne	35	174	0	209
Zaburzenia naczyniowe	375	94	0	469
Łącznie	6 989	6 902	4	13 895

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 05.03.2024 r.

11.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Acarizax® oraz Odactra® (FDA) - dostęp 05.03.2024 r.

11.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących alergeny kurzu domowego (w tym Acarizax®) odnalezione w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC 2024) prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* - dostęp 05.03.2024 r. Najczęściej zgłaszano zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia.

Tab. 96. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących alergeny kurzu domowego (w tym Acarizax®) (7 008 zgłoszeń).

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	41
Zaburzenia serca	126
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	5
Zaburzenia ucha i błędnika	360
Zaburzenia endokrynologiczne	4
Zaburzenia oka	365
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3 554
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	1 879
Zaburzenia wątroby	10
Zaburzenia układu immunologicznego	562
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	394
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	738
Nieprawidłowe wyniki badań	176
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	44
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	120
Choroby nowotworowe	6
Zaburzenia układu nerwowego	536
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	18
Problemy związane z produktem	48
Zaburzenia psychiczne	169
Zaburzenia nerek i układu moczowego	14
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	11
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	2 504
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 186
Sytuacje społeczne	19
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	38
Zaburzenia naczyniowe	128
Łącznie	13 055

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 05.03.2024 r.

12 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak jakichkolwiek badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego dla preparatu Novo-Helisen Depot®, tym samym uniemożliwiając przeprowadzenie porównania analizowanej interwencji (12 SQ-HDM SLIT) z wybranym komparatorem głównym w analizowanej populacji chorych.

W związku z powyższym, niniejsza analiza jest oparta głównie na porównaniu 12 SQ-HDM SLIT z placebo na podstawie 3 badań RCT: MERIT i P001 (pacjenci z AR) oraz MITRA (pacjenci z AA+AR). Pacjenci we wszystkich badaniach mogli stosować ściśle określoną terapię objawową w obu ramionach.

Wszystkie 3 badania RCT włączone do analizy charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego według skali Cochrane w zakresie większości domen z wyjątkiem domeny „Inne czynniki”, w której uwzględniono nieznane ryzyko błędu systematycznego związane z brakiem informacji na temat wpływu sponsora badania, którym był podmiot odpowiedzialny leku Acarizax®, na przebieg badania i treść publikacji. Ponadto, w badaniu P001 nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki.

Wnioskowane wskazanie obejmuje chorych w wieku 18-65 lat, podczas gdy w badaniu P001 udział wzięli pacjenci w wieku 12-85 lat (kryteria kwalifikacji: wiek ≥ 12 lat), a w badaniu MITRA zakwalifikowano pacjentów w wieku 17-83 lata (kryteria kwalifikacji: wiek ≥ 18 lat), jednak mając na uwadze charakterystykę wyjściową pacjentów, tj. pacjenci w wieku 35 ± 14 lat w badaniu P001 i 33 ± 12 lat w badaniu MITRA, zdecydowano o włączeniu tych badań do przeglądu. Jedynie w badaniu MERIT kryteria kwalifikacji dotyczące wieku były zgodne z wnioskowanym wskazaniem, a charakterystyka wyjściowa wskazuje na nieznaczne odchylenie w postaci obecności w badaniu pacjentów w wieku 66 lat.

W przypadku pacjentów z AR wyniki włączonych badań MERIT i P001 metaanalizowano. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz należy interpretować ostrożnie, ze względu na zidentyfikowane różnice pomiędzy badaniami, przy czym należy podkreślić, że pomimo różnicy w kryteriach włączenia dotyczącej wieku pacjentów (18-65 lat w badaniu MERIT vs ≥ 12 lat w badaniu P001), średni wiek chorych w obu badaniach był zbliżony, tj. odpowiednio 32 lata i 35 lat. Z drugiej strony, różne kryteria wieku umożliwiające zakwalifikowanie chorych do badań wpłynęły na niemal dwukrotnie dłuższy czas trwania AR+zapalenie spojówek w badaniu P001 (18-19 lat) w porównaniu do pacjentów w badaniu MERIT (ok. 10 lat). Ponadto, pacjenci w badaniach MERIT i P001 byli włączani na podstawie innych kryteriów dotyczących wyników testów skórnym (średnica bąbla >3 mm vs >5 mm), co może prowadzić do uzyskania w badaniu P001 wrażliwszej populacji. Na różnice pomiędzy badaniami wskazuje również odwrotna zależność w odsetku pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia, tj. numerycznie mniejszy odsetek w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do PLA w badaniu MERIT oraz istotnie statystycznie większy odsetek w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do PLA w badaniu P001 (głównie z powodu większej częstości występowania ZN w grupie 12 SQ-HDM SLIT vs PLA).

W przypadku pacjentów z AA+AR włączono tylko 1 badanie RCT - MITRA. Pozostałe badania RCT zidentyfikowane w ramach przeglądu nie spełniły predefiniowanych kryteriów

włączenia, przy czym badania Bozek 2022 i VITAL, wykluczone głównie ze względu na zbyt małą liczebność populacji, opisano w ramach dodatkowych dowodów naukowych.

W badaniu MTRA w kryteriach włączenia pacjentów do badania nie określono wymaganego stopnia nasilenia objawów AR, który zgodnie z wnioskowaną populacją powinien być umiarkowany do ciężkiego, przy czym można założyć, że u chorych z astmą alergiczną stopień nasilenia AR jest zaawansowany u większości chorych.

W żadnym badaniu analiz skuteczności nie przeprowadzono w populacji ITT, jedynie w badaniu MERIT dla pierwszorzędowego punktu końcowego i jego składowych oraz w badaniu MTRA dla pierwszorzędowego punktu końcowego dostępne były wyniki w populacji FAS-MI zbliżonej do ITT, obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, gdzie brakujące dane zastępowano metodą Rubina w sposób konserwatywny, tj. zakładano brak efektu leczenia w grupie aktywnej.

W badaniu P001 ocenę bezpieczeństwa przeprowadzano w populacji AsaT (ang. *All Subjects as Treated*) określonej jako chorzy, którzy przyjęli jedną lub więcej dawek (łącznie 1481 chorych) z uwzględnieniem procesu *cross-over*, w wyniku którego 3 chorych randomizowanych do grupy placebo otrzymało jedną lub więcej dawek SLIT, natomiast 2 pacjentów w grupie SLIT otrzymało 1 lub więcej dawek PLA.

Większość pacjentów w badaniach RCT włączonych do analizy była uczolona nie tylko na roztocze kurzu domowego, ale również inne alergeny, co mogło zaburzać wyniki analiz, przy czym w badaniu MERIT przeprowadzona analiza *post-hoc* dla subpopulacji pacjentów w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego nie wykazała istotnych statystycznie różnic w efekcie leczenia u pacjentów z monosensytyzacją vs z polisensytyzacją (Demloy 2016). Ponadto, we wszystkich badaniach włączonych do analizy brakowało pomiaru oraz kontroli ekspozycji na roztocze kurzu domowego. Wpływ ekspozycji na roztocze kurzu domowego u poszczególnych chorych, różniący się w zależności od sezonu, korzystania z klimatyzacji oraz poszewek na materac lub poduszkę lub innych czynników środowiskowych, mógł zakłócać wyniki badania.

W przypadku niektórych punktów końcowych konieczne było odczytanie danych z wykresów, w związku z czym wyniki tych analiz należy interpretować ostrożnie. Ponadto, w analizie przedstawiono wyniki dla kilku punktów końcowych ocenianych *post-hoc*, co również należy interpretować z ostrożnością. W badaniu MERIT w przypadku odsetka dni wolnych od objawów choroby nie podano wartości RD.

W bazach przeszukiwanych pod kątem badań wtórnych nie odnaleziono badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. badań, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® w analizowanej populacji chorych w porównaniu do preparatu Novo-Helisen Depot® lub leczenia objawowego. Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych również nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

W badaniu Demoly 2022, przeprowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, kryteria włączenia pacjentów do badania były zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku Acarizax®, a mimo to, w badaniach obecni byli chorzy z sezonowym łagodnym AR, sezonowym umiarkowanym/ciężkim AR oraz utrzymującym się łagodnym AR (łącznie 13,2% w grupie AR i 24,9% w grupie AA+AR).

Z kolei w badaniu Reiber 2021, pomimo zawarcia w kryteriach włączenia do badania wymogu wieku 18-65 lat, w obu grupach znalazły się osoby młodsze (6 pacjentów w wieku <18 lat w grupie AR) i starsze (maksymalnie 79 lat w grupie AR i 74 lata w grupie AA+AR). Ponadto, nie u wszystkich pacjentów występowały umiarkowane/ciężkie objawy ze strony nosa.

Badania Demoly 2022 i Reiber 2021 charakteryzowały się wysoką jakością wg skali NICE (8 punktów), przy czym należy pamiętać o opisowym charakterze badań, które z definicji są znacznie niższej jakości w porównaniu do badań kontrolowanych, zwłaszcza randomizowanych.

13 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM SLIT) u dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat) z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy lub astmą oskrzelową, niekontrolowaną dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów, z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez roztocza kurzu domowego, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E), w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami tj. preparatem Novo-Helisen Depot® (komparator główny) oraz leczeniem objawowym (komparator dodatkowy).

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

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

Do dnia 4 marca 2024 r. nie odnaleziono żadnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Novo-Helisen Depot®, spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego, uniemożliwiając przeprowadzenie porównania analizowanej interwencji (12 SQ-HDM SLIT) z wybranym komparatorem głównym w analizowanej populacji chorych, co stanowi główne ograniczenie przeprowadzonej analizy. W związku z tym, niniejszą analizę przeprowadzono na podstawie 2 badań RCT przeprowadzonych w populacji chorych z AR (MERIT i P001) oraz 1 badania RCT przeprowadzonego w populacji chorych z astmą i AR (MTRA), w których porównano 12 SQ-HDM SLIT z PLA. Pacjenci we wszystkich badaniach mogli stosować ściśle określoną terapię objawową w obu ramionach. Ponadto, w ramach przeglądu zidentyfikowano 2 jednoramienne badania RWE: Demoly 2022 i Reiber 2021.

Badania RCT włączone do przeglądu charakteryzowały się wysoką jakością w skali Jadad (5 pkt) oraz niskim ryzykiem błędu systematycznego zgodnie z oceną Cochrane w zakresie większości domen z wyjątkiem domeny „Inne czynniki”, w której uwzględniono nieznane ryzyko błędu systematycznego związane z brakiem informacji na temat wpływu sponsora badania, którym był podmiot odpowiedzialny leku Acarizax®, na przebieg badania i treść publikacji. Ponadto, w badaniu P001 nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki. Badania Demoly 2022 i Reiber 2021 charakteryzowały się wysoką jakością wg skali NICE (8 punktów), przy czym należy pamiętać o opisowym charakterze

badania, które z definicji są znacznie niższej jakości w porównaniu do badań kontrolowanych, zwłaszcza randomizowanych.

Okres obserwacji w badaniach MERIT i P001 wynosił ok. 12 miesięcy, natomiast w badaniu MTRTA - 13-18 mies., co pozwala na ocenę działania klinicznego ocenianego leku, mając na uwadze treść ChPLAcarizax, zgodnie z którą początku działania klinicznego należy oczekiwać po 8-14 tygodniach leczenia. Okres obserwacji w badaniach włączonych do analizy był krótszy w porównaniu z badaniami, w których ocenia się standardową immunoterapię (3 lata). Jednak na podstawie efektów immunologicznych leczenia osiągniętych za pomocą produktu Acarizax® oraz tabletek SQ SLIT zawierających alergeny pyłków traw w pierwszym roku leczenia, można wnioskować o skuteczności leczenia długoterminowego ocenianą interwencją (Durham 2012).

W przypadku pacjentów z AR wyniki włączonych badań MERIT i P001 metaanalizowano. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz należy interpretować ostrożnie, ze względu na zidentyfikowane różnice pomiędzy badaniami, przy czym należy podkreślić, że pomimo różnicy w kryteriach włączenia dotyczącej wieku pacjentów (18-65 lat w badaniu MERIT vs ≥ 12 lat w badaniu P001), średni wiek chorych w obu badaniach był zbliżony, tj. odpowiednio 32 lata i 35 lat. Z drugiej strony, różne kryteria wieku umożliwiające zakwalifikowanie chorych do badań wpłynęły na niemal dwukrotnie dłuższy czas trwania AR+zapalenie spojówek w badaniu P001 (18-19 lat) w porównaniu do pacjentów w badaniu MERIT (ok. 10 lat). Ponadto, pacjenci w badaniach MERIT i P001 byli włączani na podstawie innych kryteriów dotyczących wyników testów skórnym (średnica bąbla >3 mm vs >5 mm), co może prowadzić do uzyskania w badaniu P001 wrażliwszej populacji. Na różnice pomiędzy badaniami wskazuje również odwrotna zależność w odsetku pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia, tj. numerycznie mniejszy odsetek w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do PLA w badaniu MERIT oraz istotnie statystycznie większy odsetek w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do PLA w badaniu P001.

Analizy przeprowadzone u chorych z AR wykazały istotną statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej w porównaniu do placebo w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zapalenia spojówek. Dodatkowo, wykazano mniejsze zużycie leków przeciwalergicznych, większą częstość występowania dni bez objawów oraz zaostrzeń AR, co przełożyło się na istotną poprawę jakości życia chorych według kwestionariusza RQLQ w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA. W badaniu MERIT przeprowadzona analiza *post-hoc* dla subpopulacji pacjentów w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego nie wykazała istotnych statystycznie różnic w efekcie leczenia **u pacjentów z astmą vs bez astmy** oraz u pacjentów z monosensytyzacją vs z polisensytyzacją.

U pacjentów z astmą i AR obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia, jak również zaostrzenia z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami, wymagających zwiększonego zużycia SABA, czy powodujących pogorszenie funkcjonowania płuc, co ma szczególne znaczenie w ocenie ekonomicznych konsekwencji astmy, gdy leczenie zaostrzeń jest istotnym czynnikiem wpływającym na koszty terapii pacjentów z astmą. U chorych obserwowano poprawę jakości życia zgodnie z kwestionariuszem SF-36, szczególnie w zakresie zdrowia psychicznego i stanu emocjonalnego. Zmniejszenie nasilenia objawów AR

i/lub astmy związane było ze zwiększeniem stężenia IgE i IgG4 we krwi pod wpływem stosowania 12 SQ-HDM SLIT.

W przypadku chorych z AR wyniki dla pierwszorzędownego punktu końcowego były istotne klinicznie, tj. różnica pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA była większa niż 1. **Ponadto, dla niektórych punktów końcowych, gdzie podano wartość różnicy względnej, różnica ta była wyższa niż 20% na korzyść SLIT (TCRS w badaniu MERIT, nasilenie objawów zapalenia spojówek w badaniu P001), a więc była istotna klinicznie** biorąc pod uwagę minimalną istotną klinicznie różnicę względną immunoterapii alergenowej w porównaniu do placebo zaproponowaną przez *the World Allergy Organization* (WAO) równą 20% (WAO 2009). Podobnie, w przypadku chorych z AA+AR **redukcja ryzyka wystąpienia zaostrzenia astmy w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do PLA** u chorych z AA+AR była >30%, a więc **istotna klinicznie**.

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

Analiza bezpieczeństwa wykazała zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie 12 SQ-HDM SLIT, co jest naturalną obserwacją w przypadku porównania z placebo, przy czym należy podkreślić, że zwiększona częstość dotyczyła głównie łagodnych zdarzeń niepożądanych, które ustępowały spontanicznie i występowały tylko w początkowej fazie leczenia, tj. po 1. podaniu/w 1. tygodniu leczenia. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały reakcje miejscowe, głównie w postaci podrażnień i świądu w obrębie jamy ustnej i gardła. Przypadki ogólnoustrojowych działań niepożądanych, występujących po zastosowaniu produktu Acarizax raportowano bardzo rzadko. W badaniach nie raportowano zgonów, a ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością.

Korzystny profil bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT, zezwalający na podawanie leku w domowych warunkach, został potwierdzony w analizie łączącej wyniki badań MERIT i MITRA. Co więcej, w analizie tej wykazano porównywalny profil bezpieczeństwa leku u chorych z astmą i bez astmy, który jest niezależny od stanu kontroli tej choroby (Emminger 2017).

Produkt Acarizax® dostępny jest na rynku od lat, w związku z czym ma dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, potwierdzony w braku komunikatów bezpieczeństwa publikowanych przez URPL, EMA czy FDA. Zgodnie z danymi w bazie VigiAccess™ (WHO-UMC) najczęściej zgłaszano zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia.

Pomimo powszechnego przekonania o braku przestrzegania zaleceń lekarskich w warunkach domowych, wyniki badań RCT wskazują na bardzo wysoki stopień dyscypliny terapeutycznej u chorych przyjmujących immunoterapię podjęzykową, sięgający 96% w badaniu P001 i 94% w badaniu MITRA (brak danych w badaniu MERIT).

Wyniki badań klinicznych potwierdzają efekty uzyskiwane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, gdzie uzyskano ponad dwukrotnie wyższy odsetek chorych z dobrze

kontrolowana astmą w porównaniu do wartości wyjściowych (Reiber 2021), a działania niepożądane występowały u ok. 30% pacjentów, z czego większość po 1. podaniu leku. W badaniach przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji pacjentów z utrzymującym się umiarkowanym lub ciężkim AR lub astmą alergiczną niekontrolowaną dobrze za pomocą doustnych kortykosteroidów z towarzyszącym łagodnym do ciężkiego AR, wywołanymi przez kurz domowy, częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ZN) była zbliżona do wyników uzyskiwanych w ramach kontrolowanych badań klinicznych (Reiber 2021), większość stanowiły ZN o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, a ciężkie ZN występowały bardzo rzadko, tj. u <1-2% pacjentów (Demoly 2022, Reiber 2021). Co więcej, większość działań niepożądanych była o łagodnym nasileniu i ustępowała samoistnie. Podobnie, doniesienia analizowane w ramach dodatkowych dowodów naukowych zgodnie wskazują na wyższą skuteczność produktu Acarizax® w porównaniu do placebo oraz łagodny profil bezpieczeństwa.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opracowań wtórnych oceniających stosowanie produktu leczniczego Acarizax® w analizowanej populacji chorych. Zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne Blanco 2018 nie spełniające kryteriów włączenia do przeglądu oraz dodatkowo nie spełniające cech przeglądu systematycznego (przeгляд systematyczny przeprowadzony tylko w jednej bazie), w którym wykazano, że immunoterapia podjęzykowa powoduje niewiele skutków ubocznych, a jej stosowanie może być związane ze znacznym zmniejszeniem nasilenia objawów choroby oraz zużycia leków, co doprowadziło do rejestracji wyciągów roztoczy kurzu domowego jako leków. Z kolei, w opracowaniu wtórnym Kulalert 2022, wykraczającym poza predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia do niniejszego przeglądu, ale jednocześnie obejmującym większą liczbę pacjentów przyjmujących 12 SQ-HDM SLIT, na podstawie 8 włączonych badań RCT wykazano, że tabletki HDM-SLIT są skuteczne w redukcji objawów AR i zużycia leków przeciwalergicznymi, poprawiają jakość życia i objawy zapalenia spojówek oraz posiadają korzystny profil bezpieczeństwa.

Wątpliwości może budzić zaobserwowana w badaniach poprawa wyników w łącznej ocenie nasilenia objawów i zużycia leków (TCRS) oraz jakości życia pacjentów w grupie placebo, jest to jednak zgodne z danymi literaturowymi dotyczącymi immunoterapii alergenowej. Po części, wystąpienie takiej zależności może być związane ze swobodnym dostępem pacjentów do zindywidualizowanej, optymalnej farmakoterapii. Wyniki osiągnięte w grupie placebo stanowią maksymalną poprawę, która może zostać osiągnięta za pomocą leków przeciwalergicznymi. Być może zmianie uległa również ekspozycja na roztocze kurzu domowego.

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

Dane literaturowe wskazują również na ograniczoną możliwość przeprowadzania porównań pośrednich SCIT vs SLIT. W przeglądzie systematycznym Calderon 2013 wykazano istotną heterogeniczność badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii

alergenowej, w tym SCIT. Przeprowadzenie porównania SLIT vs SCIT, w którym obserwowany efekt wynika ze zróżnicowania charakterystyki pacjentów, nie doprowadziłoby do oszacowania prawdziwych różnic (Calderon 2013). Biorąc to pod uwagę, nawet w przypadku, gdy przeprowadzenie syntezy ilościowej dla porównania Acarizax® vs aktywny komparator byłoby możliwe, wyniki takiego porównania byłyby obarczone dużą niepewnością i należałoby je interpretować z ostrożnością.

Ze względu na niezidentyfikowanie w ramach przeglądu systematycznego badań spełniających kryteria włączenia dla aktywnego komparatora, tj. Novo-Helisen Depot®, przeprowadzono opisowe porównanie z immunoterapią podskórną na podstawie różnych badań opublikowanych na przestrzeni ostatnich lat. Profil bezpieczeństwa leku Acarizax® został oceniony kompleksowo w różnych badaniach klinicznych, a dane dotyczące bezpieczeństwa immunoterapii podskórnej dostępne są jedynie w formie opisowej, dlatego jak w przypadku skuteczności porównanie ilościowe nie jest możliwe. Według danych literaturowych, większa częstość występowania reakcji systemowych obserwowana jest w przypadku stosowania SCIT w porównaniu do SLIT (ok. 0,2% reakcji systemowych/iniekcję) (Morris 2012). Głównym, choć bardzo rzadko występującym, ryzykiem stosowania AIT jest wstrząs anafilaktyczny, który może zakończyć się zgonem. W latach 1990-2001 przez członków ACAAI (*the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*) zostały przeprowadzone badania dotyczące śmiertelnych reakcji związanych ze stosowaniem podskórnej immunoterapii. Częstość występowania śmiertelnych reakcji oszacowano na 1 na 2,5 miliona iniekcji, z średnią zgonów 3,4/rok. Dlatego też immunoterapia podskórna powinna być podawana w gabinetach lekarskich z zachowaniem odpowiednich procedur celem zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji anafilaktycznych (Bemstein 2004).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno kontrolowane, randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność immunoterapii podjęzykowej (w postaci kropeł) z immunoterapią podskórną w populacji pediatrycznej (wiek 5-10 lat) z astmą/alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez HDM. W badaniu wykazano porównywalną skuteczność SLIT i SCIT w kontrolowaniu stopnia ciężkości choroby, na podstawie zmniejszania nasilenia choroby zarówno w grupie SLIT, jak i SCIT w porównaniu do grupy leczonej za pomocą farmakoterapii. W trakcie leczenia, raportowano wystąpienie dwóch reakcji systemowych w grupie pacjentów przyjmujących SCIT (Eifan 2010).

Zgodnie z Passalacqua 2020 immunoterapia alergenowa ma już ponad 100-letnią historię, z czego od ok. 30 lat obserwowany jest intensywny rozwój podjęzykowej drogi podania, w trakcie którego wykazano skuteczność, bezpieczeństwo i wygodę stosowania tabletek podjęzykowych AIT.

Podsumowując, efekt kliniczny produktu leczniczego Acarizax® potwierdzono w wysokiej jakości badaniach, tj. podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych, a preparat Novo-Helisen Depot® jest aktualnie stosowany pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatami Novo-Helisen Depot®. Biorąc pod uwagę miejsce obu technologii w wytycznych (m.in. ARIA 2019, ICAR 2023, GINA 2023, EAACI 2018, EAACI

2019) i praktykę kliniczną, można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztozce kurzu domowego.

Ponadto, warto podkreślić, że produkt leczniczy Acarizax® jest rekomendowany przez *Haute Autorité de Santé* (Francja; HAS 2019) oraz *Zorginstituut Nederland* (Holandia; NHCI 2017) do umieszczenia na liście leków refundowanych. Również międzynarodowe wytyczne i rekomendacje sugerują, że immunoterapia podjęzykowa (SLIT) wydaje się być technologią lepiej odpowiadającą preferencjom pacjenta, z uwagi na brak konieczności częstych wizyt lekarskich, lepszą tolerancję leczenia oraz rzadsze występowanie reakcji systemowych (EAACI 2018).

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

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

14 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Do dnia 4 marca 2024 r. nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot®.

Zidentyfikowano jedynie badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 12 SQ-HDM SLIT i placebo w populacji chorych z alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztocznymi kurzu domowego (2 badania RCT: MERIT i P001) oraz w populacji chorych z astmą i towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa (1 badanie RCT: MITRA). Wyniki badań MERIT i P001 metaanalizowano.

Podsumowanie wyników analizy skuteczności 12 SQ-HDM SLIT (tj. wnioskowany preparat Acarizax®) vs PLA po 12 mies. leczenia w populacji chorych z alergicznym nieżytem nosa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 97. Podsumowanie wyników 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) vs PLA u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

Punkt końcowy	Wyniki
Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w AR	<ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie mniejsze nasilenie objawów i zużycie leków w AR w grupie 12 SQ-HDM vs PLA w populacji FAS-MI (MD=-1,09 [95%CI: -1,84; -0,35], p=0,004); różnica istotna klinicznie (>1 pkt); istotnie statystycznie mniejsze nasilenie objawów i zużycie leków w AR w grupie 12 SQ-HDM vs PLA w populacji FAS (MD=-0,96 [95%CI: -1,25; -0,55], p<0,00001); istotna statystycznie przewaga 12 SQ-HDM vs PLA obserwowana od 14 tyg. do końca badania MERIT w populacji FAS.
Średnie nasilenie objawów AR	<ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie mniejsze nasilenie objawów AR w grupie 12 SQ-HDM vs PLA w populacji FAS-MI (MD=-0,47 [95%CI: -0,82; -0,11], p=0,001); istotnie statystycznie mniejsze nasilenie objawów AR w grupie 12 SQ-HDM vs PLA w populacji FAS (MD=-0,63 [95%CI: -0,85; -0,41], p<0,0001); każdy z 4 analizowanych objawów AR (zatkany nos, świąd nosa, katar, kichanie) był oceniany istotnie statystycznie lepiej przez pacjentów w grupie 12 SQ-HDM w porównaniu do grupy PLA.
Średnie zużycie leków w AR	<ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie mniejsze zużycie leków w AR w grupie 12 SQ-HDM vs PLA w populacji FAS-MI (MD=-0,54 [95%CI: -1,07; -0,01], p=0,045); w populacji FAS nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM i PLA w zużyciu leków (MD=-0,31 [95%CI: -0,75; 0,12], p=ns).
Jakość życia wg kwestionariusza RQLQ	<ul style="list-style-type: none"> w populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM obserwowano istotnie statystycznie lepszą jakość życia wg kwestionariusza RQLQ w porównaniu do grupy PLA (MD=-0,24 [95%CI: -0,36; -0,11], p=0,0001).
Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w AR i AC	<ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie mniejsze nasilenie objawów i zużycie leków w AR i AC w grupie 12 SQ-HDM vs PLA w populacji FAS (MD=-1,25 [95%CI: -1,70; -0,80], p<0,00001).

Punkt końcowy	Wyniki
Średnie nasilenie objawów AR i AC	<ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie mniejsze nasilenie objawów AR i AC w grupie 12 SQ-HDM vs PLA w populacji FAS (MD=-0,68 [95% CI: -1,17; -0,19], p=0,006).
Średnie zużycie leków w AR i AC	<ul style="list-style-type: none"> nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM i PLA w populacji FAS.
Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w AC	<ul style="list-style-type: none"> nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM i PLA w populacji FAS.
Średnie nasilenie objawów AC	<ul style="list-style-type: none"> nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM i PLA w populacji FAS.
Średnie zużycie leków w AC	<ul style="list-style-type: none"> nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM i PLA w populacji FAS.
Nasilenie objawów AR i AC w skali VAS	<ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie większa poprawa w grupie 12 SQ-HDM vs PLA o 16% [95% CI: 8; 23] (p<0,001) w populacji FAS.
Średnie nasilenie objawów astmy	<ul style="list-style-type: none"> w populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM obserwowano istotnie statystycznie mniejsze nasilenie objawów astmy w porównaniu do grupy PLA (p=0,002), co odpowiada redukcji względnej na poziomie 19%; w subpopulacji pacjentów z raportowaną astmą w grupie 12 SQ-HDM obserwowano istotnie statystycznie mniejsze nasilenie objawów astmy w porównaniu do grupy PLA (MD=-0,46 [95% CI: -0,83; -0,10], p<0,05), co odpowiada redukcji względnej na poziomie 25% (analiza <i>post hoc</i>).
Stężenie IgE	<ul style="list-style-type: none"> w populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM raportowano wzrost przeciwciał we wszystkich analizowanych punktach czasowych w porównaniu do wartości wyjściowych, natomiast w grupie placebo - brak zmian.
Stężenie IgG4	<ul style="list-style-type: none"> w populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM raportowano wzrost przeciwciał we wszystkich analizowanych punktach czasowych w porównaniu do wartości wyjściowych, natomiast w grupie placebo - brak zmian.
Dni wolne od objawów	<ul style="list-style-type: none"> w populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek dni wolnych od objawów choroby (w ciągu ostatnich 8 tygodni okresu leczenia) w porównaniu do grupy PLA (OR=2,28 [95% CI: 1,28; 4,07], p=0,005).
Ogólna ocena efektów leczenia	<ul style="list-style-type: none"> w populacji FAS nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM i PLA.
Odsetek pacjentów bez zaostrzeń AR (<i>post hoc</i>)	<ul style="list-style-type: none"> w populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych bez zaostrzeń AR w porównaniu do grupy PLA (OR=1,64 [95% CI: 1,16; 2,32], p=0,005, RD=0,11 [95% CI: 0,03; 0,18], p=0,005, NNT_{12 mies.}=10 [95% CI: 6; 31]).
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło ≥80% dni z łagodnymi objawami AR (<i>post hoc</i>)	<ul style="list-style-type: none"> w populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, u których wystąpiło ≥80% dni z łagodnymi objawami AR w porównaniu do grupy PLA (OR=2,14 [95% CI: 1,44; 3,17], p=0,0002, RD=0,14 [95% CI: 0,07; 0,20], p=0,0001, NNT_{12 mies.}=8 [95% CI: 5; 16]).

AC - alergiczne zapalenie spojówek; AR - alergiczny nieżyt nosa; IgE - immunoglobulina E; IgG4 - immunoglobulina G4; RQLQ - *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*; VAS - wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*).

W obu badaniach w żadnej z grup nie raportowano zgonów i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W badaniu P001 w grupie 12 SQ-HDM SLIT u 1 pacjenta raportowano 1 nieciężką ogólnoustrojową reakcję alergiczną, natomiast w badaniu MERIT nie raportowano ogólnoustrojowej reakcji alergicznej w żadnej z grup.

W grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA istotnie statystycznie częściej raportowano zdarzenia niepożądane łącznie, w tym zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, przy czym istotną statystycznie przewagę obserwowano wyłącznie w przypadku zdarzeń niepożądanych o łagodnym i umiarkowanym nasileniu (łącznie oraz związanych z leczeniem), natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku zdarzeń niepożądanych o dużym nasileniu (łącznie oraz związanych z leczeniem). Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano rzadziej w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA, jednak w przypadku OR poziom istotności statystycznej nie został osiągnięty.

U istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA raportowano zdarzenia niepożądane niepowodujące przerwania leczenia, natomiast w przypadku zdarzeń powodujących tymczasowe lub całkowite przerwanie leczenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Podobnie, u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA raportowano zdarzenia niepożądane zakończone wyleczeniem, natomiast w przypadku zdarzeń wyleczonych, ale z następstwami lub niewyleczonych, jak również u chorych z brakiem danych na temat wyleczenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Zdarzenia niepożądane wymagające podania epinefryny występowały częściej w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA, jednak w przypadku OR poziom istotności statystycznej nie został osiągnięty.

Ponadto, brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami obserwowano w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z astmą.

Wszystkie poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością >10% w co najmniej jednej z grup w badaniu P001 (podrażnienie gardła, świąd jamy ustnej, świąd ucha, obrzęk warg, pieczenie języka, obrzęk języka, obrzęk gardła, nudności, owrzodzenie języka, ból w nadbrzuszu, obrzęk podniebienia, owrzodzenie jamy ustnej) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy placebo.

Mediana czasu wystąpienia predefiniowanych miejscowych reakcji alergicznych mieściła się w zakresie od 1 do 8 dni. Mediana czasu trwania predefiniowanych miejscowych reakcji alergicznych, które wystąpiły pierwszego dnia po podaniu leku mieściła się w zakresie od 14 do 67 min. Ogólnie, uczucie obrzęku trwało dłużej niż swędzenia czy podrażnienia. Mediana nawrotu wszystkich predefiniowanych miejscowych reakcji alergicznych wynosiła 1 dzień, co oznacza, że zdarzenia raczej nie nawracają i mają charakter przemijający.

Podsumowanie wyników analizy skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA po 12 mies. leczenia w populacji chorych z astmą i alergicznym nieżytem nosa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 98. Podsumowanie wyników 12 SQ-HDM SLIT vs PLA u pacjentów z astmą i alergicznym nieżytem nosa.

Punkt końcowy	Wyniki
Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy	<ul style="list-style-type: none"> W grupie 12 SQ-HDM w okresie 3 (tj. po rozpoczęciu redukcji dawki ICS) obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy o 31% w populacji FAS-MI (HR=0,69 [95% CI: 0,50; 0,96], p=0,03) i o 34% w populacji FAS (HR=0,66 [95% CI: 0,47; 0,93], p=0,02) w porównaniu do placebo. W obu populacjach wyniki były istotne klinicznie ($\geq 30\%$ redukcja ryzyka, HR $\leq 0,7$). W populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych raportowano umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie astmy w okresie 3 (tj. po rozpoczęciu redukcji dawki ICS) w porównaniu do grupy placebo (OR=0,65 [95% CI: 0,44; 0,97], p=0,03, RD=-0,09 [95% CI: -0,16; -0,01], p=0,03, NNT_{6 mies.} =12 [95% CI: 7; 141]).
Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami	<ul style="list-style-type: none"> W populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami o 36% (HR=0,64 [95% CI: 0,42; 0,96], p=0,03) w porównaniu do placebo. Wynik był istotny klinicznie (redukcja ryzyka o $\geq 30\%$, HR $\leq 0,7$). W populacji FAS nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM i placebo w odsetku pacjentów, u których wystąpiło umiarkowane zaostrzenie astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami.
Zmiana stężenia IgG4	<ul style="list-style-type: none"> W populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM obserwowano wzrost poziomu IgG4 od wartości wyjściowych do końca badania, natomiast w grupie placebo - redukcję, co spowodowało istotne statystycznie różnice na korzyść 12 SQ-HDM zarówno w przypadku <i>D. pteronyssinus</i> (MD=0,595 [95% CI: 0,546; 0,643], p<0,001), jak i <i>D. farinae</i> (MD=0,595 [95% CI: 0,543; 0,646], p<0,001).
Poprawa kontroli astmy wg ACQ	<ul style="list-style-type: none"> W populacji FAS-MI nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM i placebo pod względem odsetka chorych z poprawą kontroli astmy według kwestionariusza ACQ (redukcja wyniku o $>0,5$ w porównaniu do wartości wyjściowych) bez zwiększenia dawki ICS.
Poprawa jakości życia wg AQLQ	<ul style="list-style-type: none"> W populacji FAS-MI nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM i placebo pod względem odsetka chorych z poprawą jakości życia w skali AQLQ (wzrost wyniku o $>0,5$ w porównaniu do wartości wyjściowych) bez zwiększenia dawki ICS.
Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zużyciem SABA	<ul style="list-style-type: none"> W populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zużyciem SABA o 48% (HR=0,52 [95% CI: 0,29; 0,94], p=0,03). Wyniki były istotne klinicznie (HR $\leq 0,7$). W populacji FAS wykazano trend w kierunku mniejszego odsetka chorych z umiarkowanym zaostrzeniem astmy i zwiększonym zużyciem SABA w grupie 12 SQ-HDM w porównaniu do grupy placebo, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej

Punkt końcowy	Wyniki
	(OR=0,55 [95% CI: 0,30; 1,01], p=ns, RD=-0,05 [95% CI: -0,10; -0,0002], p=0,05, NNT _{6 mies.} =20 [95% CI: 10; 4167]).
Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcjonowania płuc	<ul style="list-style-type: none"> W populacji FAS w grupie 12 SQ-HDM obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcjonowania płuc o 42% (HR=0,58 [95% CI: 0,46; 0,93], p=0,03). Wynik był istotny klinicznie (HR ≤0,7). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM i placebo w odsetku pacjentów, u których wystąpiło umiarkowane zaostrzenie astmy i pogorszenie funkcjonowania płuc.
Czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy	<ul style="list-style-type: none"> W populacji FAS nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM i placebo pod względem ryzyka wystąpienia ciężkiego zaostrzenia astmy oraz w odsetku chorych, u których wystąpiło ciężkie zaostrzenie.
Złożony punkt końcowy CompEx (post hoc)	<ul style="list-style-type: none"> Częstość występowania ciężkich zaostrzeń po 3 mies., umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń po 3 i 6 mies. oraz złożonego punktu końcowego CompEx (zdarzenia istotnego pogorszenia klinicznego wpisane do dziennika plus ciężkie zaostrzenia) po 3 i 6 mies. była istotnie statystycznie mniejsza w grupie 12 SQ-HDM w porównaniu do grupy PLA, jedynie w przypadku ciężkich zaostrzeń po 6 mies. leczenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.
Jakość życia wg SF-36	<ul style="list-style-type: none"> Raportowano istotną statystycznie poprawę jakości życia w grupie 12 SQ-HDM w porównaniu do grupy PLA na wizycie 9 i 10. Dalsze analizy wykazały, że poprawa jakości życia związana jest głównie ze wzrostem ogólnego wyniku dla zdrowia psychicznego. Istotną statystycznie poprawę jakości życia zaobserwowano w szczególności w domenach związanych ze zdrowiem psychicznym i stanem emocjonalnym.

ACQ - *Asthma Control Questionnaire*; AQLQ - *Asthma Quality of life Questionnaire*; FAS - pacjenci z kompletnymi danymi (ang. *full analysis set*); FAS-MI - populacja obejmująca wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, gdzie brakujące dane zastępowano metodą Rubina w sposób konserwatywny, tj. zakładano brak efektu leczenia w grupie aktywnej (ang. *full analysis set with multiple imputations*); ICS - kortykosteroidy wziewne; SABA - krótkodziałające beta2-mimetyki (ang. *short acting beta agonists*); SF-36 - *36-item Short form Survey*.

W badaniu MTRA nie raportowano zgonów, reakcji anafilaktycznych, ciężkich systemowych reakcji alergicznych, zdarzeń niepożądanych wymagających podania epinefryny, miejscowych reakcji alergicznych obejmujących drogi oddechowe.

W grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA obserwowano istotnie statystycznie większą częstość:

- ZN łącznie (OR=2,19 [95% CI: 1,51; 3,19], p<0,0001, RD=0,16 [95% CI: 0,08; 0,23], p<0,0001, NNH_{13-18 mies.}=6 [95% CI: 4; 11]),
- ZN związanych z leczeniem (OR=4,08 [95% CI: 2,76; 6,02], p<0,00001, RD=0,29 [95% CI: 0,21; 0,36], p<0,00001, NNH_{13-18 mies.}=3 [95% CI: 2; 4]),
- ZN o łagodnym nasileniu (OR=1,83 [95% CI: 1,31; 2,57], p=0,0005, RD=0,15 [95% CI: 0,07; 0,23], p=0,0004, NNH_{13-18 mies.}=6 [95% CI: 4; 15]),

- ZN o umiarkowanym nasileniu (OR=1,60 [95% CI: 1,14; 2,26], p=0,007, RD=0,11 [95% CI: 0,03; 0,19], p=0,007, NNH_{13-18 mies.}=8 [95% CI: 5; 32]),
- ZN innych niż ciężkie (OR=2,18 [95% CI: 1,50; 3,16], p<0,0001, RD=0,16 [95% CI: 0,08; 0,23], p<0,0001, NNH_{13-18 mies.}=6 [95% CI: 4; 11]),
- ZN nieskutkujących przerwaniem leczenia (OR=1,76 [95% CI: 1,23; 2,51], p=0,002, RD=0,12 [95% CI: 0,05; 0,20], p=0,002, NNH_{13-18 mies.}=8 [95% CI: 4; 21]),
- ZN powodujących tymczasowe przerwanie leczenia (OR=2,21 [95% CI: 1,30; 3,75], p=0,003, RD=0,08 [95% CI: 0,03; 0,14], p=0,003, NNH_{13-18 mies.}=11 [95% CI: 7; 34]),
- ZN powodujących leczenia (OR=3,27 [95% CI: 1,45; 7,38], p=0,004, RD=0,06 [95% CI: 0,02; 0,10], p=0,002, NNH_{13-18 mies.}=16 [95% CI: 10; 47]).

Świąd jamy ustnej, obrzęk jamy ustnej, świąd języka, parestezja jamy ustnej, obrzęk warg i podrażnienie gardła występowały istotnie statystycznie częściej w grupie 12 SQ-HDM w porównaniu do grupy PLA, natomiast w przypadku nudności, świądu warg, opuchlizny warg, opuchlizny języka i obrzęku gardła wykazano trend w kierunku większej częstości występowania w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Wyniki badań klinicznych potwierdzają efekty uzyskiwane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, gdzie uzyskano ponad dwukrotnie wyższy odsetek chorych z dobrze kontrolowaną astmą w porównaniu do wartości wyjściowych (Reibel 2021). Działania niepożądane w warunkach rzeczywistych występowały u ok. 30% pacjentów z AR i 36-41% pacjentów z AA+AR, z czego większość po pierwszym podaniu leku. Co więcej, większość działań niepożądanych była o łagodnym nasileniu i ustępowała samoistnie. Podobnie, doniesienia analizowane w ramach dodatkowych dowodów naukowych zgodnie wskazują na wyższą skuteczność produktu Acarizax® w porównaniu do placebo oraz łagodny profil bezpieczeństwa.

15 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM) u dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat) z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy lub astmą oskrzelową, niekontrolowaną dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów, z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E), w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami tj. preparatem Novo-Helisen Depot® oraz leczeniem objawowym.

Wnioskowane wskazanie dla produktu Acarizax® w populacji osób dorosłych jest zgodne z ChPL i jest zbieżne z wnioskowanym wskazaniem z 2017 roku (Zlecenie nr 57/2017). Zaktualizowany raport HTA przeprowadzono, w związku ze zmianą okoliczności dotyczących zarówno kwestii klinicznych (pojawienie się nowych rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej patrz Analiza problemu decyzyjnego), jak i ekonomicznych (patrz Analiza ekonomiczna i Analiza wpływu na budżet). W przypadku analizy klinicznej uwzględniono pojawienie się nowych klinicznych dowodów naukowych, w tym ocenę efektywności praktycznej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu abstraktów opublikowanych po 1 maja 2017 r. do części głównej przeglądu dołączono nieuwzględnione w poprzednim zleceniu (Zlecenie nr 57/2017) opracowania takie jak:

- analiza *post hoc* do badania MERIT (**Demoly 2017**),
- 2 abstrakty konferencyjne do badania MITRA (**Buchs 2018, Eriksson 2018**),
- skrócony opis badania MITRA (**Goldsohel 2017**),
- 2 badania efektywności praktycznej (**Demoly 2022 i Reiber 2021**).

Ponadto dodatkowo opisano 2 badania RCT dla produktu Acarizax® (**Bozek 2022 i VITAL**) i 1 badanie przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) dla produktu Acarizax® (**Sidenius 2021**) oraz 2 nowe badania dla produktu Novo-Helisen Depot® (**Lee 2018 i Li 2019**).

Do dnia 4 marca 202 r. nie odnaleziono żadnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Novo-Helisen Depot®, spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego. W związku z tym, niniejszą analizę przeprowadzono na podstawie 2 badań RCT przeprowadzonych w populacji chorych z AR (MERIT i POO1; Acarizax vs PLA), 1 badania RCT przeprowadzonego w populacji chorych z astmą i AR (MITRA; Acarizax vs PLA) oraz 2 jednoramiennych badań RWE, gdzie Acarizax® stosowano zgodnie ze wskazaniami w ChPL. We wszystkich badaniach dopuszczono stosowanie leczenia objawowego.

Analizy przeprowadzone u chorych z AR wykazały istotną statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej w porównaniu do placebo w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów AR oraz nasilenia objawów alergicznego zapalenia spojówek. Dodatkowo wykazano mniejsze zużycie leków przeciwalergicznymi, większą częstość występowania dni bez objawów oraz zaostrzeń AR, co przełożyło się na istotną poprawę jakości życia chorych według kwestionariusza RQLQ w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA. W przypadku nasilenia objawów i zużycia leków przeciwalergicznymi w AR, obserwowana poprawa była istotna klinicznie.

U pacjentów z astmą i AR obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia, jak również zaostrzenia z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami, wymagających zwiększonego zużycia SABA, czy powodujących pogorszenie funkcjonowania płuc, co ma szczególne znaczenie w ocenie ekonomicznych konsekwencji astmy, gdy leczenie zaostrzeń jest istotnym czynnikiem wpływającym na koszty terapii pacjentów z astmą. U chorych obserwowano poprawę jakości życia zgodnie z SF-36, szczególnie w zakresie zdrowia psychicznego i stanu emocjonalnego. Zmniejszenie nasilenia objawów AR i/lub astmy związane było ze zwiększeniem stężenia IgE i IgG4 we krwi pod wpływem stosowania 12 SQ-HDM SLIT. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzenia astmy u chorych przyjmujących 12 SQ-HDM SLIT osiągnęło poziom istotności klinicznej.

Analiza bezpieczeństwa wykazała zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie 12 SQ-HDM SLIT, co jest naturalną obserwacją w przypadku porównania z placebo, przy czym należy podkreślić, że zwiększona częstość dotyczyła głównie łagodnych zdarzeń niepożądanych, które ustępowały spontanicznie i występowały tylko w początkowej fazie leczenia (po 1. podaniu/w 1. tygodniu leczenia). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały reakcje miejscowe, głównie w postaci podrażnień i świądu w obrębie jamy ustnej i gardła. Przypadki ogólnoustrojowych działań niepożądanych, występujących po zastosowaniu produktu Acarizax® raportowano bardzo rzadko. W badaniach nie raportowano zgonów, a ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością.

Produkt Acarizax dostępny jest na rynku od lat, w związku z czym ma dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, potwierdzony w braku komunikatów bezpieczeństwa publikowanych przez URPL, EMA czy FDA.

We włączonych do analizy badaniach immunoterapia podjęzykowa stosowana było jako *add-on* do leczenia objawowego i wiązała się z uzyskiwaniem dodatkowych korzyści zdrowotnych, których osiągnięcie za pomocą optymalnej farmakoterapii jest niemożliwe.

Pomimo powszechnego przekonania o braku przestrzegania zaleceń lekarskich w warunkach domowych, wyniki badań wskazują na bardzo wysoki stopień dyscypliny terapeutycznej u chorych przyjmujących immunoterapię podjęzykową, sięgający 96% w badaniu P001 i 94% w badaniu MTRA.

Wyniki badań klinicznych potwierdzają efekty uzyskiwane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, gdzie uzyskano ponad dwukrotnie wyższy odsetek chorych z dobrze kontrolowaną astmą w porównaniu do wartości wyjściowych (Reibel 2021), a działania niepożądane występowały u ok. 30% pacjentów, z czego większość po pierwszym podaniu leku. Co więcej, większość działań niepożądanych była o łagodnym nasileniu i ustępowała

samoistnie. Podobnie, doniesienia analizowane w ramach dodatkowych dowodów naukowych zgodnie wskazują na wyższą skuteczność produktu Acarizax® w porównaniu do placebo oraz łagodny profil bezpieczeństwa.

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

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

16 Aneks

16.1 Refundowane technologie medyczne

W tabeli poniżej przedstawiono preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu alergicznego nieżytu nosa - produkty lecznicze - alergeny kurzu domowego lub astmy (Obwieszczenie MZ).

Tab. 99. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu alergicznego nieżytu nosa - produkty lecznicze - alergeny kurzu domowego lub astmy (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odplatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Immunoterapia											
Standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina)	Acarizax, liofilizat doustny, 12 SQ-HDM	30 szt.	05909991257521	214.7	332,88	359,51	381,08	404,51	404,51	30%	121,35
Alergeny kurzu domowego	Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 50 TU/ml lub 50 PNU/ml; 2 - 500 TU/ml lub 500 PNU/ml; 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	3 fiol.po 4,5 ml (stężenia 1-3)	05909990001118	214.1	330,92	357,39	378,84	402,21	402,21	ryczałt	19,41
Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego	Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	1 fiol.po 4,5 ml (stężenie 3)	05909991047061	214.1	490,00	529,20	560,95	582,92	348,07	ryczałt	251,65
Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego	Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	2 fiol.po 4,5 ml (stężenie 3)	05909990766871	214.1	980,00	1058,40	1121,90	1152,76	696,13	ryczałt	490,23
Leczenie biologiczne											
Benralizumab	Fasenra, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg	1 wstrzykiwacz a 1 ml	05000456059213	1199.0	8605,67	9294,12	9851,77	nie dotyczy	9851,77	bezpłatny	0
Benralizumab	Fasenra, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg	1 amp.-strz. a 1 ml	05000456031516	1199.0	8605,67	9294,12	9851,77	nie dotyczy	9851,77	bezpłatny	0
Dupilumabum	Dupilixent, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg	2 amp.-strzyk. po 1,14 ml	05909991404741	1230.0	4523,08	4884,93	5178,02	nie dotyczy	5178,02	bezpłatny	0
Dupilumabum	Dupilixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę	05909991341435	1230.0	4523,08	4884,93	5178,02	nie dotyczy	5178,02	bezpłatny	0
Mepolizumabum	Nucala, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol. proszku	05909991246617	1167.0	3900,00	4212,00	4464,72	nie dotyczy	4464,72	bezpłatny	0

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytym nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytym nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Mepolizumabum	Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 wstrzykiwacz	05909991407018	1167.0	3900,00	4212,00	4464,72	nie dotyczy	4464,72	bezpłatny	0
Mepolizumabum	Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 ampułkostrzykawka	05909991407148	1167.0	3900,00	4212,00	4464,72	nie dotyczy	4464,72	bezpłatny	0
Omalizumabum	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	1 amp.-strzyk. 1 ml	05909990708406	1102.0	1132,20	1222,78	1296,14	nie dotyczy	1296,14	bezpłatny	0
Omalizumabum	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg	1 amp.-strzyk. 0,5 ml	05909990708376	1102.0	566,10	611,39	648,08	nie dotyczy	648,07	bezpłatny	0
Leczenie objawowe											
Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas	Diprophos, zawiesina do wstrzykiwań, 6,43+2,63 mg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990121625	81.1	50,00	54,00	57,24	68,31	68,31	50%	34,16
Dexamethasonum	Demezol, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	81.2	21,50	23,22	24,61	31,98	31,98	ryczałt	3,20
Dexamethasonum	Demezol, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	81.2	43,00	46,44	49,23	59,94	59,94	ryczałt	5,69
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991484729	81.2	231,80	250,34	265,37	285,68	285,68	ryczałt	28,44
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	81.2	233,92	252,63	267,80	288,11	288,11	ryczałt	28,44
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	81.2	46,78	50,52	53,56	64,27	64,27	ryczałt	5,69
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	81.2	464,96	502,16	532,29	559,97	559,97	ryczałt	56,89
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991472603	81.2	92,90	100,33	106,35	121,06	121,06	ryczałt	11,38
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	81.2	93,57	101,06	107,11	121,82	121,82	ryczałt	11,38
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	81.2	15,60	16,85	17,86	22,56	16,07	ryczałt	9,69
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	20 szt.	05900411007351	81.2	233,94	252,66	267,82	288,13	288,13	ryczałt	28,44
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	20 szt.	05900411007276	81.2	46,79	50,53	53,57	64,28	64,27	ryczałt	5,70
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	81.2	7,80	8,42	8,96	11,65	8,03	ryczałt	6,82
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	20 szt.	05900411007313	81.2	93,58	101,07	107,13	121,84	121,84	ryczałt	11,38
Methylprednisoloni acetat	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990154814	82.2	9,70	10,48	11,10	15,23	15,23	50%	7,62
Methylprednisoloni acetat + Lidocaini hydrochloridum	Depo-Medrol z Lidokainą, zawiesina do wstrzykiwań, 40+10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990236312	82.2	10,00	10,80	11,45	15,58	15,23	50%	7,97

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	05909990683215	82.3	30,00	32,40	34,34	44,02	44,02	ryczałt	11,38
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990683123	82.3	6,00	6,48	7,02	9,64	8,31	ryczałt	4,53
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990835539	82.3	22,68	24,49	25,96	33,21	33,21	ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990834501	82.3	6,00	6,48	7,02	9,64	8,31	ryczałt	4,53
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	05909990834464	82.3	11,34	12,25	12,98	17,58	16,61	ryczałt	4,38
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990316618	82.3	22,69	24,51	25,97	33,22	33,22	ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990316519	82.3	5,98	6,46	7,00	9,62	8,31	ryczałt	4,51
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	82.4	8,90	9,61	10,18	13,03	9,07	ryczałt	7,16
Prednisolonum	Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991356712	82.4	25,00	27,00	28,62	36,26	36,26	ryczałt	4,27
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	82.5	8,60	9,29	9,85	10,62	1,50	ryczałt	10,62
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5	18,70	20,20	21,41	25,74	15,03	ryczałt	13,91
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5	25,00	27,00	28,62	35,54	30,06	ryczałt	9,75
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	82.5	26,00	28,08	29,76	37,57	37,57	ryczałt	5,33
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	82.5	11,30	12,20	12,94	15,37	7,51	ryczałt	11,06
Triamcinolonum	Policortolon, tabl., 4 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990915446	82.6	14,48	15,64	16,58	22,08	22,08	30%	6,62
Fluticasoni propionas	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	2 poj. po 120 daw.	05908289660371	196.0	22,00	23,76	25,19	31,22	25,73	50%	18,36
Fluticasoni propionas	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę donosową	1 poj. po 120 daw.	05909990570720	196.0	11,00	11,88	12,59	16,22	12,87	50%	9,79
Fluticasoni propionas	Rlixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	poj. 10 ml (120 dawek)	05909990933839	196.0	11,05	11,93	12,65	16,28	12,87	50%	9,85
Mometasoni fuoras	Momester, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 but. po 140 dawek	05909991195366	196.0	11,64	12,57	13,33	17,41	15,01	50%	9,91

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Mometasoni furoas	Metmin, aerozol do nosa, 50 µg/dawkę	1 but.po 140 dawek	05909991141004	196.0	10,85	11,72	12,42	16,50	15,01	50%	9,00
Mometasoni furoas	Nasometin, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę odmierzoną	1 but.po 18 g	05909991031275	196.0	9,55	10,31	10,93	15,01	15,01	50%	7,51
Mometasoni furoas	Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 but.po 140 dawek	05909991099688	196.0	9,55	10,31	10,93	15,01	15,01	50%	7,51
Mometasoni furoas	Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	2 but.po 140 daw.	05909991099695	196.0	19,10	20,63	21,87	28,50	28,50	50%	14,25
Fenoterol i hydrobromidum	Berotec N 100, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę	1 poj.po 10 ml (200 daw.)	05909990376414	197.1	17,98	19,42	20,58	24,46	14,15	ryczałt	13,87
Salbutamolium	Aspulmo, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg/dawkę	1 poj.a 200 dawek (10 ml)	05909990848065	197.1	8,10	8,75	9,29	12,30	10,61	ryczałt	4,89
Salbutamolium	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę	200 daw. (inhalator proszkowy + poj. ochronny)	05909991106928	197.1	20,50	22,14	23,47	26,48	10,61	ryczałt	19,07
Salbutamolium	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	200 daw. (inhalator proszkowy + poj. ochronny)	05909991107826	197.1	34,43	37,18	39,42	44,57	21,22	ryczałt	28,68
Salbutamolium	Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 daw.	05909990442010	197.1	6,54	7,06	7,60	10,61	10,61	ryczałt	3,20
Salbutamolium	Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990317516	197.2	6,50	7,02	7,56	10,56	10,56	ryczałt	3,20
Formoterol i fumaras	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 szt.	05909990792924	198.0	44,40	47,95	50,82	61,26	58,16	ryczałt	6,30
Formoterol i fumaras	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	180 szt.	07613421020934	198.0	127,50	137,70	145,96	162,95	162,95	ryczałt	9,60
Formoterol i fumaras	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	120 kaps.	05909990937981	198.0	88,99	96,11	101,88	116,32	116,32	ryczałt	6,40
Formoterol i fumaras	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 szt.	05909990975914	198.0	44,80	48,38	51,29	61,73	58,16	ryczałt	6,77

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom opłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Formoterol dihydrochlorid	fumaras Atimos, aerozol inhalacyjny, roztwór, 12 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 120 daw.	05909990620777	198.0	89,87	97,06	102,88	117,32	116,32	ryczałt	7,40
Formoterol dihydrochlorid	fumaras Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 szt.	05909990614400	198.0	44,00	47,52	50,37	60,81	58,16	ryczałt	5,85
Formoterol dihydrochlorid	fumaras Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg	120 szt.	05909991218287	198.0	88,96	96,08	101,84	116,28	116,28	ryczałt	6,40
Formoterol dihydrochlorid	fumaras Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg	180 szt.	05909991218294	198.0	133,46	144,14	152,79	169,78	169,78	ryczałt	9,60
Formoterol dihydrochlorid	fumaras Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)	05909990337446	198.0	89,90	97,09	102,91	117,35	116,32	ryczałt	7,43
Formoterol dihydrochlorid	fumaras Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4.5 µg/dawkę	1 inh.po 60 daw.	05909990445219	198.0	29,45	31,81	33,72	40,89	29,08	ryczałt	15,01
Formoterol dihydrochlorid	fumaras Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	1 inh.po 60 daw.	05909990445318	198.0	38,80	41,90	44,42	54,86	54,86	ryczałt	3,20
Formoterol dihydrochlorid	fumaras Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	120 szt.	05909990996681	198.0	88,99	96,11	101,88	116,32	116,32	ryczałt	6,40
Formoterol dihydrochlorid	fumaras Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps.	05909990849000	198.0	44,94	48,54	51,45	61,89	58,16	ryczałt	6,93
Salmeterolum	Asmetic, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inh.	1 inh.po 60 daw.	05909991515713	198.0	43,50	46,98	49,80	60,24	58,16	ryczałt	5,28
Salmeterolum	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 50 µg/dawkę inh.	120 szt.	05909991206390	198.0	89,50	96,66	102,46	116,90	116,32	ryczałt	6,98
Salmeterolum	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 50 µg/dawkę inhalacyjną	60 szt.	05909991109424	198.0	45,35	48,98	51,92	62,36	58,16	ryczałt	7,40
Salmeterolum	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 50 µg/dawkę inhalacyjną	90 szt.	05909991109431	198.0	68,05	73,49	77,90	90,89	87,24	ryczałt	8,45
Salmeterolum	Serevent, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę inhalacyjną	1 szt. (1 szt.po 120 daw.)	05909990623099	198.0	51,40	55,51	58,84	69,28	58,16	ryczałt	14,32
Salmeterolum	Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	05909990437825	198.0	58,00	62,64	66,40	76,84	58,16	ryczałt	21,88

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Budesonidum + Formoteroli dihydricus fumaras	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw.	05909990872886	199.1	57,05	61,61	65,31	75,20	53,96	ryczałt	24,44
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	05909991034870	199.1	52,90	57,13	60,56	71,96	71,94	ryczałt	3,22
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	3 inh.po 60 dawek	05909991448523	199.1	158,40	171,07	181,33	199,27	199,27	ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Aurodisc, proszek do inhalacji, podzielony, 100+50 µg/dawkę	1 inhalator 60 dawek	05909991447557	199.1	52,79	57,01	60,44	71,84	71,84	ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Duexon, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę odmierzoną	1 poj. 120 dawek	05900411004787	199.1	52,88	57,11	60,53	71,93	71,93	ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Duexon Pro, proszek do inhalacji, podzielony, 100+50 µg/dawkę	1 inhalator 60 dawek	05900411004732	199.1	52,80	57,02	60,45	71,85	71,85	ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Fluticomb, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę odmierzoną	1 inhalator 120 dawek	05909991403898	199.1	52,89	57,12	60,54	71,94	71,94	ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salmex, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	05909991034900	199.1	53,75	58,05	61,54	72,94	71,94	ryczałt	4,20
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 120 daw.	05909990906918	199.1	59,98	64,78	68,67	80,07	71,94	ryczałt	11,33
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	05909990832422	199.1	57,46	62,06	65,78	77,18	71,94	ryczałt	8,44
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Veriflo, proszek do inhalacji, podzielony, 50+25 µg/dawkę	1 poj. 120 dawek	05909991477578	199.1	47,59	51,40	54,49	65,89	65,89	ryczałt	3,20
Indakaterol + Mometazonu furoinian	Aectura Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. tw., 125+62,5 mg	30 szt.	07613421045524	199.1	60,00	64,80	68,69	86,63	86,63	30%	25,99
Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras	Formodual, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę	1 poj.po 180 daw.	05909990058747	199.2	109,50	118,26	125,36	140,98	140,98	ryczałt	4,80
Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras dihydricus	Airiam, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę	1 poj.po 120 daw.	05909991503505	199.2	66,00	71,28	75,56	89,09	89,09	ryczałt	3,20
Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras dihydricus	Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę	poj.po 180 daw.	05909990054152	199.2	131,28	141,78	150,29	165,91	140,98	ryczałt	29,73

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Beclometasoni dipropionas anhydricus + Formoteroli fumaras dihydricus	Fostex Nexthaler, proszek do inhalacji, podzielony, 100+6 µg/dawkę	1 inh.po 180 daw.	08025153003144	199.2	131,28	141,78	150,29	165,91	140,98	30%	67,22
Beclometasoni dipropionas anhydricus + Formoteroli fumaras dihydricus	Fostex Nexthaler, proszek do inhalacji, podzielony, 100+6 µg/dawkę	2 inh.po 180 daw.	08025153003205	199.2	262,56	283,56	300,57	320,41	281,96	30%	123,04
Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	Airbufo Forspiro, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh. po 60 dawek	07613421020866	199.2	44,00	47,52	50,37	59,90	46,99	ryczałt	16,11
Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	Airbufo Forspiro, proszek do inhalacji, podzielony, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	2 inh. po 60 dawek	05907626709476	199.2	84,00	90,72	96,16	109,69	93,99	ryczałt	18,90
Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 120 daw.	05909991137458	199.2	99,95	107,95	114,43	127,96	93,99	ryczałt	37,17
Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg	1 inhalator (120 dawek)	05909991136932	199.2	94,05	101,57	107,67	121,20	93,99	ryczałt	30,41
Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	Oxidil Combo, proszek do inhalacji, podzielony, 160+4,5 µg/dawkę	1 inh.po 60 daw.	05903060620971	199.2	41,99	45,35	48,07	57,60	46,99	ryczałt	13,81
Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	Oxidil Combo, proszek do inhalacji, podzielony, 160+4,5 µg/dawkę	2 inh.po 60 daw.	05903060620988	199.2	83,99	90,71	96,15	109,68	93,99	ryczałt	18,89
Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	Symbicort, aerozól inhalacyjny, zawiesina, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh. po 120 daw.	05000456011648	199.2	100,02	108,02	114,50	128,03	93,99	30%	62,24
Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh. po 120 daw.	05909990873074	199.2	100,02	108,02	114,50	128,03	93,99	ryczałt	37,24
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, podzielony, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	05909991447915	199.2	63,75	68,85	72,99	85,30	78,32	ryczałt	10,18
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, podzielony, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	05909991442064	199.2	65,60	70,85	75,10	87,41	78,32	ryczałt	12,29

Acarizax[®] w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, 250+50 µg	1 inh.po 60 daw.	05909991274931	199.2	66,00	71,28	75,56	87,87	78,32	ryczałt	12,75
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	05909991034887	199.2	66,00	71,28	75,56	87,87	78,32	ryczałt	12,75
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	3 inh.po 60 dawek	05909991448530	199.2	191,25	206,55	218,95	237,65	234,97	ryczałt	10,68
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Aurodisc, proszek do inhalacji, podzielony, 250+50 µg/dawkę	1 inhalator 60 dawek	05909991447595	199.2	63,74	68,84	72,96	85,27	78,32	ryczałt	10,15
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Comboterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. 120 dawek	05906720534670	199.2	73,92	79,83	84,63	96,94	78,32	ryczałt	21,82
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Duexon, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. 120 dawek	05900411004763	199.2	65,98	71,26	75,54	87,85	78,32	ryczałt	12,73
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Duexon Pro, proszek do inhalacji, podzielony, 250+50 µg/dawkę	1 inhalator 60 dawek	05900411004749	199.2	65,60	70,85	75,10	87,41	78,32	ryczałt	12,29
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Fluticomb, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 120 dawek	05909991403959	199.2	65,99	71,27	75,55	87,86	78,32	ryczałt	12,74
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Sal flumix Easyhaler, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę odmierzoną	1 inh.po 60 daw.	05909991383626	199.2	67,00	72,36	76,70	89,01	78,32	ryczałt	13,89
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek.)	05909991034924	199.2	70,20	75,82	80,36	92,67	78,32	ryczałt	17,55
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 120 daw.	05909990907014	199.2	75,00	81,00	85,86	98,17	78,32	ryczałt	23,05
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	05909990832521	199.2	66,00	71,28	75,56	87,87	78,32	ryczałt	12,75
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Symflusal, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 blister 60 dawek + inhalator Epenhaler	05909991078980	199.2	65,50	70,74	74,98	87,29	78,32	ryczałt	12,17
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Veriflo, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. 120 dawek	05909991477585	199.2	61,75	66,69	70,70	83,01	78,32	ryczałt	7,89
Indakaterol + Mometazonu furoinian	Atecura Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. tw., 125+127,5 mg	30 szt.	07613421045531	199.2	92,00	99,36	105,32	118,85	93,99	30%	53,06

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odplatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras dihydricus	Formodual, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę	1 poj.po 180 daw.	08025153006800	199.3	109,50	118,26	125,36	140,98	140,98	ryczałt	4,80
Beclometasoni dipropionas anhydricus + Formoteroli fumaras dihydricus	Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę	1 poj.po 180 daw.	05909991245696	199.3	131,28	141,78	150,29	165,91	140,98	ryczałt	29,73
Budesonidum + Formoteroli dihydricus fumaras	Airbufo Forspiro, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw.	07613421047047	199.3	85,00	91,80	97,31	110,84	93,99	ryczałt	20,05
Budesonidum + Formoteroli dihydricus fumaras	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw.	05909991137625	199.3	87,12	94,09	99,74	113,27	93,99	ryczałt	22,48
Budesonidum + Formoteroli dihydricus fumaras	DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 320+9 µg	1 inhalator (60 dawek)	05909991136963	199.3	85,23	92,05	97,57	111,10	93,99	ryczałt	20,31
Budesonidum + Formoteroli dihydricus fumaras	Oxodil Combo, proszek do inhalacji, podzielony, 320+9 µg/dawkę	1 inh.po 60 daw.	05903060620995	199.3	84,99	91,79	97,30	110,83	93,99	ryczałt	20,04
Budesonidum + Formoteroli dihydricus fumaras	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw.	05909990873241	199.3	99,50	107,46	113,91	127,44	93,99	ryczałt	36,65
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, 500+50 µg	1 inh.po 60 daw.	05909991274955	199.3	79,50	85,86	91,01	104,54	93,99	ryczałt	13,75
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	05909991034894	199.3	79,50	85,86	91,01	104,54	93,99	ryczałt	13,75
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	3 inh.po 60 dawek	05909991448547	199.3	237,00	255,96	271,32	291,16	281,96	ryczałt	18,80
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Aurodisc, proszek do inhalacji, podzielony, 500+50 µg/dawkę	1 inhalator 60 dawek	05909991447632	199.3	78,98	85,30	90,42	103,95	93,99	ryczałt	13,16
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Combaterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. 120 dawek	05906720534687	199.3	89,04	96,16	101,93	115,46	93,99	ryczałt	24,67
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Duexon, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę odmierzoną	1 poj. 120 dawek	05900411004770	199.3	79,48	85,84	90,99	104,52	93,99	ryczałt	13,73

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Duexon Pro, proszek do inhalacji, podzielony, 500+50 µg/dawkę	1 inhalator 60 dawek	05900411004756	199.3	79,00	85,32	90,44	103,97	93,99	ryczałt	13,18
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Fluticomb, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę odmierzoną	1 inhalator 120 dawek	05909991403966	199.3	79,49	85,85	91,00	104,53	93,99	ryczałt	13,74
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salflumix Easyhaler, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę odmierzoną	1 inh.po 60 daw.	05909991383657	199.3	81,50	88,02	93,30	106,83	93,99	ryczałt	16,04
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	05909991034931	199.3	86,00	92,88	98,45	111,98	93,99	ryczałt	21,19
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 120 daw.	05909990907113	199.3	99,00	106,92	113,34	126,87	93,99	ryczałt	36,08
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	05909990832620	199.3	80,50	86,94	92,16	105,69	93,99	ryczałt	14,90
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Symflusal, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 blister 60 dawek + inhalator Elpenhaler	05909991079055	199.3	79,50	85,86	91,01	104,54	93,99	ryczałt	13,75
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Veriflo, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. 120 dawek	05909991477592	199.3	75,50	81,54	86,43	99,96	93,99	ryczałt	9,17
Indakaterol + Mometazonu furoinian	Atecura Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. tw., 125+260 mg	30 szt.	07613421045548	199.3	93,00	100,44	106,47	120,00	93,99	30%	54,21
Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras + Glycopyrronium	Trimbaw, aerozol inh., roztwór, 87+5+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. a 180 daw.	08025153008156	199.4	250,75	270,81	287,06	307,90	307,90	30%	92,37
Fluticasoni furoas + Umeclidinium + Vilanterolum	Trelegy Elipta, proszek do inhalacji, podzielony, 92+55+22 µg/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 30 dawek	05909991350635	199.4	190,00	205,20	217,51	235,72	205,27	30%	92,03
Formoteroli fumaras + Glycopyrronium + Budesonidum	Triexo Aerosphere, aerozol inh., zawiesina, 5+7,2+160 µg	1 poj. a 120 daw.	05000456071505	199.4	210,75	227,61	241,27	259,48	205,27	30%	115,79
Indakaterol + Glikopironium bromek + Mometazonu furoinian	Enerzair Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. tw., 114+46+136 mg	30 szt. (30 x 1)	07613421044596	199.4	155,29	167,71	177,78	195,99	195,99	30%	58,80

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. (zestaw startowy)	05909990337354	200.1	38,90	42,01	44,53	51,96	30,50	ryczałt	24,66
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. (zestaw startowy)	05909990337323	200.1	58,55	63,23	67,02	77,81	61,00	ryczałt	22,14
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 inh.po 100 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	05909990337286	200.1	48,00	51,84	54,95	65,74	61,00	ryczałt	10,07
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg/dawkę inh.	120 szt.	05909991223793	200.1	36,43	39,34	41,71	49,95	36,60	ryczałt	16,55
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	05909991204082	200.1	18,22	19,68	20,85	26,28	18,30	ryczałt	11,18
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg/dawkę inh.	120 szt.	05909991223809	200.1	71,12	76,81	81,42	93,30	73,20	ryczałt	26,50
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	05909991203986	200.1	36,43	39,34	41,71	49,95	36,60	ryczałt	16,55
Budesonidum	Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	05909990335169	200.1	48,00	51,84	54,95	65,74	61,00	ryczałt	10,07
Budesonidum	Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	05909990335176	200.1	48,00	51,84	54,95	65,74	61,00	ryczałt	10,07
Budesonidum	Miflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg	60 szt.	05909990926213	200.1	16,58	17,91	18,98	24,41	18,30	ryczałt	9,31
Budesonidum	Miflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg	60 szt.	05909990926312	200.1	29,90	32,29	34,23	42,47	36,60	ryczałt	9,07

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 daw.	05909990677313	200.1	29,50	31,86	33,77	41,20	30,50	ryczałt	13,90
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 100 daw.	05909990677412	200.1	29,50	31,86	33,77	41,20	30,50	ryczałt	13,90
Ciclesonidum	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poj. 120 daw.	05909990212064	200.1	114,00	123,12	130,51	146,39	146,39	ryczałt	12,80
Ciclesonidum	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	1 poj. 120 daw.	05909990212057	200.1	72,75	78,57	83,29	95,17	73,20	ryczałt	28,37
Fluticasoni propionas	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	120 daw.	05909990851423	200.1	49,50	53,46	56,67	64,10	30,50	ryczałt	36,80
Fluticasoni propionas	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	60 daw.	05909990851416	200.1	25,00	27,00	28,62	33,37	15,25	ryczałt	21,32
Fluticasoni propionas	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	120 daw.	05909990851522	200.1	78,96	85,28	90,40	101,19	61,00	ryczałt	45,52
Fluticasoni propionas	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	60 daw.	05909990851515	200.1	49,00	52,92	56,10	63,53	30,50	ryczałt	36,23
Fluticasoni propionas	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg/dawkę inhalacyjną	120 daw.	05909990851317	200.1	22,32	24,11	25,55	29,62	12,20	ryczałt	20,62
Fluticasoni propionas	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	05909990484621	200.1	22,77	24,59	26,07	30,14	12,20	ryczałt	21,14
Fluticasoni propionas	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	05909990484720	200.1	46,06	49,74	52,73	60,16	30,50	ryczałt	32,86
Fluticasoni propionas	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	05909990484522	200.1	15,28	16,50	17,50	19,75	6,10	ryczałt	16,85
Fluticasoni propionas	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	05909990484829	200.1	82,50	89,10	94,45	105,24	61,00	ryczałt	49,57
Fluticasoni propionas	Flurhinal, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg/dawkę inh.	120 daw.	05909991401771	200.1	24,00	25,92	27,48	34,91	30,50	ryczałt	7,61
Fluticasoni propionas	Flurhinal, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg/dawkę inh.	120 daw.	05909991401788	200.1	48,00	51,84	54,95	65,74	61,00	ryczałt	10,07
Fluticasoni propionas	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg	120 szt.	05909990938001	200.1	56,55	61,07	64,74	75,53	61,00	ryczałt	19,86
Fluticasoni propionas	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg/dawkę inhalacyjną	60 szt.	05909990785858	200.1	30,79	33,25	35,25	42,68	30,50	ryczałt	15,38
Fluticasoni propionas	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg	120 szt.	05909990938025	200.1	113,10	122,15	129,48	144,27	121,99	ryczałt	32,95

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Fluticasoni propionas	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg/dawkę inhalacyjną	60 szt.	05909990785889	200.1	56,85	61,40	65,08	75,87	61,00	ryczałt	20,20
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991283629	200.2	48,39	52,26	55,39	66,26	66,11	ryczałt	3,35
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/2 ml	20 szt.	05909991107925	200.2	48,25	52,11	55,24	66,11	66,11	ryczałt	3,20
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909990445615	200.2	48,35	52,22	55,35	66,22	66,11	ryczałt	3,31
Budesonidum	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991306144	200.3	41,90	45,25	47,96	58,11	58,11	ryczałt	3,20
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991283650	200.3	42,50	45,90	48,65	58,80	58,11	ryczałt	3,89
Budesonidum	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 poj. 2 ml	05906414002522	200.3	42,00	45,36	48,08	58,23	58,11	ryczałt	3,32
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	05909991005696	200.3	41,90	45,25	47,96	58,11	58,11	ryczałt	3,20
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909990445714	200.3	41,90	45,25	47,96	58,11	58,11	ryczałt	3,20
Budesonidum	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991306151	200.4	60,69	65,55	69,48	81,77	81,67	ryczałt	3,30
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991283698	200.4	60,60	65,45	69,38	81,67	81,67	ryczałt	3,20
Budesonidum	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 poj. 2 ml	05906414002539	200.4	61,00	65,88	69,83	82,12	81,67	ryczałt	3,65
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	05909991005733	200.4	60,60	65,45	69,38	81,67	81,67	ryczałt	3,20
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909991233099	200.4	59,95	64,75	68,63	80,92	80,92	ryczałt	3,20
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909991269784	200.4	59,95	64,75	68,63	80,92	80,92	ryczałt	3,20
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909990445813	200.4	60,55	65,39	69,31	81,60	81,60	ryczałt	3,20
Fenoterol i hydrobromidum + Ipratropii bromidum	Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	20 ml	05909990101917	201.1	23,90	25,81	27,36	30,33	10,02	ryczałt	23,51

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Fenoterol i hydrobromidum + Ipratropii bromidum	Berodual N, aerozol inhalacyjny, roztwór, 50+21 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 dawek	05909990917815	201.1	25,15	27,16	28,79	33,88	20,04	30%	19,85
Ipratropii bromidum	Atrodil, aerozol inhalacyjny, roztwór, 20 µg	1 poj.po 10 ml (200 daw.)	05909991185879	201.1	13,06	14,10	14,95	20,04	20,04	ryczałt	3,56
Ipratropii bromidum	Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml	1 but.po 20 ml	05909990322114	201.1	10,69	11,55	12,24	15,21	10,02	ryczałt	8,39
Ipratropii bromidum	Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 10 ml (200 daw.)	05909990999019	201.1	13,07	14,12	14,96	20,05	20,04	ryczałt	3,57
Ipratropii bromidum	Ipravent Inhaler, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 daw.	05909991306236	201.1	12,90	13,93	14,76	19,85	19,85	ryczałt	3,56
Theophylline	Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 szt.	05909990803910	203.0	5,78	6,24	6,78	9,28	8,37	ryczałt	4,11
Theophyllinum	Euphyll in long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 szt.	09120099670104	203.0	5,65	6,10	6,64	8,71	6,70	ryczałt	5,21
Theophyllinum	Euphyll in long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 szt.	09120099670111	203.0	7,40	7,99	8,53	11,47	10,04	ryczałt	4,63
Theophyllinum	Theospirex retard 300 mg, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt.	05909990261215	203.0	10,75	11,61	12,31	16,74	16,74	ryczałt	4,00
Montelukastum	Asmenol, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990670758	204.0	15,30	16,52	17,52	23,25	23,25	30%	6,98
Montelukastum	Astmodil, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990881734	204.0	18,59	20,08	21,29	27,02	23,25	30%	10,75
Montelukastum	Astmodil, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991422462	204.0	18,59	20,08	21,29	27,02	23,25	30%	10,75
Montelukastum	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	05909990881758	204.0	10,15	10,96	11,62	14,42	9,30	30%	7,91
Montelukastum	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	05909990881772	204.0	12,45	13,45	14,26	17,68	11,63	30%	9,54
Montelukastum	Milukante, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990668137	204.0	20,86	22,53	23,88	29,61	23,25	30%	13,34
Montelukastum	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	05909990668144	204.0	11,06	11,94	12,66	15,46	9,30	30%	8,95
Montelukastum	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	05909990668120	204.0	13,85	14,96	15,85	19,27	11,63	30%	11,13
Montelukastum	Monkasta, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990671243	204.0	17,72	19,14	20,28	26,01	23,25	30%	9,74
Montelukastum	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	05909990662685	204.0	9,50	10,26	10,88	13,68	9,30	30%	7,17
Montelukastum	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	05909990662647	204.0	12,10	13,07	13,86	17,28	11,63	30%	9,14

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odplatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Montelukastum	Montelukast Bluefish, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990871858	204.0	15,15	16,36	17,34	23,07	23,07	30%	6,92
Montelukastum	Montelukast Medreg, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991329235	204.0	14,60	15,77	16,72	22,45	22,45	30%	6,74
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990780266	204.0	15,30	16,52	17,52	23,25	23,25	30%	6,98
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991472023	204.0	14,50	15,66	16,60	22,64	22,64	30%	6,79
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991457013	204.0	14,55	15,71	16,65	22,69	22,69	30%	6,81
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05909991472030	204.0	29,00	31,32	33,20	42,18	42,18	30%	12,65
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05907626703481	204.0	35,70	38,56	40,87	49,85	49,82	30%	14,98
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	05909990803743	204.0	9,50	10,26	10,88	13,68	9,30	30%	7,17
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	05909990803767	204.0	9,09	9,82	10,41	13,83	11,63	30%	5,69
Montelukastum	Orilukast, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990893294	204.0	17,40	18,79	19,92	25,65	23,25	30%	9,38
Montelukastum	Orilukast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	05909990893188	204.0	6,60	7,13	7,67	10,47	9,30	30%	3,96
Montelukastum	Orilukast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	05909990893263	204.0	8,04	8,68	9,22	12,64	11,63	30%	4,50
Montelukastum	Promonta 10 mg, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990671090	204.0	18,00	19,44	20,61	26,34	23,25	30%	10,07
Montelukastum	Promonta 4 mg, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	05909990671052	204.0	9,50	10,26	10,88	13,68	9,30	30%	7,17
Montelukastum	Promonta 5 mg, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	05909990671076	204.0	11,99	12,95	13,73	17,15	11,63	30%	9,01
Montelukastum	Romilast, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991007300	204.0	15,45	16,69	17,69	23,42	23,25	30%	7,15
Montelukastum	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	05909991007263	204.0	6,45	6,97	7,51	10,31	9,30	30%	3,80
Montelukastum	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	05909991007270	204.0	8,02	8,66	9,20	12,62	11,63	30%	4,48
Cetirizine dihydrochloride	Amertil, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909990410729	207.1	6,00	6,48	7,02	9,76	8,97	30%	3,48
Cetirizine dihydrochloride	Amertil, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990410736	207.1	9,28	10,02	10,63	14,54	13,46	30%	5,12
Cetirizini dihydrochloridum	Alermed, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990910793	207.1	10,00	10,80	11,45	15,36	13,46	30%	5,94
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990569441	207.1	9,99	10,79	11,44	15,35	13,46	30%	5,93

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odplatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Cetirizini dihydrochloridum	Amertil, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05907695215250	207.1	17,95	19,39	20,55	26,97	26,91	30%	8,13
Cetirizini dihydrochloridum	Letizen, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909990869725	207.1	6,57	7,10	7,64	10,38	8,97	30%	4,10
Cetirizinum	Zyrtec, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990184637	207.1	11,10	11,99	12,71	16,62	13,46	30%	7,20
Desloratadinum	Dasselta, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991032838	207.1	10,30	11,12	11,79	15,70	13,46	30%	6,28
Desloratadinum	Dasselta, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991032852	207.1	30,89	33,36	35,36	43,32	40,37	30%	15,06
Desloratadinum	Delortan, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990969654	207.1	8,93	9,64	10,23	14,14	13,46	30%	4,72
Desloratadinum	Delortan, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909990969678	207.1	25,45	27,49	29,14	37,10	37,10	30%	11,13
Desloratadinum	Deslodyna, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990964611	207.1	10,10	10,91	11,57	15,48	13,46	30%	6,06
Desloratadinum	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991359454	207.1	7,00	7,56	8,10	12,01	12,01	30%	3,60
Desloratadinum	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	08901175035427	207.1	14,38	15,53	16,46	22,88	22,88	30%	6,86
Desloratadinum	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991359478	207.1	21,55	23,27	24,67	32,63	32,63	30%	9,79
Desloratadinum	Dynid, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990979981	207.1	8,95	9,67	10,25	14,16	13,46	30%	4,74
Desloratadinum	Dynid, tabl., 5 mg	60 szt.	05902020241669	207.1	16,50	17,82	18,89	25,31	25,31	30%	7,59
Desloratadinum	Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2.5 mg	30 szt.	05909990981359	207.1	6,85	7,40	7,94	10,08	6,73	30%	5,37
Desloratadinum	Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	30 szt.	05909990981373	207.1	13,48	14,56	15,43	19,34	13,46	30%	9,92
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909991499785	207.1	17,00	18,36	19,46	25,88	25,88	30%	7,76
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909991480172	207.1	17,15	18,52	19,63	26,05	26,05	30%	7,82
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909990994533	207.1	17,90	19,33	20,49	26,91	26,91	30%	8,07
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991499792	207.1	25,50	27,54	29,19	37,15	37,15	30%	11,15
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991480189	207.1	25,70	27,76	29,42	37,38	37,38	30%	11,21
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909990994540	207.1	25,75	27,81	29,48	37,44	37,44	30%	11,23
Levocetirizine	Zyx, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05907695215014	207.1	24,50	26,46	28,05	34,18	25,12	30%	16,60
Levocetirizini dihydrochloridum	Alergimed, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	08595566452292	207.1	9,63	10,40	11,03	14,94	13,46	30%	5,52

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	20 szt.	05909990656929	207.1	9,60	10,37	10,99	13,73	8,97	30%	7,45
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990656936	207.1	13,00	14,04	14,88	18,58	12,56	30%	9,79
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990656943	207.1	14,40	15,55	16,48	20,39	13,46	30%	10,97
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991462475	207.1	28,92	31,23	33,11	41,07	40,37	30%	12,81
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991192600	207.1	33,95	36,67	38,87	46,83	40,37	30%	18,57
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 tabl.	05909991449186	207.1	28,95	31,27	33,15	41,11	40,37	30%	12,85
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990904129	207.1	13,75	14,85	15,75	19,45	12,56	30%	10,66
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05906414000726	207.1	18,57	20,06	21,25	27,38	25,12	30%	9,80
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05906414000733	207.1	27,85	30,08	31,88	39,53	37,67	30%	13,16
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990790807	207.1	9,05	9,77	10,36	14,06	12,56	30%	5,27
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05902020241133	207.1	18,10	19,55	20,73	26,86	25,12	30%	9,28
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05902020241140	207.1	27,10	29,27	31,03	38,68	37,67	30%	12,31
Levocetirizini dihydrochloridum	Nossin, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909991060589	207.1	9,08	9,81	10,39	14,09	12,56	30%	5,30
Levocetirizini dihydrochloridum	Zenaro, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990781720	207.1	10,36	11,19	11,86	15,56	12,56	30%	6,77
Levocetirizini dihydrochloridum	Zyx, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990765034	207.1	13,45	14,53	15,40	19,10	12,56	30%	10,31
Levocetirizini dihydrochloridum	Zyx, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05907695215267	207.1	27,75	29,97	31,77	39,42	37,67	30%	13,05

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990739233	207.1	11,10	11,99	12,71	16,62	13,46	30%	7,20
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990223343	207.1	22,15	23,92	25,36	31,78	26,91	30%	12,94
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990223350	207.1	35,40	38,23	40,52	48,48	40,37	30%	20,22
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990795420	207.1	11,20	12,10	12,82	16,73	13,46	30%	7,31
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990670253	207.1	22,14	23,91	25,35	31,77	26,91	30%	12,93
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990670260	207.1	33,30	35,96	38,12	46,08	40,37	30%	17,82
Loratadinum	Loratan, kaps. miękkie, 10 mg	30 szt.	05909990909049	207.1	11,50	12,42	13,17	17,08	13,46	30%	7,66
Rupatadinum	Rupaller, tabl., 10 mg	100 szt.	05909991429881	207.1	23,33	25,20	26,71	35,18	35,18	30%	10,55
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 butelka 10 ml	05909991103811	207.2	6,29	6,79	7,33	10,56	10,56	30%	3,17
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 butelka 20 ml	05909991103835	207.2	11,10	11,99	12,71	18,17	18,17	30%	5,45
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, syrop, 5 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990851119	207.2	9,24	9,98	10,57	13,80	11,39	30%	5,83
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, roztwór doustny, 1 mg/ml	1 but. po 75 ml	05909990781515	207.2	7,68	8,29	8,83	11,34	8,54	30%	5,36
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 but. 20 ml	05909991386672	207.2	10,90	11,77	12,47	17,93	17,93	30%	5,38
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 but. 20 ml	05909991457020	207.2	11,48	12,40	13,14	18,60	18,60	30%	5,58
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml	20 ml	05909990184736	207.2	11,50	12,42	13,17	18,63	18,63	30%	5,59
Desloratadinum	Delortan, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 120 ml	05909990969364	207.2	8,62	9,31	9,87	13,67	13,67	30%	4,10
Desloratadinum	Deslodyna, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	150 ml (but.)	05909990964574	207.2	12,20	13,18	13,96	18,39	17,09	30%	6,43
Desloratadinum	Dynid, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	150 ml	05909990975921	207.2	10,79	11,65	12,36	16,79	16,79	30%	5,04
Desloratadinum	Hitaxa, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 150 ml	05909990981458	207.2	14,40	15,55	16,48	20,91	17,09	30%	8,95
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990904099	207.2	16,58	17,91	18,98	24,44	22,78	30%	8,49

Acarizax* w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05902020241713	207.2	15,16	16,37	17,36	22,82	22,78	30%	6,87
Levocetirizini dihydrochloridum	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909991358105	207.2	15,36	16,59	17,58	23,04	22,78	30%	7,09
Levocetirizini dihydrochloridum	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990619627	207.2	17,94	19,38	20,54	26,00	22,78	30%	10,05
Loratadinum	Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml	120 ml	05909990739318	207.2	8,60	9,29	9,85	13,65	13,65	30%	4,10
Loratadinum	Loratan, syrop, 5 mg/5 ml	125 ml	05909990839018	207.2	11,00	11,88	12,59	16,51	14,24	30%	6,54

* część z wymienionych leków dostępna jest bezpłatnie w ramach listy D1 (dla osób do ukończenia 18. roku życia; w tym preparaty Acarizax i Novo-Helisen Depot), D2 (po ukończeniu 65. roku życia; w tym preparaty Novo-Helisen Depot) i E (kobiety w okresie ciąży albo połogu).

16.2 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 100. Arkusz oceny badania wg Jadad.

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

Opracowano na podstawie:

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

16.3 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

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

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

16.4 Arkusz oceny badania wg skali NICE

Arkusz oceny jakości badań jednoramiennych (w tym opisowych, seria przypadków) wg NICE składa się z 8 pytań, na które można odpowiedzieć tak (1 pkt) lub nie (0 pkt). Możliwe do uzyskania punkty mieszczą się w zakresie od 0 (niska jakość) do 8 (wysoka jakość, przy czym należy pamiętać o opisowym charakterze badań, które z definicji są znacznie niższej jakości w porównaniu do badań kontrolowanych, zwłaszcza randomizowanych).

Tab. 101. Ocena jakości badań jednoramiennych - skala NICE.

Pytanie	Odpowiedź	Punktacja
Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak/Nie	0/1
Czy hipoteza/cel badania zostały jasno opisane?	Tak/Nie	0/1
Czy kryteria włączenia i wyłączenia (definicja przypadku) zostały jasno przedstawione?	Tak/Nie	0/1
Czy zostały jasno zdefiniowane raportowane punkty końcowe?	Tak/Nie	0/1
Czy dane były zbierane prospektywnie?	Tak/Nie	0/1
Czy wyraźnie stwierdzono, że pacjenci byli rekrutowani kolejno?	Tak/Nie	0/1
Czy główne wnioski z badania zostały jasno opisane?	Tak/Nie	0/1
Czy wyniki badania zostały pogrupowane (m.in. według stopnia zaawansowania choroby, nieprawidłowości w wynikach badań, charakterystyki pacjentów)?	Tak/Nie	0/1

16.5 Spis badań włączonych

Tab. 102. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania skuteczności klinicznej		
1	MERIT (MT-06, NCT01454544, EudraCT 2011- 002277-38)	Publikacja główna: Demoly P, et al. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2016 Feb;137(2):444-451.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.036. Epub 2015 Aug 17. Analiza post-hoc: Demoly, P., et al. (2017). "Clinical benefits of treatment with SQ house dust mite sublingual tablet in house dust mite allergic rhinitis." <i>Allergy</i> 72(10): 1576-1578.
2	Badanie P001 (NCT01700192)	Nolte H., Bernstein D. I., Nelson H. S., Kleine Tebbe J., Sussman G. L., Seitzberg D., Rehm D., Kaur A., Li Z., Lu S., Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial, <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2016, 138(6), 1631-1638.
3	MITRA (MT-04, NCT01433523, EudraCT 2010- 018621-19)	Publikacja główna: Virchow JC, et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA.</i> 2016 Apr 26;315(16):1715-25. doi: 10.1001/jama.2016.3964. Abstrakt konferencyjny: Buchs, S., et al. (2018). "Treatment with the SQ HDM SLIT-tablet improves quality of life in patients with allergic asthma." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 73: 675. Abstrakt konferencyjny (analiza post-hoc): Eriksson, G., et al. (2018). "A post-hoc analysis of a novel endpoint for asthma exacerbations in a SQ HDM SLIT-tablet phase III allergic asthma trial." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 73: 70-71. Skrócony opis badania: Goldsobel, A. (2017). "Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial." <i>Pediatrics</i> 140(3): S210.
Badania efektywności praktyczne j		
1	Demoly 2022 (Francja)	Demoly, P., et al. (2022). "The SQ HDM SLIT-Tablet is safe and well tolerated in patients with House Dust Mite allergic rhinitis with or without asthma: A "real-life" French study." <i>Clin Transl Allergy</i> 12(3): e12129.
2	Reiber 2021 (Niemcy)	Reiber, R., et al. (2021). "Safety and tolerability of the standardized quality house dust mite sublingual immunotherapy tablet in real life: A noninterventional, open-label study." <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> 9(8): 3221-3223.e3225.
Opracowania wtórne , raporty HTA		
-	-	-

Brak jest włączonych badań dla Novo-Helisen Depot.

16.6 Spis badań wykluczonych

Tab. 103. Spis badań wykluczonych z przeglądu - Acarizax.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - skuteczność kliniczna		
1	Hoof I, Bønnelykke K, Stranzl T, Brand S, Li X, Shamji MH, Meyers DA, Bateman ED, Bleecker E, Andersen PS. Genetic and T2 biomarkers linked to the efficacy of HDM sublingual immunotherapy in asthma. <i>Thorax</i> . 2023 Dec 30;thorax-2023-220707.	Publikacja do badania MITRA - brak ocenianych punktów końcowych
2	Hoof, I., et al. (2021). "Impact of asthma-associated genetic polymorphisms on the efficacy of house dust mite sublingual allergy immunotherapy in adults with allergic asthma." <i>European respiratory journal</i> 58(SUPPL 65).	Abstrakt (do włączonego badania MITRA), wyniki w subpopulacjach
3	Cardona, V., et al. (2017). "Asthma symptoms, medication use, and lung function before and after an asthma exacerbation." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 72: 8-9.	Abstrakt (do włączonego badania MITRA), brak wyników vs komparator
4	Bernstein, D. I., et al. (2019). "Efficacy of House Dust Mite Sublingual Immunotherapy-Tablet in Tree and/or Grass Poly-Sensitized Subjects." <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 143(2): AB199.	Abstrakt (do włączonego badania MERIT), wyniki w subpopulacjach
5	Bozek, A., et al. (2022). "Allergen immunotherapy against house dust mites in patients with local allergic rhinitis and asthma." <i>J Asthma</i> 59(9): 1850-1858.	Zbyt mała liczebność populacji
6	Woehlk, C., et al. (2023). "Allergen Immunotherapy Enhances Airway Epithelial Antiviral Immunity in Patients with Allergic Asthma (VITAL Study): a Double-Blind Randomized Controlled Trial." <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> 207(9): 1161-1170.	Zbyt mała liczebność populacji
7	Tanaka, A., et al. (2020). "Efficacy and Safety of HDM SLIT Tablet in Japanese Adults with Allergic Asthma." <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> 8(2): 710-720.e714.	Populacja azjatycka
8	Okamiya, K., et al. (2019). "Safety profile of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese adult patients with house dust mite-induced allergic asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase I study." <i>J Asthma</i> 56(12): 1347-1355.	Populacja azjatycka
9	Okubo, K., et al. (2017). "Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis." <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 139(6): 1840-1848.e1810.	Populacja azjatycka
10	Zheng, P., et al. (2022). "Efficacy of mite allergen immunotherapy in allergic rhinitis and the immune synergistic effect on cross-allergens." <i>Immunotherapy</i> 14(3): 217-233.	Pseudorandomizowane, populacja azjatycka, brak dostępu do pełnego tekstu
11	Bozek, A., et al. (2021). "Allergen immunotherapy against house dust mites in patients with local allergic rhinitis and asthma." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 76(SUPPL 110): 600.	Abstrakt konferencyjny

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
12	Garcia-Nunez, I., et al. (2021). "House dust mites immunotherapy in tablets: Adherence in our patients." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 76(SUPPL 110): 38-39.	Abstrakt konferencyjny
13	Kiatiwat, P., et al. (2021). "House dust mite sublingual immunotherapy in patients with receiving subcutaneous immunotherapy maintenance phase: A randomized controlled trial." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 76(SUPPL 110): 425.	Abstrakt konferencyjny
14	Pedregal-Mallo, D., et al. (2020). "Impact of immunotherapy on quality of life in patients with house dust mite allergic rhinitis." <i>Allergy</i> 75(7): 1783-1785.	Nie dotyczy Acarizaxu (ani Novo-Helisen Depot)
15	Song, X. and J. Zhang (2020). "Effect of sublingual immunotherapy on inflammatory factors and autophagy in patients with allergic rhinitis." <i>Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi [Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery]</i> 34(3): 230-234.	Niewłaściwy język publikacji (chiński)
16	Xian, M., et al. (2020). "Changes in CD4+CD25+FoxP3+ Regulatory T Cells and Serum Cytokines in Sublingual and Subcutaneous Immunotherapy in Allergic Rhinitis with or without Asthma." <i>Int Arch Allergy Immunol</i> 181(1): 71-80.	Nie dotyczy Acarizaxu (ani Novo-Helisen Depot)
17	Hoshino, M., et al. (2019). "Effect of house dust mite sublingual immunotherapy on airway inflammation and remodeling in allergic asthma with rhinitis." <i>European respiratory journal</i> 54.	Abstrakt
18	Hoshino, M., et al. (2019). "Effect of Sublingual Immunotherapy on Airway Inflammation and Airway Wall Thickness in Allergic Asthma." <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> 7(8): 2804-2811.	Niewłaściwa dawka (10 000 JAU = 6 SQ)
19	Nelson, H., et al. (2019). "SUPER- AND NON/LOW-RESPONDERS AMONG SUBJECTS WITH ALLERGIC RHINOCONJUNCTIVITIS RECEIVING HOUSE DUST MITE SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY TABLET." <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 123(5): S58.	Abstrakt
20	Sun, Z. H., et al. (2019). "The efficacy of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and the predictive role of cytokines in its therapeutic effect." <i>Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi [Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery]</i> 33(4): 332-336.	Niewłaściwy język publikacji (chiński)
21	Zhu, R., et al. (2019). "Safety results of the first SQ HDM SLIT-tablet trial in Chinese subjects with house dust mite allergic rhinitis." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 74: 195.	Abstrakt
22	Horn, A. (2018). "Nasal provocation testing for detection of house dust mite sensitisation with solutions prepared by dissolving the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 73: 399.	Abstrakt
23	Ihara, F., et al. (2018). "Identification of specifically reduced Th2 cell subsets in allergic rhinitis patients after sublingual immunotherapy." <i>Allergy</i> 73(9): 1823-1832.	Nie dotyczy Acarizaxu

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
24	Maekawa, Y., et al. (2018). "Safety profile of the SQ house dust mite (HDM) sublingual immunotherapy-tablet in Japanese adult patients with HDM-induced allergic asthma: A randomized double-blind placebo-controlled phase I trial." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 73: 326.	Abstrakt
25	Gunawardana, N. C., et al. (2017). "Biomarkers of 12 SQ house dust mite sublingual immunotherapy (SLIT)-tablet treatment after nasal allergen challenge." <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 139(2): AB192.	Abstrakt
26	Guo, Y., et al. (2017). "A randomized, double-blind, placebo controlled trial of sublingual immunotherapy with house-dust mite extract for allergic rhinitis." <i>Am J Rhinol Allergy</i> 31(4): 42-47.	Nie dotyczy Acarizaxu
27	Nelson, H. S., et al. (2017). "Efficacy of 12 SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in monosensitized and polysensitized subjects." <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 139(2 Suppl 1): AB192.	Abstrakt
28-29	Publikacja: Hoshino, M., et al. (2021). "Serum Periostin as a Biomarker for Predicting Clinical Response to House Dust Mite Sublingual Immunotherapy in Allergic Rhinitis." <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> 9(5): 1864-1870. Abstrakt: Hoshino, M., et al. (2021). "Diagnostic utility of serum periostin for house dust mite sublingual immunotherapy response in allergic rhinitis." <i>European respiratory journal</i> 58(SUPPL 65).	Niewłaściwa dawka
30-31	Publikacja Kim, J. H., et al. (2018). "Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in elderly rhinitis patients sensitized to house dust mites." <i>Allergy, asthma & immunology research</i> 10(6): 675-685. Abstrakt Kim, J., et al. (2018). "Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in elderly rhinitis patients sensitized to house dust mites." <i>Allergy</i> 73: 328.	Nie dotyczy Acarizaxu
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1-4	Badanie REACT (NCT04125888) Publikacje: Contoli, M., et al. (2023). "Real-world, long-term effectiveness of allergy immunotherapy in allergic rhinitis: Subgroup analyses of the REACT study." <i>J Allergy Clin Immunol</i> 152(2): 445-452.e444. Fritzsching, B., et al. (2022). "Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the REACT study, a retrospective cohort study." <i>Lancet Reg Health Eur</i> 13: 100275. Abstrakty: Contoli, M., et al. (2023). "Subgroup analyses of the REACT-study support the efficacy and safety profile of SQ sublingual immunotherapy (SLIT)-tablets." <i>Allergy</i> :	Heterogeniczna populacja (typ uczulenia - tylko część HDM), brak wydzielonych wyników dla SCIT/SLIT w HDM, MIX terapii - różne SCIT/SLIT (i różne dawki)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	<p>European Journal of Allergy and Clinical Immunology 78: 27-28.</p> <p>Porsbjerg, C., et al. (2022). "Allergy immunotherapy is associated with a reduced risk of asthma severity progression and lower airway infections. Results from the REACT-study." European respiratory journal 60.</p>	
5	<p>Sidenius, K., et al. (2021). "A Real-Life One-Year Non-Interventional Study Assessing Safety, Tolerability, and Treatment Outcome of the SQ HDM SLIT-Tablet (Acarizax®) in House Dust Mite Allergic Rhinitis With or Without Asthma." Pulm Ther 7(1): 221-236.</p>	Zbyt mała liczebność populacji
6	<p>Novakova, P., et al. (2023). "Evaluation of the effect of allergen immunotherapy by clinical and biological markers in patients with allergic rhinitis in real life-first results from Bulgaria." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 78: 86-87.</p>	Abstrakt
7	<p>Omarjee, B., et al. (2023). "Effective treatment of Blomia Tropicalis house dust mite (HDM) allergic rhinitis with the 12 SQ HDM SLIT-tablet." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 78: 72-73.</p>	Abstrakt
8	<p>Pfaar, O., et al. (2023). "Persistence in allergen immunotherapy: A longitudinal, prescription data-based real-world analysis." Clinical and Translational Allergy 13(5).</p>	Niedoprecyzowane analizowane preparaty SLIT/SCIT
9	<p>Reiber, R., et al. (2023). "The SQ house dust mite SLIT-tablet reduces both allergic rhinitis and asthma symptoms along with medication use while improving asthma control in a real-life setting." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 78: 76.</p>	Abstrakt
10	<p>Ren, L., et al. (2023). "Long-term efficacy of HDM-SCIT in pediatric and adult patients with allergic rhinitis." Allergy, asthma and clinical immunology 19(1).</p>	Niewłaściwy SCIT (nie Novo-Helisen Depot)
11-15	<p>Badanie CARIOCA:</p> <p>Chartier, A. and L. Sharma (2022). "Evolution of house dust mite allergy control during treatment with the SQ HDM sublingual immunotherapy (SLIT)-tablet in real-life clinical practice -CARIOCA: french non-interventional study." Clinical and Experimental Allergy 52(8): 1002.</p> <p>Demoly, P., et al. (2021). "Evolution of house dust mite allergy control during treatment with the SQ HDM sublingual immunotherapy (SLIT)-tablet in real-life clinical practice-CARIOCA: French noninterventional study." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 76(SUPPL 110): 43.</p> <p>Demoly, P., et al. (2021). "Evolution of sleep disorders during treatment with SQ HDM sublingual immunotherapy (SLIT)-tablet in adult patients with house dust mite allergy-CARIOCA: French noninterventional study." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 76(SUPPL 110): 41.</p> <p>Demoly, P., et al. (2021). "Safety and tolerability of SQ HDM sublingual immunotherapy (SLIT)-tablet in real-life clinical practice in adult patients with house dust mite</p>	Abstrakty

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	<p>allergy-CARIOCA: French non interventional study." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 76(SUPPL 110): 34-35.</p> <p>Demoly, P., et al. (2019). "Patient's characteristics safety and use of allergy immunotherapy 12 SQ HDM SLIT tablet in real-life clinical practice in adult patients with house dust mite allergy in France-an interim analysis." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 74: 681.</p>	
16	<p>Maekawa, Y., et al. (2022). "Post-Marketing Survey Evaluating the Safety and Efficacy of the SQ House Dust Mite (HDM) Sublingual Immunotherapy-Tablet in Japanese Patients with HDM-Induced Allergic Rhinitis (Stratified analysis by <18 years and > 18 years, 2016-2020)." Journal of Allergy and Clinical Immunology 149(2): AB49.</p>	Abstrakt
17	<p>Aarestrup, M. F., et al. (2021). "Satisfaction of allergic patients treated with house dust mite sublingual immunotherapy." International Journal of Immunopathology and Pharmacology 35.</p>	Nie wiadomo jakich SLIT dotyczy
18	<p>Chen, H., et al. (2021). "Dropouts From Sublingual Immunotherapy and the Transition to Subcutaneous Immunotherapy in House Dust Mite-Sensitized Allergic Rhinitis Patients." Front Allergy 2: 810133.</p>	Nie dotyczy Acarizaxu
19	<p>Das, D., et al. (2021). "Outcome of Sublingual Immunotherapy in Allergic Rhinitis." Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 73(4): 467-473.</p>	Nie dotyczy Acarizaxu
20-21	<p>Badanie PRACTIS:</p> <p>Demoly, P., et al. (2021). "Analysis of treatment regimens in the PRACTIS study : An observational, prospective, longitudinal study of the patient profiles and the treatment benefits of sublingual allergen immunotherapy." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 76(SUPPL 110): 47.</p> <p>Demoly, P., et al. (2021). "The population's baseline characteristics in the PRACTIS study: An observational, prospective, longitudinal study of patient profiles and treatment benefits of sublingual allergen immunotherapy." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 76(SUPPL 110): 52.</p>	Abstrakty
22	<p>Kim, J. Y., et al. (2021). "House Dust Mite Sublingual Immunotherapy in Children Versus Adults With Allergic Rhinitis." Am J Rhinol Allergy 35(1): 9-16.</p>	Nie dotyczy Acarizaxu
23	<p>Kim, J. Y., et al. (2021). "Early Response of Specific IgE can Predict Satisfaction with Sublingual Immunotherapy." Laryngoscope 131(3): 467-472.</p>	Nie dotyczy Acarizaxu
24	<p>Maekawa, Y., et al. (2021). "Post-marketing survey evaluating the safety and efficacy of the SQ house dust mite (HDM) sublingual immunotherapy tablet in Japanese patients with HDM-induced allergic rhinitis (2016-2020 analysis)." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 76(SUPPL 110): 24.</p>	Abstrakt
25	<p>Novakova, P., et al. (2021). "Long-term satisfaction with house dust mite allergen immunotherapy in patients with</p>	Abstrakt

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	allergic rhinitis." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 76(SUPPL 110): 34.	
26	Sarkunaite, R. and J. Staikuniene (2021). "Patients' and physicians' perspectives on safety and efficacy of allergen specific immunotherapy for allergic rhinitis." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 76(SUPPL 110): 50.	Abstrakt
27	Vogelberg, C., et al. (2021). "House dust mite immunotherapy in Germany: real-world adherence to a subcutaneous allergoid and a sublingual tablet." <i>Allergo Journal International</i> 30(5): 183-191.	Niewłaściwe PK
28	Xie, S., et al. (2021). "Circulating MIF Associated With Disease Severity and Clinical Response of Sublingual Immunotherapy in House Dust Mite-Induced Allergic Rhinitis." <i>Frontiers in Pharmacology</i> 12.	Nie dotyczy Acarizaxu
29	Zhu, K., et al. (2021). "Serum Soluble ST2 Correlated with Symptom Severity and Clinical Response of Sublingual Immunotherapy for House Dust Mite-Induced Allergic Rhinitis Patients." <i>Mediators Inflamm</i> 2021: 5576596.	Nie dotyczy Acarizaxu
30	Bozek, A., et al. (2020). "Long-term effects of allergen sublingual immunotherapy." <i>Postepy Dermatol Alergol</i> 37(6): 943-947.	Nie dotyczy Acarizaxu
31	Starsi Chen, H., et al. (2020). "Efficacy and adherence of sublingual immunotherapy in patients aged 60 to 75 years old with house dust mite-induced allergic rhinitis." <i>Am J Otolaryngol</i> 41(4): 102538.	Nie dotyczy Acarizaxu
32	Han, D. H., et al. (2020). "Early Responses of specific IgE Can Predict the Outcome of House Dust Mite Sublingual Immunotherapy." <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 145(2): AB63.	Abstrakt
33	Huang, Q., et al. (2020). "Effect of sublingual immunotherapy with <i>Dermatophagoides Farinae</i> on the expression of specific IgG4 in patients with allergic rhinitis in Hainan area." <i>Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi [Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery]</i> 34(2): 135-139.	Niewłaściwy język publikacji (chiński)
34	Jin, M., et al. (2020). "The effect of the standard length of the first prescription on the adherence to sublingual immunotherapy for patients with allergic rhinitis." <i>Int Forum Allergy Rhinol</i> 10(6): 768-772.	Nie dotyczy Acarizaxu
35	Kim, D. Y. (2020). "Comparison of immunologic modification after 2 years of sublingual immunotherapy with house dust mite extract between mono- and polysensitized patients." <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 145(2): AB61.	Abstrakt
36	Maekawa, Y., et al. (2020). "Post-marketing survey evaluating the safety and efficacy of the SQ house dust mite (HDM) sublingual immunotherapy tablet in Japanese patients with HDM-induced allergic rhinitis (2016-19 Analysis)." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 75(SUPPL 109): 4.	Abstrakt

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
37	Mesquita, M. A., et al. (2020). "Allergen immunotherapy compliance: Risk factors for early interruption." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 75(SUPPL 109): 13.	Abstrakt
38	Novakova, S. (2020). "Determinants and Factors of Satisfaction with Sublingual Immunotherapy in Patients with Allergic Rhinitis." <i>Folia Med (Plovdiv)</i> 62(2): 385-390.	Nie dotyczy Acarizaxu
39	Okamoto, Y., et al. (2020). "Safety of Dual Sublingual Immunotherapy with Japanese Cedar Pollen and SQ House Dust Mite Tablets in Children, Adolescents and Adults." <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 145(2): AB61.	Abstrakt
40	Tsaryk, V., et al. (2020). "Molecular sensitization predictors of allergen-specific immunotherapy efficacy in patients with perennial allergic rhinitis with sensitization to house dust mites." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 75(SUPPL 109): 52.	Abstrakt
41	Xie, S., et al. (2020). "Activated leukocyte cell adhesion molecule as a biomarker for disease severity and efficacy of sublingual immunotherapy in allergic rhinitis." <i>Int Immunopharmacol</i> 88: 106975.	Nie dotyczy Acarizaxu
42	Chan, A. W., et al. (2019). "The effectiveness of sublingual immunotherapy for house dust mite-induced allergic rhinitis and its co-morbid conditions." <i>Immunotherapy</i> 11(16): 1387-1397.	Nie dotyczy Acarizaxu
43	Huang, Y., et al. (2019). "Association between component-resolved diagnosis of house dust mite and efficacy of allergen immunotherapy in allergic rhinitis patients." <i>Clinical and Translational Allergy</i> 9(1).	Nie dotyczy Acarizaxu (ani Novo-Helisen Depot)
44	Irani, C., et al. (2019). "Long-term effect of aeroallergens sublingual immunotherapy in allergic rhinitis and asthma patients." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 74: 675.	Abstrakt
45	Kim, J. Y., et al. (2019). "Immunologic modification in mono- and poly-sensitized patients after sublingual immunotherapy." <i>Laryngoscope</i> 129(5): E170-e177.	Nie dotyczy Acarizaxu
46	Komarla, P. N., et al. (2019). "Allergic bronchial asthma treated with house dust mite (HDM) sublingual immunotherapy tablet (SLIT): Clinical profile of patients from bengaluru allergy center, India." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 74: 679.	Abstrakt
47	Maekawa, Y., et al. (2019). "Post-marketing survey on the safety and efficacy of the sq house dust mite (HDM) sublingual immunotherapy-tablet in Japanese patients with hdm-induced allergic rhinitis (interim analysis 2016-2018)." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 74: 684.	Abstrakt
48	Novakova, P. I., et al. (2019). "Long-term clinical effectiveness of sublingual immunotherapy in allergic rhinitis." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 74: 676.	Abstrakt
49	Zhao, Y., et al. (2019). "HLA-II genes are associated with outcomes of specific immunotherapy for allergic rhinitis."	Nie dotyczy Acarizaxu

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	International Forum of Allergy and Rhinology 9(11): 1311-1317.	
50	Besh, O., et al. (2018). "ASIT as the component of bronchial asthma's therapy can improve the adherence to the treatment." <i>Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland)</i> 71(4): 849-854.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji (najprawdopodobniej mix terapii)
51	Daboussi, S., et al. (2018). "Sublingual allergen immunotherapy in Tunisia: Safety and efficacy profile." <i>Revue Francaise d'Allergologie</i> 58(4): 299-303.	Nie dotyczy Acarizaxu
52	Han, M., et al. (2018). "Sublingual immunotherapy for treating adult patients with allergic rhinitis induced by house dust mite among Chinese Han population: A retrospective study." <i>Medicine (Baltimore)</i> 97(30): e11705.	Nie dotyczy Acarizaxu
53	Hoseini, R. F., et al. (2018). "House dust mite sublingual-swallow immunotherapy in perennial rhinitis: a double-blind, placebo-controlled Iranian study." <i>J Biol Regul Homeost Agents</i> 32(1): 83-88.	Nie dotyczy Acarizaxu
54	Kim, D. and J. Kim (2018). "Comparison of immunologic modification after 2 years of sublingual immunotherapy with house dust mite extract between monosensitized and polysensitized patients." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 73: 326-327.	Abstrakt
55	Novakova, S. M., et al. (2018). "A Three-Year Course of House Dust Mite Sublingual Immunotherapy Appears Effective in Controlling the Symptoms of Allergic Rhinitis." <i>Am J Rhinol Allergy</i> 32(3): 147-152.	Nie dotyczy Acarizaxu
56	Wolf, H., et al. (2018). "Demographic and baseline data of a non-interventional study with the SQ house dust mite SLIT-tablet recording routine application in patients with allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 73: 324-325.	Abstrakt
57	Chen, J., et al. (2017). "Specific immunoglobulin e and immunoglobulin G4 toward major allergens of house-dust mite during allergen-specific immunotherapy." <i>American Journal of Rhinology and Allergy</i> 31(3): 156-160.	Nie dotyczy Acarizaxu
58	Christoff, G. C. (2017). "Real life study on the therapeutic criteria and adverse events in the course of sublingual allergen immunotherapy in 150 patients with allergic rhinitis and asthma." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 72: 759.	Abstrakt
59	Kecelj, M., et al. (2017). "Effectiveness of SLIT for birch and house dust mite in patients with allergic rhinitis." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 72: 509.	Abstrakt
60	Li, Y. and J. Li (2017). "Clinical research on the sublingual immunotherapy in mite-sensitized patients with allergic rhinitis." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 72: 760.	Abstrakt

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
61	Lin, X., et al. (2017). "The efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children and adult patients with allergic rhinitis." <i>Allergol Immunopathol (Madr)</i> 45(5): 457-462.	Nie dotyczy Acarizaxu
62	Novakova, S. M., et al. (2017). "Quality of life improvement after a three-year course of sublingual immunotherapy in patients with house dust mite and grass pollen induced allergic rhinitis: results from real-life." <i>Health Qual Life Outcomes</i> 15(1): 189.	Nie dotyczy Acarizaxu
63	Wang, T., et al. (2017). "Nonadherence to sublingual immunotherapy in allergic rhinitis: a real-life analysis." <i>International Forum of Allergy and Rhinology</i> 7(4): 389-392.	Nie dotyczy Acarizaxu
64	Yang J, Zheng J, Zhou Y, Qiu Q, Zhan J, Wei X. Short-term and long-term efficacy of sublingual immunotherapy in different courses for house dust mite-induced allergic rhinitis. <i>Am J Otolaryngol.</i> 2023 Nov 24;45(2):104118.	Nie dotyczy Acarizaxu, populacja azjatycka
Opracowania wtórne		
1	Ji, Z. and F. Jiang (2023). "Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: A network meta-analysis." <i>Front Immunol</i> 14: 1144816.	Heterogeniczna populacja (część badań dedykowana dzieciom), włączono część badań niespełniających kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu, w tym dla niewłaściwej interwencji czy w języku chińskim
2	Marko, M. and R. Pawliczak (2023). "Pharmacotherapy and immunotherapy of allergic rhinitis induced by house dust mite, grass, and birch pollen allergens: a meta-analysis of randomized clinical trials." <i>Expert Review of Respiratory Medicine.</i>	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji (najprawdopodobniej mix terapii - pod kątem alergenów, dawek i preparatów)
3	Kulalert, P., et al. (2022). "Efficacy and safety of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis." <i>World Allergy Organization Journal</i> 15(9).	Włączono część badań niespełniających kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu
4	Sialakis, C., et al. (2022). "House Dust Mite and Grass Pollen Allergen Extracts for Seasonal Allergic Rhinitis Treatment: A Systematic Review." <i>Cureus</i> 14(7): e27289.	Brak wyników skuteczności i bezpieczeństwa
5	Wongsa, C., et al. (2022). "Efficacy and Safety of House Dust Mite Sublingual Immunotherapy Tablet in Allergic Asthma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials." <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> 10(5): 1342-1355.e1324.	Dotyczy różnych terapii (nie tylko Acarizax)
6	Zhu, W., et al. (2022). "Efficacy and Safety of Subcutaneous Immunotherapy for Local Allergic Rhinitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." <i>American Journal of Rhinology and Allergy</i> 36(2): 245-252.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji (najprawdopodobniej mix terapii)
7	Kim, J. Y., et al. (2021). "Efficacy of Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy for House Dust Mite Allergy: A Network Meta-Analysis-Based Comparison." <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> 9(12): 4450-4458.e4456.	Dotyczy różnych terapii (mix terapii)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
8	Fortescue, R., et al. (2020). "Sublingual immunotherapy for asthma." Cochrane Database Syst Rev 9(9): Cd011293.	Heterogeniczna populacja i leczenie (mix terapii SLIT - krople, tabletki, na kurz, na pyłek, brak subpopulacji dotyczącej analizowanego problemu decyzyjnego)
9	Johansen, N., et al. (2019). "Association Between Baseline Specific IgE Levels and Adverse Events with Sublingual Immunotherapy Tablets." Journal of Allergy and Clinical Immunology 143(2): AB287.	Abstrakt
10	Meteran, H. and V. Backer (2019). "SQ house dust mite sublingual immunotherapy for the treatment of adults with house dust mite-induced allergic rhinitis." Expert Rev Clin Immunol 15(11): 1127-1133.	Opracowanie wtórne niesystematyczne (brak informacji o przeglądanych bazach danych)
11	Blanco, C., et al. (2018). "Sublingual allergen immunotherapy for respiratory allergy: a systematic review." Drugs Context 7: 212552.	Opracowanie wtórne niesystematyczne (1 baza)
12	Li, Y., et al. (2018). "Sublingual Immunotherapy Tablets Relieve Symptoms in Adults with Allergic Rhinitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials." Chinese Medical Journal 131(21): 2583-2588.	Heterogeniczne dawkowanie i terapie SLIT
13	Lin, S. Y., et al. (2018). "Role of sublingual immunotherapy in the treatment of asthma: An updated systematic review." Int Forum Allergy Rhinol 8(9): 982-992.	Heterogeniczne dawkowanie i terapie SLIT, na różne alergeny
14	Liu, X., et al. (2018). "The efficacy of sublingual immunotherapy for allergic diseases in Asia." Allergology international 67(3): 309-319.	Mix terapii, populacja azjatycka
15	Telia, A. A., et al. (2018). "SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY FOR ALLERGIC ASTHMA AND RHINITIS." Georgian Med News(276): 123-130.	Mix terapii (krople i tabletki)
16	Dhami, S., et al. (2017). "Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 72(11): 1597-1631.	Heterogeniczność włączonych badań (różne SCIT i SLIT, różne alergeny, wiek chorych)
17	Nolte, H., et al. (2017). "Epinephrine Use in Clinical Trials of Sublingual Immunotherapy Tablets." Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 5(1): 84-89.e83.	Opracowanie wtórne niesystematyczne (brak informacji o przeglądaniu baz danych), mix terapii, włączono również badania wykluczone z niniejszej analizy
18	Demoly, P., et al. (2023). "Treatment with SQ HDM SLIT-tablet significantly improves quality of life and sleep." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 78: 74-75.	Abstrakt
19	Durham, S., et al. (2023). "The SQ SLIT-tablets significantly improves quality of life in adults with grass, tree, ragweed and house dust mite allergic rhinitis: Results from pooled	Abstrakt

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	analyses." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 78: 29.	
20	Nolte, H., et al. (2022). "The 12-SQ HDM SLIT-tablet shows similar safety and efficacy across geographies, ethnic and age groups." Allergy, asthma and clinical immunology 18(SUPPL 1).	Abstrakt
21	Ohashi-Doi, K., et al. (2020). "Comparable responses of immunological markers in Japanese and European subjects after SQ HDM SLIT-tablet treatment." Allergol Int 69(2): 281-283.	Laboratoryjne punkty końcowe
22	Andersen, P. S., et al. (2019). "The Class of Fast-Dissolving Tablets for Sublingual Allergen Immunotherapy Induce Comparable Serological IgE and IgG4 Responses." Journal of Allergy and Clinical Immunology 143(2): AB286.	Abstrakt
23	Bernstein, D. I., et al. (2018). "SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet subgroup efficacy and local application site reaction duration." Ann Allergy Asthma Immunol 121(1): 105-110.	Wtórne niesystematyczne
24	Bernstein, D. I., et al. (2018). "Occurrence of systemic allergic reactions and severe swellings with SQ HDM SLIT-tablet." Journal of Allergy and Clinical Immunology 141(2): AB190.	Abstrakt
25	Hammerby, E., et al. (2018). "Treatment with SQ-HDM SLIT-tablet improves quality of life in house dust mite induced allergic rhinitis." Journal of Allergy and Clinical Immunology 141(2): AB164.	Abstrakt
26	Maloney, J., et al. (2018). "SQ HOUSE DUST MITE SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY TABLET IS WELL TOLERATED IN SUBJECTS WITH ALLERGIC ASTHMA." Annals of Allergy, Asthma and Immunology 121(5): S59.	Abstrakt
27	Nolte, H., et al. (2018). "Impact of Adverse Event Solicitation on the Safety Profile of SQ House Dust Mite Sublingual Immunotherapy Tablet." Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 6(6): 2081-2086.e2081.	Włączono również niewłaściwe badanie (w komorze)
28	Nolte, H., et al. (2018). "Efficacy of the SQ HDM SLIT-tablet on house dust mite induced allergic conjunctivitis." Journal of Allergy and Clinical Immunology 141(2): AB274.	Abstrakt
29	Tilles, S., et al. (2018). "ADVERSE EVENT PROFILE OF SQ HOUSE DUST MITE SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY TABLET AFTER TREATMENT INTERRUPTION." Annals of Allergy, Asthma and Immunology 121(5): S15-S16.	Abstrakt
30	Witten, M., et al. (2018). "The house dust mite SLIT-tablet is well tolerated in subjects with house dust mite allergic asthma." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 73: 325.	Abstrakt
31	Bardelas, J. A., et al. (2017). "Consistent efficacy and safety of 12 SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet among subgroups with allergic rhinoconjunctivitis." Journal of Allergy and Clinical Immunology 139(2): AB60.	Abstrakt
32	Emminger, W., et al. (2017). "House dust mite SLIT-tablet is well tolerated in patients with house dust mite	Abstrakt

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	respiratory allergic disease." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 72: 119-120.	
33	Emminger, W., et al. (2017). "The SQ House Dust Mite SLIT-Tablet Is Well Tolerated in Patients with House Dust Mite Respiratory Allergic Disease." <i>International Archives of Allergy and Immunology</i> 174(1): 35-44.	Wtórne niesystematyczne
34	Lu, S., et al. (2017). "Impact of solicitation of adverse events on the safety profile of 12 SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet." <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 139(2): AB62.	Abstrakt
35	Tilles, S., et al. (2017). "Efficacy of the SQ HDM SLIT-tablet on nasal congestion symptoms: Results from 2 DBPC trials." <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 119(5): S90.	Abstrakt

Tab. 104. Spis badań wykluczonych z przeglądu - Novo-Helise n Depot.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Bekis Bozkurt, H., et al. (2023). "Effects of allergen extract change in children receiving house dust mite immunotherapy: Real-Life Data." <i>Pediatric Allergy and Immunology</i> 34(2).	Niewłaściwa populacja
2	Zemelka-Wiacek, M., et al. (2023). "Validated allergen exposure chamber is plausible tool for the assessment of house dust mite-triggered allergic rhinitis." <i>Allergy</i> 78(1): 168-177.	Brak oceny skuteczności, badanie prowadzono w warunkach komory środowiskowej
3	Zhang, P., et al. (2022). "A real-world retrospective study of safety, efficacy, compliance and cost of combination treatment with rush immunotherapy plus one dose of pretreatment anti-IgE in Chinese children with respiratory allergies." <i>Frontiers in Immunology</i> 13.	Populacja pediatryczna (i azjatycka)
4	Zheng, P., et al. (2022). "Efficacy of mite allergen immunotherapy in allergic rhinitis and the immune synergistic effect on cross-allergens." <i>Immunotherapy</i> 14(3): 217-233.	Populacja azjatycka, brak dostępu do pełnego tekstu
5	Çekiç, Ş., et al. (2021). "The effect of allergen immunotherapy on the development of new sensitization in children." <i>Turkish Archives of Pediatrics</i> 56(4): 374-379.	Populacja pediatryczna
6	Çekiç, Ş., et al. (2021). "The effect of allergen immunotherapy on the development of new sensitization in children." <i>Turkish Archives of Pediatrics</i> 56(4): 374-379.	Populacja pediatryczna
7	Kim, J. Y., et al. (2021). "Early Response of Specific IgE can Predict Satisfaction with Sublingual Immunotherapy." <i>Laryngoscope</i> 131(3): 467-472.	Nie Novo-Helise n Depot
8	Tökmeci, N., et al. (2021). "Standardized Quantitative Evaluation of Clinical Effectiveness and Side Effect Profile of Subcutaneous and Sublingual Allergen-Specific Immunotherapy in Children: A 5-Year Single Center Experience." <i>Asthma Allergy Immunology</i> 19(3): 156-165.	Niewłaściwa terapia (mix) i populacja pediatryczna
9	Vogelberg, C., et al. (2021). "House dust mite immunotherapy in Germany: real-world adherence to a subcutaneous allergoid and a sublingual tablet." <i>Allergo Journal International</i> 30(5): 183-191.	Niewłaściwe PK

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
10	Xiang, L., et al. (2021). "Safety of semi-depot house dust mite allergen extract in children and adolescents with allergic rhinitis and asthma." <i>Immunotherapy</i> 13(3): 227-239.	Populacja pediatryczna
11	Zheng, P., et al. (2021). "Metabolomics reveals process of allergic rhinitis patients with single-and double-species mite subcutaneous immunotherapy." <i>Metabolites</i> 11(9).	Populacja pediatryczna
12	Jutel, M., et al. (2020). "Results from a phase III trial investigating subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid in patients with HDM induced asthma and allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 75(SUPPL 109): 277.	Nie Novo-Helisen Depot
13	Ünal, D. (2020). "Effects of Perennial Allergen Immunotherapy in Allergic Rhinitis in Patients with/without Asthma: A-Randomized Controlled Real-Life Study." <i>International Archives of Allergy and Immunology</i> 181(2): 141-148.	Zbyt mała liczebność populacji
14	Hartmann, D., et al. (2019). "Prospective comparison of a nonmodified and a modified mite extract for immunotherapy in children and adolescents." <i>Immunotherapy</i> 11(12): 1015-1029.	Nie Novo-Helisen Depot
15	Lee, J., et al. (2019). "Safety and utility of rush immunotherapy with aqueous allergen extracts for the treatment of respiratory allergies." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 74: 676-677.	Abstrakt, mix uczuleń
16	Lee, J. H., et al. (2019). "Factors associated with adherence to allergen specific subcutaneous immunotherapy." <i>Yonsei Medical Journal</i> 60(6): 570-577.	Brak oceny skuteczności
17	Li, J., et al. (2019). "The efficacy and safety of two commercial house dust mite extracts for allergic rhinitis: a head-to-head study." <i>Int Forum Allergy Rhinol</i> 9(8): 876-882.	Niewłaściwa populacja (azjatycka i w przeważającej części pediatryczna)
18	Antépara, I., et al. (2018). "Safety and tolerability of phase I study with a mixture subcutaneous vaccine of native depot <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> and <i>Dermatophagoides farinae</i> (50:50)." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 73: 477.	Abstrakt, nie Novo-Helisen Depot
19	Dilek, E., et al. (2018). "Does allergen-specific immunotherapy prevent new sensitizations in childhood allergic airway diseases?" <i>Asim, Allerji, Immunoloji</i> 16(1): 34-39.	Nie Novo-Helisen Depot
20	Gawlik, R., et al. (2018). "Mitogen-activated protein kinase serum levels relate to response to allergen immunotherapy." <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 141(2): AB172.	Abstrakt, laboratoryjne PK
21	Jutel, M., et al. (2018). "Efficacy and tolerability of a house dust mite allergoid in allergic bronchial asthma: a randomized dose-ranging trial." <i>Immunotherapy</i> 10(13): 1149-1161.	Nie Novo-Helisen Depot
22	Klimek, L., et al. (2018). "SCIT with a high-dose house dust mite allergoid is well tolerated: safety data from pooled clinical trials and more than 10 years of daily practice analyzed in different subgroups." <i>Allergy Journal International</i> 27(5): 131-139.	Nie Novo-Helisen Depot
23	Lee, J. H., et al. (2018). "A retrospective study of clinical response predictors in subcutaneous allergen immunotherapy with house dust mites for allergic rhinitis." <i>Allergy, Asthma and Immunology Research</i> 10(1): 18-24.	Populacja azjatycka

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
24	Rajakulasingam, R. K., et al. (2018). "Practice and safety of allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis in the UK national health service: A report of "real world" clinical practice." <i>Clinical and Experimental Allergy</i> 48(1): 89-92.	Brak oceny skuteczności, niewłaściwa terapia (mix)
25	Rudert, M., et al. (2018). "Design of a pivotal phase III trial of allergen specific immunotherapy (AIT) using a high-dose house dust mite (HDM) allergoid in patients with allergic bronchial asthma." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 73: 624.	Abstrakt, brak wyników - projekt badania
26	Tat, T. S. (2018). "Adherence to subcutaneous allergen immunotherapy in southeast Turkey: A real-life study." <i>Medical Science Monitor</i> 24: 8977-8983.	Niewłaściwa terapia (mix) i brak oceny skuteczności
27	Tophof, M. A., et al. (2018). "Side effects during subcutaneous immunotherapy in children with allergic diseases." <i>Pediatric Allergy and Immunology</i> 29(3): 267-274.	Niewłaściwa terapia (mix) i populacja pediatryczna
28	Toprak-Kanık, E., et al. (2018). "Safety of subcutaneous allergen immunotherapy in children: A retrospective review and bird eye to literature." <i>Turkish Journal of Pediatrics</i> 60(6): 684-690.	Nie Novo-Helisen Depot i populacja pediatryczna
29	Vezir, E., et al. (2018). "Mean platelet volume is increased only by subcutaneous allergen immunotherapy but not in allergic diseases." <i>Asim, Allerji, Immunoloji</i> 16(3): 151-156.	Niewłaściwa terapia (mix) i laboratoryjne punkty końcowe
30	Demoly, P., et al. (2017). "The Potential Role of Allergen Immunotherapy in Stepping Down Asthma Treatment." <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice</i> 5(3): 640-648.	Artykuł poglądowy
31	Kupczyk, M., et al. (2017). "Nasal allergen challenge in clinical practice - A real life study." <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology</i> 4(3): 84-88.	Artykuł poglądowy
32	Lemberg, M. L., et al. (2017). "Sublingual versus subcutaneous immunotherapy: Patient adherence at a large German allergy center." <i>Patient Preference and Adherence</i> 11: 63-70.	Niewłaściwa terapia (mix) i brak oceny skuteczności
33	Pitsios, C., et al. (2017). "Allergen immunotherapy is safe during pollen season. Results of a 10-year, real-life prospective study." <i>Revue Francaise d'Allergologie</i> 57(4): 302-307.	Niewłaściwa terapia (mix)
34	Reig, A. R., et al. (2017). "Perceived efficacy and satisfaction of patients with subcutaneous hypoallergenic high-dose house dust mite extract." <i>European Annals of Allergy and Clinical Immunology</i> 49(3): 100-105.	Nie Novo-Helisen Depot
35	Son, J. Y., et al. (2017). "Changes in skin reactivity and associated factors in patients sensitized to house dust mites after 1 year of allergen-specific immunotherapy." <i>Asia Pacific Allergy</i> 7(2): 82-91.	Populacja azjatycka

Spis badań wykluczonych w przeglądzie przeprowadzonym przez INAR w 2017 roku jest przedstawiony w analizie klinicznej przygotowanej przez INAR dostępnej na stronie AOTMiT.

16.7 Skale zastosowane w badaniach włączonych do analizy

16.7.1 Skala oceny nasilenia objawów i zużycia leków przeciwalergicznymi

Do oceny nasilenia objawów (ang. *symptom score*) alergicznego nieżytu nosa i/lub alergicznego zapalenia spojówek oraz zużycia leków przeciwalergicznymi (ang. *medication score*) zastosowano skalę punktową, w której występowanie poszczególnych objawów lub przyjmowanie konkretnych leków przeciwalergicznymi oceniane było osobno.

Skala oceny nasilenia objawów:

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

Skala oceny zużycia leków w AR:

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

Skala oceny zużycia leków w zapaleniu spojówek:

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

W ocenie punktów końcowych uwzględniono nasilenie odpowiednich objawów i/lub zużycie konkretnych leków przeciwalergicznymi - szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 105. Skala oceny nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa i/lub alergicznego zapalenia spojówek oraz zużycia leków przeciwalergicznych w badaniach włączonych do analizy.

Objaw/Leki przeciwalergiczne	TCRS	Nasilenie objawów AR	Zużycie leków w AR	Nasilenie objawów zapalenia spojówek	Zużycie leków w zapaleniu spojówek	Nasilenie objawów zapalenia spojówek i zużycie leków łącznie	Nasilenie objawów AR i zapalenia spojówek oraz zużycie leków łącznie
Katar	0-3	0-3					0-3
Zatkany nos	0-3	0-3					0-3
Kichanie	0-3	0-3					0-3
Świąd nosa	0-3	0-3					0-3
Czerwone oczy, świąd oczu				0-3		0-3	0-3
Łzawienie oczu				0-3		0-3	0-3
Doustne leki przeciwhistaminowe	0-4		0-4		0-2	0-2	0-6
Leki przeciwhistaminowe do oczu					0-6	0-6	0-6
Sterydy donosowe	0-8		0-8				0-8
Łącznie	0-24	0-12	0-12	0-6	0-8	0-14	0-38

16.7.2 Kwestionariusz RQLQ

Kwestionariusz *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (RQLQ) składa się z następujących 7 domen:

- codzienna aktywność,
- sen,
- inne objawy,
- problem praktyczne,
- objawy ze strony nosa,
- objawy ze strony oczu,
- emocje.

W ramach każdej domeny można zaznaczyć jedną z następujących odpowiedzi:

- 0 niekłopotliwe
- 1 nieznacznie kłopotliwe
- 2 trochę kłopotliwe
- 3 średnio kłopotliwe
- 4 dość kłopotliwe
- 5 bardzo kłopotliwe
- 6 niezmiernie kłopotliwe.

Wyniki mieszczą się w zakresie 0-42 punkty, przy czym wyższy wynik oznacza niższą jakość życia. Minimalna różnica istotna klinicznie wynosi 0,5 pkt.

16.7.3 Kwestionariusz ACQ

Kwestionariusz kontroli astmy (*Asthma Control Questionnaire*, ACQ) ocenia adekwatność kontroli astmy przez ocenę objawów, ograniczenie aktywności fizycznej, stosowania dodatkowego leczenia i funkcjonowania płuc. Kwestionariusz składa się z 7-punktowej skali (większe wartości oznaczają gorszą kontrolę astmy: 0 - dobra kontrola astmy; 6 - maksymalne nasilenie astmy oraz zużycie leków doraźnych). Minimalna różnica istotna klinicznie wynosi 0,5 pkt.

KWESTIONARIUSZ KONTROLI ASTMY (ACQ)

Proszę odpowiedzieć na pytania 1-6.

Proszę zakreślić cyfrę najtrafniej opisującą, jak się Pan/i czuł/a w ciągu ostatniego tygodnia.

1. Jak często **budził/a się Pan/i** w nocy z **powodu astmy** w ciągu ostatniego tygodnia?
0 nigdy
1 bardzo rzadko
2 rzadko

- 3 kilka razy
 - 4 wiele razy
 - 5 większość nocy
 - 6 noce nieprzespane z powodu astmy
2. Jak bardzo uciążliwe były objawy astmy, gdy rano budził/a się Pan/i w ciągu ostatniego tygodnia?
- 0 bez objawów
 - 1 bardzo łagodne objawy
 - 2 łagodne objawy
 - 3 umiarkowane objawy
 - 4 dość ciężkie objawy
 - 5 ciężkie objawy
 - 6 bardzo ciężkie objawy
3. Jak bardzo była ograniczona Pana/i aktywność z powodu astmy w ciągu ostatniego tygodnia?
- 0 nieograniczona
 - 1 nieznacznie ograniczona
 - 2 trochę ograniczona
 - 3 umiarkowanie ograniczona
 - 4 znacznie ograniczona
 - 5 bardzo ograniczona
 - 6 całkowicie ograniczona
4. Jak bardzo odczuwał/a Pan/i duszność z powodu astmy podczas ostatniego tygodnia?
- 0 wcale
 - 1 bardzo nieznacznie
 - 2 nieznacznie
 - 3 umiarkowanie
 - 4 dość znacznie
 - 5 znacznie
 - 6 bardzo znacznie
5. Jak często miał/a Pan/i świszczący oddech podczas ostatniego tygodnia?
- 0 nigdy
 - 1 bardzo rzadko
 - 2 rzadko
 - 3 czasem
 - 4 często
 - 5 większość czasu
 - 6 stale

6. Ile dawek/ inhalacji leku doraźnego użył/a Pan/i zazwyczaj każdego dnia w ciągu ostatniego tygodnia?
- 0 wcale
 - 1 1-2 dawek/ inhalacji przez większość dni
 - 2 3-4 dawek/ inhalacji przez większość dni
 - 3 5-8 dawek/ inhalacji przez większość dni
 - 4 9-12 dawek/ inhalacji przez większość dni
 - 5 13-16 dawek/ inhalacji przez większość dni
 - 6 więcej niż 16 dawek/ inhalacji przez większość dni

Do wypełnienia przez personel medyczny

FEV₁ przed lekiem bronchodilatacyjnym :

FEV₁ wartości należnej:

FEV₁% wartości należnej:

- 0 >95% wartości należnej
- 1 95-90%
- 2 89-80%
- 3 79-70%
- 4 69-60%
- 5 59-50%
- 6 < 50% wartości należnej

16.7.4 Kwestionariusz AQLQ

Kwestionariusz *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) składa się z 32 pytań, na każde z nich można odpowiedzieć w skali 1-7, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Pytania w kwestionariuszu AQLQ dotyczą objawów choroby, ograniczeń w aktywności, stanu emocjonalnego i narażenia środowiskowego. Minimalna różnica istotna klinicznie wynosi 0,5 pkt.

16.8 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

W poniższych tabelach przedstawiono krytyczną ocenę badań RCT włączonych do przeglądu: MERIT, PO01 i MIRA.

Tab. 106. Krytyczna ocena badania MERIT.

MERIT					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
miedzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaslepione, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją	100 ośrodków w 12 krajach europejskich	dorośli chorzy w wieku 18-65 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa ± zapaleniem spojówek ± astmą wywołanymi roztocznymi kurzu domowego N=992 Horyzont czasowy: 12 mies.	<ul style="list-style-type: none"> 12 SQ-HDM, N=318 6 SQ-HDM, N=336 PLA, N=338 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> TCRS (ang. <i>Total Combined Rhinitis Score</i>) - łączna ocena objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużycia leków antyalergicznymi. <p>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (ang. <i>AR symptom score</i>), zużycie leków przeciwalergicznymi (ang. <i>AR medication score</i>), jakość życia zależna od zdrowia oceniana zgodnie z kwestionariuszem <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities (RQLQ[S])</i>, nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i spojówek oraz zużycie leków (ang. <i>combined rhinoconjunctivitis score</i>). <p>Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i spojówek (ang. <i>rhinoconjunctivitis symptom score</i>), zużycie leków przeciwalergicznymi w alergicznym nieżytem nosa i spojówek (ang. <i>rhinoconjunctivitis medication score</i>) nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznymi w alergicznym zapaleniu spojówek (ang. <i>combined conjunctivitis score</i>), nasilenie objawów w alergicznym zapaleniu spojówek (ang. <i>conjunctivitis symptom score</i>), zużycie leków przeciwalergicznymi w alergicznym zapaleniu spojówek (ang. <i>conjunctivitis medication score</i>), dni wolne od objawów alergicznych, 	AOTMIT: IIA, JADAD: 5 Cochrane: niskie ryzyko

MERIT					
				<ul style="list-style-type: none"> ogólna ocena efektów leczenia przez pacjentów w porównaniu z rokiem poprzedzającym włączenie do badania, bezpieczeństwo. 	
Kryteria włączenia					Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> Wiek 18-65 lat; umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa (± astma ± zapalenie spojówek), wywołany roztoczymi kurzu domowego, utrzymujący się od co najmniej 1 roku przed włączeniem do badania, pomimo stosowania leczenia objawowego w wywiadzie; umiarkowany do ciężkiego AR wywołany HDM, definiowany jako uzyskanie wyniku ≥ 6 punktów/dziennie w skali objawów lub ≥ 5/dziennie z występowaniem jednego ciężkiego objawu AR przez ≥ 8 dni w 15-dniowym okresie run-in; stosowanie leczenia objawowego HDM-AR przez ≥ 8 dni w 15-dniowym okresie run-in; obecność przynajmniej jednej z domen jakości życia zdefiniowanej przez ARIA w 15 dniowym okresie run in: zaburzenia snu, upośledzenie codziennej aktywności/wypoczynku, upośledzenie zdolności do nauki/pracy; dziennie zużycie steroidów wziewnych (ICS, ang. inhaled corticosteroids) na poziomie ≤ 400 μg budesonidu lub jego ekwiwalentu w przypadku pacjentów ze zdiagnozowaną astmą (stopień leczenia 1 lub 2 wg GINA); dodatni wynik testów skórnych w kierunku roztoczy <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i/lub <i>Dermatophagoides farinae</i> (średnica bąbla ≥ 3 mm); dodatni wynik testu dla swoistych IgE przeciwko <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i/lub <i>Dermatophagoides farinae</i> (klasa IgE ≥ 2, tj. $\geq 0,7$ kU/L); brak w wywiadzie istotnego klinicznie sezonowego alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek i/lub astmy wywołanych alergenem, na który pacjent podlega ciągłej ekspozycji, występującej w 8-tygodniowym okresie oceny skuteczności; brak zmniejszonego funkcjonowania płuc (FEV1 < 70% wartości należnej po zastosowaniu właściwego leczenia farmakologicznego); brak w wywiadzie niekontrolowanej astmy w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania. 					<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia.
Komentarz:					
-					

Tab. 107. Krytyczna ocena badania P001.

P001					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Intencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
miedzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	182 ośrodki w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie	chorzy w wieku ≥ 12 lat z alergicznym nieżytem nosa ± zapaleniem spojówek ± astmą, wywołanymi przez roztocze kurzu domowego, wymagającym leczenia przez ostatni rok N=1482 Horyzont czasowy: 52 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> 12 SQ-HDM, N= 741* PLA, N=741* 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> TCRS (ang. <i>Total Combined Rhinitis Score</i>) - łączna ocena objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużycia leków antyalergicznyc. <p>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (DSS, ang. daily symptom score), zużycie leków przeciwalergicznyc w alergicznym nieżycie nosa (DMS, ang. daily medication score), 	AOTMIt: IIA, JADAD: 5, Cochrane: niskie ryzyko

P001					
				<ul style="list-style-type: none"> TCS (ang. <i>Total Combined Score</i>) - łączna ocena objawów oraz zużycia leków antyalergicznymi w alergicznym nieżydzie nosa i zapaleniu spojówek, nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek ocenione w skali VAS. Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> nasilenie objawów astmy (DSS dla astmy), jakość życia zależna od zdrowia zgodnie z kwestionariuszem <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities for Subjects ≥ 12 years of age</i> (RQLQ[S]12+), parametry immunologiczne, bezpieczeństwo. 	
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat, AR \pm zapalenie spojówek trwające ≥ 1 rok, wymagające leczenia przez ostatni rok przed włączeniem do badania, nie wykluczono chorych z prawidłowo kontrolowaną astmą (FEV1 $\geq 80\%$ wartości należnej), stosujących ICS, dodatni wynik testów skórnych w kierunku roztoczy D. pteronyssinus i/lub D. farinae (średnica bąbla ≥ 5 mm), dodatni wynik testu dla swoistych przeciwciał IgE przeciwko D. pteronyssinus i/lub D. farinae (IgE $\geq 0,7$ kUA/L), uzyskanie wyniku ≥ 6 punktów dziennie w skali objawów AR lub ≥ 5 punktów dziennie z występowaniem jednego ciężkiego objawu AR przez co najmniej 5 kolejnych dni w okresie 7 dni poprzedzających randomizację (wymagany okres wash-out przed ustaleniem nasilenia objawów). 			<ul style="list-style-type: none"> niestabilna lub ciężka astma oskrzelowa, chorzy z nadwrażliwością na inne alergeny całoroczne, z ekspozycją ww. alergeny w fazie run-in oraz okresie oceny skuteczności, okresowy alergiczny nieżyt nosa z/bez zapalenia spojówek z narażeniem na alergen mogący zachodzić na okres run-in lub okres oceny skuteczności, inne schorzenia jamy nosowej mogące potencjalnie wpływać na ocenę skuteczności/bezpieczeństwa, chorzy z astmą otrzymujący wysokie dawki ICS w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania, chorzy z astmą, u których wystąpiło pogorszenie wymagające natychmiastowej pomocy, hospitalizacji lub leczenia kortykosteroidami w okresie 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania i okresu run-in, historia anafilaksji z objawami krążeńiowo-oddechowym i o nieznanym przyczynie, przy odczulaniu za pomocą AIT (alergeny wziewne). 		
Komentarz:					
* do analizy skuteczności w grupie 12 SQ-HDM i PLA włączono odpowiednio 740 i 741 chorych (1 pacjent nie otrzymał leczenia), natomiast do analizy bezpieczeństwa włączono 743 chorych i 738 chorych (uwzględniono cross-over).					

Tab. 108. Krytyczna ocena badania MITRA.

MITRA					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
miedzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją	109 ośrodków w 13 krajach europejskich	Dorośli pacjenci z astmą alergiczną niezbyt dobrze kontrolowaną za pomocą ICS lub produktów połączonych oraz alergicznym nieżytem nosa trwającymi >1 rok wywołanymi głównie przez kurz domowy. N=834 Horyzont czasowy: 1 faza - screening 5-7 tygodni, 2 faza - add-on z ICS 7-12 mies., 3 faza - redukcja ICS 6 mies.	<ul style="list-style-type: none"> 12 SQ-HDM, N=282 6 SQ-HDM, N=275 PLA, N=277 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy. <p>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas do pierwszego zaostrzenia astmy z nocnym i wybudzeniami lub pogorszeniem objawów astmy, zmiana stężenia IgG4, kontrola astmy oceniana za pomocą kwestionariusza AOCQ (<i>Asthma Control Questionnaire</i>), jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza AQLQ(S) (<i>Asthma Quality of Life Questionnaire with standardised activities</i>). <p>Eksplozacyjne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas do pierwszego zaostrzenia astmy ze zwiększonym stosowaniem SABA, czas do pierwszego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcjonowania płuc, czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy, częstość występowania zaostrzeń astmy, dni wolne od objawów, objawy astmy (ang. <i>asthma symptom score</i>), inne parametry immunologiczne, parametry farmakoeconomiczne: zużycie zasobów, częstość hospitalizacji, SF-36, WPAI:ASTHMA, bezpieczeństwo. 	AOTMIT: IIA, JADAD: 5, Cochrane: niskie ryzyko
Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat; istotna klinicznie astma alergiczna wywołana HDM, trwająca co najmniej rok przed włączeniem do badania; współwystępowanie AR przez co najmniej rok przed włączeniem do badania; stosowanie leków przeciwastmatycznych w celu kontroli objawów przez przynajmniej 6 miesięcy w roku poprzedzającym włączenie do badania; nieadekwatnie kontrolowana astma za pomocą ICS (dawka ICS w momencie randomizacji: 400-800 μg budesonidu); udokumentowana odwracalna niedrożność dróg oddechowych (spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: (1) poprawa wyników FEV₁$\geq 12\%$ i 200 ml po podaniu SABA, (2) poprawa PEF$>20\%$ po podaniu SABA, (3) dobowy zmienność PEF$>20\%$ po podaniu SABA, (4) następujące wyniki testów prowokacyjnych: spadek FEV₁$>15\%$ po 6 minutach w próbie wysiłkowej, spadek FEV₁$\geq 10\%$ w porównaniu do wartości wyjściowej po 6 minutach 				<ul style="list-style-type: none"> AA/AR wywołany przez inny alergen całoroczny (niż HDM), na którego oddziaływanie pacjent jest stale ekspozowany; okresowy AR/AA, gdy alergen sezonowy wywołujący objawy jest obecny w okresie redukcji dawki ICS; 	

MITRA	
<p>hiperwentylacji suchym powietrzem, spadek FEV1 $\geq 15\%$ w porównaniu do wartości wyjściowej lub $\geq 10\%$ wartości poprzedniej w próbie prowokacyjnej z mannitolem, spadek FEV1 $\geq 20\%$ w porównaniu do wartości wyjściowej w próbie z metacholiną;</p> <ul style="list-style-type: none">• compliance względem elektronicznego dzienniczka między 2 a 3 wizytą (randomizacja) na poziomie $\geq 80\%$;• kontrola objawów astmy na poziomie $\geq 1,0$ wg ACQ w momencie pierwszej wizyty (screening);• kontrola objawów astmy na poziomie $1,0 \leq ACQ \leq 1,5$ w momencie randomizacji;• FEV1 $> 60\%$ wartości należnej;• dodatni wynik testów skórnych w kierunku roztoczy <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub <i>Dermatophagoides farinae</i> (średnica bąbla ≥ 3 mm);• dodatni wynik testu dla swoistych IgE przeciwko <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub <i>Dermatophagoides farinae</i> (klasa ≥ 2, tj. 70 kU/L).	<ul style="list-style-type: none">• AIT alergenami HDM przez okres dłuższy niż rok w ostatnich 5 latach;• hospitalizacja trwająca dłużej niż 12 godzin z powodu zaostrzenia astmy w ciągu ostatnich 3 miesięcy poprzedzających wizytę kwalifikującą do badania.
Komentarz:	
-	

16.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 109. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z wyszczególnieniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	0	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2	Tak, nieznaczne odchylenia dot. wieku
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	1, 0, 4.2,	Brak badań dla komparatora głównego, spełniających kryteria włączenia
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	16.5	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	0	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6, 7, 8	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	11	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	5, 6, 7, 8	Brak badań dla technologii opcjonalnej - porównano z placebo
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analiza kliniczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Rys. 1. Wskaźnik chorobowości rejestrowanej (w tys.) astmy (J45, J46 wg ICD-10) w przeliczeniu na 100 tys. ludności według płci i grup wiekowych – Polska, 2019 r. (NFZ 2020).	29
Rys. 2. Standaryzowany ogólnopolską strukturą wieku i płci wskaźnik chorobowości rejestrowanej astmy (J45, J46 wg ICD-10) w przeliczeniu na 100 tys. ludności według województwa zamieszkania pacjenta – Polska, 2019 r. (NFZ 2020).	30
Rys. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla wyciągu alergenowego Acarizax + Novo-Helisen Depot® (diagram PRISMA 2020).	48
Rys. 4. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MERIT (OR).....	69
Rys. 5. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MERIT (RD).....	69
Rys. 6. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu P001 (OR).	70
Rys. 7. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu P001 (RD).....	70
Rys. 8. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MITRA (OR).....	70
Rys. 9. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MITRA (RD).....	70
Rys. 10. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT i P001. TCRS - średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżytem nosa (MD).	74
Rys. 11. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Zmiana TCRS w czasie.....	75
Rys. 12. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT i P001. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytku nosa (MD).	76
Rys. 13. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MERIT. Średnie nasilenie poszczególnych objawów alergicznego nieżytku nosa.	77
Rys. 14. Analiza skuteczności: 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT i P001. Średnie zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżytem nosa.....	78
Rys. 15. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MERIT. Zmiana jakości życia wg RQLQ w czasie.	79
Rys. 16. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MERIT. Zmiana jakości życia wg RQLQ w poszczególnych domenach.	80
Rys. 17. Analiza skuteczności: 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT i P001. Średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżytem nosa i zapaleniu spojówek.	81
Rys. 18. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu P001. Stężenie przeciwciał IgE specyficznych dla <i>D. pteronyssinus</i> i <i>D. farinae</i>	84
Rys. 19. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu P001. Stężenie przeciwciał IgG ₄ specyficznych dla <i>D. pteronyssinus</i> i <i>D. farinae</i>	84
Rys. 20. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Ogólna ocena efektów leczenia (OR)	85
Rys. 21. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Ogólna ocena efektów leczenia (RD)	86

Rys. 22. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Prawdopodobieństwo wystąpienia dnia z zaostrzeniem AR oraz dnia z łagodnymi objawami AR podczas 8 tyg. okresu oceny skuteczności.	86
Rys. 23. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Odsetek pacjentów bez zaostrzeń AR (OR).	87
Rys. 24. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Odsetek pacjentów bez zaostrzeń AR (RD).	87
Rys. 25. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło $\geq 80\%$ dni z łagodnymi objawami AR (OR).	88
Rys. 26. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło $\geq 80\%$ dni z łagodnymi objawami AR (RD).	88
Rys. 27. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI. Odsetek pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaostrzeniem astmy od rozpoczęcia okresu 3 (tj. po rozpoczęciu redukcji dawki ICS) (OR).	90
Rys. 28. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI. Odsetek pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaostrzeniem astmy od rozpoczęcia okresu 3 (tj. po rozpoczęciu redukcji dawki ICS) (RD).	90
Rys. 29. Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy w populacji FAS w okresie 3 badania (tj. po rozpoczęciu redukcji dawki ICS).	91
Rys. 30. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z umiarkowanym zaostrzeniem astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami (OR).	92
Rys. 31. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z umiarkowanym zaostrzeniem astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami (RD).	92
Rys. 32. Średnia zmiana poziomu IgG4 przeciw <i>D. pteronyssinus</i> od wartości wyjściowych.	93
Rys. 33. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI. Odsetek chorych z poprawą kontroli astmy według kwestionariusza ACQ bez zwiększania dawki ICS (OR).	94
Rys. 34. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI. Odsetek chorych z poprawą kontroli astmy według kwestionariusza ACQ bez zwiększania dawki ICS (RD).	94
Rys. 35. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI. Odsetek chorych z poprawą kontroli astmy według kwestionariusza AQLQ bez zwiększania dawki ICS (OR). ..	94
Rys. 36. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI. Odsetek chorych z poprawą kontroli astmy według kwestionariusza AQLQ bez zwiększania dawki ICS (RD).	95
Rys. 37. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z umiarkowanym zaostrzeniem astmy i zwiększonym zużyciem SABA (OR).	95
Rys. 38. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z umiarkowanym zaostrzeniem astmy i zwiększonym zużyciem SABA (RD).	96
Rys. 39. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z umiarkowanym zaostrzeniem astmy i pogorszeniem funkcjonowania płuc (OR).	96
Rys. 40. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z umiarkowanym zaostrzeniem astmy i pogorszeniem funkcjonowania płuc (RD).	97

Rys. 41. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z ciężkim zaostrzeniem astmy (OR).	97
Rys. 42. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z ciężkim zaostrzeniem astmy (RD).	98
Rys. 43. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MERIT i P001. Zdarzenia niepożądane ogółem, cz. 1 (OR).	103
Rys. 44. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MERIT i P001. Zdarzenia niepożądane ogółem, cz. 1 (RD).	104
Rys. 45. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MERIT. Zdarzenia niepożądane ogółem, cz. 2 (OR).	105
Rys. 46. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MERIT. Zdarzenia niepożądane ogółem, cz. 2 (RD).	106
Rys. 47. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MERIT. Zdarzenia niepożądane ogółem, cz. 3 (OR).	107
Rys. 48. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MERIT i P001. Zdarzenia niepożądane ogółem, cz. 3 (RD).	108
Rys. 49. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu P001. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością >10%, cz. 1 (OR).	110
Rys. 50. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu P001. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością >10%, cz. 1 (RD).	111
Rys. 51. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu P001. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością >10%, cz. 2 (OR).	112
Rys. 52. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu P001. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością >10%, cz. 2 (RD).	113
Rys. 53. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Zdarzenia niepożądane ogółem, cz. 1 (OR).	118
Rys. 54. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Zdarzenia niepożądane ogółem, cz. 1 (RD).	119
Rys. 55. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Zdarzenia niepożądane ogółem, cz. 2 (OR).	120
Rys. 56. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Zdarzenia niepożądane ogółem, cz. 2 (RD).	121
Rys. 57. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, cz. 1 (OR).	123
Rys. 58. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, cz. 1 (RD).	124
Rys. 59. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, cz. 2 (OR).	125
Rys. 60. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, cz. 2 (RD).	126
Rys. 61. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w poszczególnych punktach czasowych badania Demoly 2022.	134
Rys. 62. Ogólna ocena kontroli objawów astmy alergicznej zgodnie z wytycznymi GINA na początku badania i w czasie ostatniej wizyty w badaniu Reiber 2021.	134

Rys. 63. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT w badaniu Reiber 2021. Odsetek pacjentów z ADRs (≥ 1 ADRs z łączną częstością występowania $\geq 1\%$) w okresie 1-51 tyg. (A) oraz dane z wykresu A z uwzględnieniem ADRs występujących z częstością $\leq 2\%$ w okresie 2-50 tyg. w zależności od stopnia nasilenia.	136
Rys. 64. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Średnia miesięczna łączna ocena objawów AR (TRSS) (MD).....	139
Rys. 65. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Średnia miesięczna łączna ocena objawów astmy (TASS) (MD).....	140
Rys. 66. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Średnia miesięczna łączna ocena objawów AR i astmy (TSS) (MD).....	141
Rys. 67. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Średnie miesięczne zużycie leków (TMS) (MD).	141
Rys. 68. Średnie stężenie IgE przeciwko <i>Der p2</i> w badaniu Bozek 2022.	142
Rys. 69. Średnie stężenie IgG4 przeciwko <i>Der p1</i> (a) i <i>Der p2</i> (b) w badaniu Bozek 2022. .	143
Rys. 70. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Zmiana FEV ₁ w czasie.	144
Rys. 71. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Odsetek pacjentów z istotną poprawą FEV ₁ (OR).....	144
Rys. 72. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Odsetek pacjentów z istotną poprawą FEV ₁ (RD).	144
Rys. 73. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Średnie zużycie budezonidu (MD).	145
Rys. 74. Zmiana stężenia czynnika blokującego IgE w czasie w badaniu VITAL (populacja ITT).	148
Rys. 75. Zmiana stężenia IgG4 w czasie w badaniu VITAL (populacja ITT).....	148
Rys. 76. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana FEV ₁ w badaniu VITAL.	149
Rys. 77. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana kontroli astmy według ACQ w badaniu VITAL.....	149
Rys. 78. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana jakości życia wg kwestionariusza RQLQ w badaniu VITAL.	150
Rys. 79. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana jakości życia wg kwestionariusza AQLQ w badaniu VITAL.	150
Rys. 80. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zużycie ICS w badaniu VITAL.....	151
Rys. 81. Prawdopodobieństwo wystąpienia remisji AR w zależności od czasu stosowania SCIT w badaniu Lee 2018.	154
Rys. 82. Stężenie IgE całkowitego w czasie w badaniu Lee 2018.	155
Rys. 83. Zmiana nasilenia objawów i zużycia leków w AR w badaniu Li 2019.	156

Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie wyników 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) vs PLA u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.	11
Tab. 2. Podsumowanie wyników 12 SQ-HDM SLIT vs PLA u pacjentów z astmą i alergicznym nieżytem nosa.	14
Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	22
Tab. 4. Epidemiologia astmy w Polsce w 2019 r. (GBD 2019/MPZ GBD).	28
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 04.03.2024 r.	37
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Novo-Helisen Depot® w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 04.03.2024 r.	38
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 04.03.2024 r.	39
Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Novo-Helisen Depot® w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 04.03.2024 r.	40
Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 04.03.2024 r.	41
Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Novo-Helisen Depot® w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 04.03.2024 r.	42
Tab. 11. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.	52
Tab. 12. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.	53
Tab. 13. Charakterystyka interwencji zastosowanych w badaniu MERIT i P001.	54
Tab. 14. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, AOTMiT 2016).	57
Tab. 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).	58
Tab. 16. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	59
Tab. 17. Charakterystyka chorych w badaniach MERIT i P001 (pacjenci z AR).	62
Tab. 18. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania MTRA (pacjenci z AA+AR). ..	63
Tab. 19. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.	64
Tab. 20. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach.	68
Tab. 21. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MERIT.	69
Tab. 22. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu P001.	69
Tab. 23. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MTRA.	70

Tab. 24. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrial.gov - data ostatniego przeszukiwania: 04.03.2024 r.	71
Tab. 25. Wyniki przeglądu badań dostępnych na clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukiwania: 04.03.2024 r.	71
Tab. 26. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI w badaniu MERIT. TCRS - średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa.	73
Tab. 27. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT i P001. TCRS - średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa.	73
Tab. 28. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS i PP w badaniu MERIT. TCRS - średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznym w AR.	74
Tab. 29. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI w badaniu MERIT. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa (DSS)	75
Tab. 30. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT i P001. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa (MD).	76
Tab. 31. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MERIT. Średnie nasilenie poszczególnych objawów alergicznego nieżyty nosa.	77
Tab. 32. Analiza skuteczności: 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI w badaniu MERIT. Średnie zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa.	78
Tab. 33. Analiza skuteczności: 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT i P001. Średnie zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa.	78
Tab. 34. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI. Zmiana jakości życia według kwestionariusza RQLQ.	78
Tab. 35. Analiza skuteczności: 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT i P001. Średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek.	80
Tab. 36. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek.	81
Tab. 37. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Średnie zużycie leków w w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek.	81
Tab. 38. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznym w zapaleniu spojówek.	82
Tab. 39. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Średnie nasilenie objawów zapalenia spojówek.	82
Tab. 40. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Średnie zużycie leków w zapaleniu spojówek.	82
Tab. 41. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu P001. Średnie nasilenie objawów astmy.	83
Tab. 42. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w subpopulacji pacjentów z rozpoznaniem astmy w badaniu P001. Średnie nasilenie objawów astmy (analiza <i>post hoc</i>).	83
Tab. 43. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Odsetek dni wolnych od objawów choroby.	85

Tab. 44. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Ogólna ocena efektów leczenia.	85
Tab. 45. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Odsetek pacjentów bez zaostrzeń AR.	87
Tab. 46. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MERIT. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło $\geq 80\%$ dni z łagodnymi objawami AR.	87
Tab. 47. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI. Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy od rozpoczęcia okresu 3 (tj. po rozpoczęciu redukcji dawki ICS).	90
Tab. 48. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaostrzeniem astmy od rozpoczęcia okresu 3 (tj. po rozpoczęciu redukcji dawki ICS).	90
Tab. 49. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami.	91
Tab. 50. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z umiarkowanym zaostrzeniem astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami.	92
Tab. 51. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana poziomu IgG4 od wartości wyjściowych do końca badania MITRA.	92
Tab. 52. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-MI. Odsetek chorych z poprawą kontroli astmy według kwestionariusza ACQ bez zwiększania dawki ICS.	93
Tab. 53. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM vs PLA w populacji FAS-MI. Odsetek chorych z poprawą jakości życia według kwestionariusza AQLQ bez zwiększania dawki ICS.	94
Tab. 54. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zużyciem SABA.	95
Tab. 55. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z umiarkowanym zaostrzeniem astmy i zwiększonym zużyciem SABA.	95
Tab. 56. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcjonowania płuc.	96
Tab. 57. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z umiarkowanym zaostrzeniem astmy i pogorszeniem funkcjonowania płuc.	96
Tab. 58. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy.	97
Tab. 59. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS. Odsetek pacjentów z ciężkim zaostrzeniem astmy.	97
Tab. 60. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Częstość występowania zaostrzeń (analiza <i>post hoc</i>).	98
Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Zdarzenia niepożądane ogółem.	101
Tab. 62. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu P001. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością $>10\%$	109
Tab. 63. Mediana czasu wystąpienia i nawrotu (dni) oraz czasu trwania (min) predefiniowanych punktów końcowych w badaniu P001.	114

Tab. 64. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Zdarzenia niepożądane ogółem.	117
Tab. 65. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MITRA. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.	122
Tab. 66. Charakterystyka badań RWE włączonych do przeglądu, cz. 1.	128
Tab. 67. Charakterystyka badań RWE włączonych do przeglądu, cz.2.	129
Tab. 68. Ocena jakości badań RWE wg skali NICE.	129
Tab. 69. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach RWE włączonych do przeglądu.	130
Tab. 70. Punkty końcowe oceniane w badaniach RWE włączonych do przeglądu.	130
Tab. 71. Charakterystyka populacji w badaniu Demoly 2022.	131
Tab. 72. Charakterystyka populacji w badaniu Reiber 2021.	131
Tab. 73. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu Demoly 2022.	132
Tab. 74. Zdarzenia niepożądane występujące w badaniu Demoly 2022.	133
Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT w badaniu Reiber 2021. Zdarzenia niepożądane i działania niepożądane leku.	135
Tab. 76. Działania niepożądane leku Acarizax®, które występowały z częstością $\geq 1\%$ w którejkolwiek z grup w badaniu Reiber 2021.	135
Tab. 77. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniu Bozek 2022.	137
Tab. 78. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Bozek 2022.	138
Tab. 79. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Średnia miesięczna łączna ocena objawów AR (TRSS).	139
Tab. 80. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Średnia miesięczna łączna ocena objawów astmy (TASS).	140
Tab. 81. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Średnia miesięczna łączna ocena objawów AR i astmy (TSS).	140
Tab. 82. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Średnie miesięczne zużycie leków (TMS).	141
Tab. 83. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek. Odsetek pacjentów z istotną poprawą FEV ₁	144
Tab. 84. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu Bozek 2022. Średnie zużycie budesonidu.	145
Tab. 85. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniu VITAL.	146
Tab. 86. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania VITAL.	146
Tab. 87. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana poziomu IgE w badaniu VITAL.	148
Tab. 88. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana FEV ₁ w badaniu VITAL.	149
Tab. 89. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana kontroli astmy według ACQ w badaniu VITAL.	149

Tab. 90. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana jakości życia w badaniu VITAL.	150
Tab. 91. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zużycie ICS w badaniu VITAL.	150
Tab. 92. Dane postamrketingowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu Novo-Helisen Depot®: zdarzenia niepożądane związane z iniekcją (Ulrich 2007).	152
Tab. 93. Efekty kliniczne uzyskane na ostatniej wizycie po zastosowaniu SCIT w badaniu Lee 2018.	153
Tab. 94. Porównanie bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® z immunoterapią podskórną (SCIT)	158
Tab. 95. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących wyciągi alergenowe roztoczy.	159
Tab. 96. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących alergeny kurzu domowego (w tym Acarizax®) (7 008 zgłoszeń).	161
Tab. 97. Podsumowanie wyników 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) vs PLA u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.	171
Tab. 98. Podsumowanie wyników 12 SQ-HDM SLIT vs PLA u pacjentów z astmą i alergicznym nieżytem nosa.	174
Tab. 99. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu alergicznego nieżyty nosa - produkty lecznicze - alergeny kurzu domowego lub astmy (Obwieszczenie MZ).	181
Tab. 100. Arkusz oceny badania wg Jadad.	200
Tab. 101. Ocena jakości badań jednoramiennych - skala NICE.	202
Tab. 102. Spis badań włączonych do przeglądu.	203
Tab. 103. Spis badań wykluczonych z przeglądu - Acarizax.	204
Tab. 104. Spis badań wykluczonych z przeglądu - Novo-Helisen Depot.	215
Tab. 105. Skala oceny nasilenia objawów alergicznego nieżyty nosa i/lub alergicznego zapalenia spojówek oraz zużycia leków przeciwalergicznych w badaniach włączonych do analizy.	219
Tab. 106. Krytyczna ocena badania MERIT.	223
Tab. 107. Krytyczna ocena badania P001.	224
Tab. 108. Krytyczna ocena badania MITRA.	226
Tab. 109. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).	228

Bibliografia

- Amin 2006** Amin H. S., Liss G. M., Bernstein D. I., Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2006, 117, 1, 169-175.
- Analiza ekonomiczna** ██████████ Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy. Analiza ekonomiczna, Warszawa 2024.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2024.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- ARIA 2019** Bousquet J., Pfaar O., Togias A., 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy, *Allergy*, 2019, 74(11), 2087-2102.
- Asher 2020** Asher M, et al. Trends in worldwide asthma prevalence. *Eur Respir J*. 2020 Dec 24;56(6):2002094. doi: 10.1183/13993003.02094-2020. Print 2020 Dec.
- AWA Acarizax 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy kurzu domowego - *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) we wskazaniu: alergiczny nieżyt nosa i astma oskrzelowa. Nr: OT.4350.9.2017. Data ukończenia: 29 czerwca 2017 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/057/AWA/AWA_OT_4350.9.2017_Acarizax_BIP.pdf [dostęp 07.03.2024 r.].
- Bauchau 2004** Bauchau V., Durham S. R., Prevalence and rate diagnosis of allergic rhinitis in Europe, *European Respiratory Journal*, 2004, 24, 758-764.
- Bant 2008** Bant A., Kruszewski J., Increased Sensitization Prevalence to Common Inhalant and Food Allergies in Young Adult Polish Males, *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 2008, 15, 21-27.
- Bernstein 2004** Bernstein D. I., Wanner M., Borish L., Liss G. M., The Immunotherapy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2004, 113, 6, 1129-1136.
- Bernstein 2010** Benstein D. I., Epstein T., Muphy-Berendts K., Liss G. M., Surveillance of systematic reactions to subcutaneous immunotherapy injections: year 1 outcomes of the ACAAI and AAAAI Collaborative Study, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2010, 104, 530-535.
- Calderon 2013** Calderon M. A., Casale T. B., Nelson H. S., Demoly P., An evidence-based analysis of house dust mite allergen immunotherapy: A call for more rigorous clinical studies, *The Journal of Allergy an Clinical Immunology*, 132, 6, 1322-1336.
- Canonica 2007** Canonica GW, et al. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy* 2007;62 Suppl 85:17-25. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01549.x.

ChPL Acarizax	Acarizax®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 07.03.2024 r.]
Durham 2012	Durham S. R., Emminger W., Kapp A., de Monchy J. G. R., Rak S., Scadding G. K., Wurtzen P. A., Andersen J. S., Tholstrup B., Riis B., Dahl R., SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: Conformation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial, <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunotherapy</i> , 2012, 129, 3, 717-725.e5.
EAACI 2018	Roberts G., Pfaar O., Akdis C. A., Ansotegui SR., Gerth van Wijk R., Halken S., Larenas-Linnesmann D., Pawankar R., Pisios C., Sheikh A., Worm M., Arasi S., Calderon M. A., Singi C., Dhimi S., Fauquert J. L., Hamelmann E., Hellings P., Jacobsen L., Knol E. F., Lin S. Y., Maggina P., Moges R., Oude Elberin H., Pajno G. B., Pastorello E. A., Penagos M., Rotiroti G., Schidt-Weber C. B., Timmermans F., Tsilochristou O., Wurga EM., Wilkinson J. N., William A., Zhang L., Agache I., Angier E., Fernandez-Rivas M., Jutel M., Lau S., van REE R., Ryan D., Sturm G., Muraro A., EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic Rhinoconjunctivitis, <i>Allergy</i> , 2018, 73(4), 765-798.
EAACI 2019	Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O, Flood B, Gajdanowicz P, Izuhara K, Kalayci O, Moges R, Palomares O, Papadopoulos NG, Sokolowska M, Angier E, Fernandez-Rivas M, Pajno G, Pfaar O, Roberts GC, Ryan D, Sturm GJ, van Ree R, Varga EM, van Wijk RG, Yepes-Nuñez JJ, Jutel M. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. <i>Allergy</i> . 2019 May;74(5):855-873.
Eifan 2010	Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN, Barlan IB. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. <i>Clin Exp Allergy</i> . 2010 Jun;40(6):922-32.
Emminger 2017	Emminger W, Hernández MD, Cardona V, Smeenk F, Fogh BS, Calderon MA, de Blay F, Backer V. The SQ House Dust Mite SLIT-Tablet Is Well Tolerated in Patients with House Dust Mite Respiratory Allergic Disease. <i>Int Arch Allergy Immunol</i> . 2017;174(1):35-44.
Epstein 2011	Epstein T. G., Liss G. M., Murphy-Berendts K., Bernstein D. I., Immediate and delayed-onset systematic reactions after subcutaneous immunotherapy injections: ACAAI/AAAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy-year 2, <i>Annals of Allergy, Asthma & Immunology</i> , 2011, 107, 426-431.
Epstein 2014	Epstein T. G., Liss G. M., Murphy-Berendts K., Bernstein D. I., AAAAI/ACAAI Surveillance Study of Subcutaneous Immunotherapy, Years 2008-2010: An Update on Fatal and Nonfatal Systematic Allergic Reactions, <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2014, 2, 2, 161-167.e3.
Fрати 2014	Fрати F., Dell'Albani I., Passalacqua G., Bonini S., Rossi O., Senna G., Incorvaia C. on behalf of The Adult SURF Study Group, A Survey of Clinical Features of Allergic Rhinitis in Adults, <i>Medical Science Monitor</i> , 2014, 20, 2151-2156.
Fрати 2014b	Fрати F., Dell'Albani I., Incorvaia C., Why are direct comparisons of subcutaneous and sublingual immunotherapy so rare?, <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2014, 133, 3, 936.
García-Marcos 2022	García-Marcos L, et al; Global Asthma Network Phase I Study Group. The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study. <i>Eur Respir J</i> . 2022 Sep 15;60(3):2102866. doi: 10.1183/13993003.02866-2021. Print 2022 Sep.
García-Marcos 2023	García-Marcos L, et al; Global Asthma Network Phase I Study Group. Asthma management and control in children, adolescents, and adults in 25 countries: a Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. <i>Lancet Glob Health</i> . 2023 Feb;11(2):e218-e228. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00506-X.

- GINA 2023** Global Initiative for Asthma 2023. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2023 update). <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/> [dostęp: 07.03.2024 r.].
- HAS 2019** HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 9 janvier 2019. ACARIZAX 12 SQ-HDM, lyophilisat oral. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16945_ACARIZAX_PIC_EIT_adolescent_Avis3_CT16945.pdf [dostęp 07.03.2024 r.].
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
- ICAR 2023** Wise SK, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023 Apr;13(4):293-859. doi: 10.1002/alr.23090. Epub 2023 Mar 6.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.
- Khan 2014** Khan D. A, Allergic rhinitis and asthma: Epidemiology and common pathophysiology, *Allergy and Asthma Proceedings*, 2014, 35, 357-361.
- Krzych-Falta 2016** Krzych-Falta E., Samoliński B., Polskie standardy leczenia alergicznego nieżyty nosa, *Lekarz POZ*, 2016, 2(1), 58-60.
- Kuthan 2014** Kuthan R., *Epidemiologia, immunologia i leczenie alergicznego nieżyty nosa, Lek w Polsce*, 2014, 24, 07-08*14 [279], 6-13.
- Liebhart 2014** Liebhart J., Dobek R., Matolepszy J., Wojtyniak B., Pisiewicz K., Płusa T., Gładysz U., The Prevalence of Allergic Diseases in Poland - the Results of the PMSEAD Study in Relation to Gender Differences, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2014, 23, 5, 757-762.
- Lockey 1987** Lockey R. F., Benedict L. M., Turkeltaub P. C., Bukantz S. C., Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST), *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1987, 79, 4, 660-677.
- Mattiuzzi 2019** Mattiuzzi C, Lippi G. Worldwide asthma epidemiology: insights from the Global Health Data Exchange database. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Jan;10(1):75-80. doi: 10.1002/alr.22464. Epub 2019 Oct 23.
- Morris 2012** Morris E., Marshall Jr G. D., Safety of allergen immunotherapy: a review of premedication and dose adjustment, *Immunotherapy*, 2012, 4(3), 315-322.
- Mortimer 2022** Mortimer K, et al; Global Asthma Network Phase I Study Group. The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN Phase I study. *Eur Respir J.* 2022 Sep 15;60(3):2102865. doi: 10.1183/13993003.02865-2021. Print 2022 Sep. Mattiuzzi C, Lippi G. Worldwide asthma epidemiology: insights from the Global Health Data Exchange database. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Jan;10(1):75-80. doi: 10.1002/alr.22464. Epub 2019 Oct 23.
- MPZ 2017** Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-dla-30-grup-chorob/#tab-2017> [dostęp 07.03.2024 r.].
- MPZ GBD** Mapy potrzeb zdrowotnych. Mapa potrzeb na lata 2022-2026. Analizy. Epidemiologia (GBD). Problemy zdrowotne w Polsce. <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gbd/> [dostęp 07.03.2024 r.].
- NFZ 2020** Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). NFZ o zdrowiu. Astma 2020. https://www.nia.org.pl/wp-content/uploads/2020/05/nfz_o_zdrowiu_astma.pdf [dostęp: 07.03.2024 r.].

NHCI 2017	Zorginstituut Nederland. https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/07/24/advies-advies-acarizax-bij-allergische-rhinitis-door-huisstofmijt [dostęp: 07.03.2024 r.]
Nittner-Marszalska 2020	Nittner-Marszalska M, Jutel M. Tylko 1,2 proc. z 12 mln alergików w Polsce jest poddawanych odczulaniu. Powodem jest brak refundacji leków. 2020, https://biznes.newseria.pl/news/tylko-12-proc-z-12-mln,p1627704615 [dostęp: 07.03.2024 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 roku.
Passalacqua 2020	Passalacqua G, Bagnasco D, Canonica GW. 30 years of sublingual immunotherapy. <i>Allergy</i> . 2020 May;75(5):1107-1120.
Reid 1993	Reid M. J., Lockey R. F., Turkeltaub P. C., Platts-Mills T. A. E., Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989, <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 1993, 92, 1, part 1, 6-15.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2023 poz. 2345.
Rutkowski 2008	Rutkowski R., Koszyła-Hojna B., Rutkowska J., Alergiczny nieżyt nosa-problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku, <i>Pneumonologia i Alergologia Polska</i> , 2008, 76, 348-352.
Samoliński 2009	Samoliński B., Sybilski A. J., Raciborski F., Tomaszewska A., Samel-Kowalik P., Walkiewicz A., Lusawa A., Borowicz J., Gutowska-Ślesik J., Trzpił L., Marszałkowska J., Jakubik N., Krzych E., Komorowski J., Lipiec A., Gotlib T., Samolińska-Zawisza U., Hałat Z., Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study, <i>Otolaryngologia Polska</i> , 2009, 63, 4, 324-330.
Samoliński 2014	Samoliński B., Raciborski F., Lipiec A., Tomaszewska A., Krzych-Fatta E., Samel-Kowalik P., Walkiewicz A., Lusawa A., Borowicz J., Komorowski J., Samolińska-Zawisza U., Sybilski A. J., Piekarska B., Nowicka A., <i>Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP)</i> , <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergy</i> , 2014, 10-18.
Song 2022	Song P, et al. Global, regional, and national prevalence of asthma in 2019: a systematic analysis and modelling study. <i>J Glob Health</i> . 2022 Jun 29;12:04052. doi: 10.7189/jogh.12.04052.
Stelmach 2023	Stelmach M. Od lipca refundowana jest podjęzykowa immunoterapia na roztocze kurzu domowego. 2023, https://www.termedia.pl/pulmonologia/Od-lipca-refundowana-jest-podjezykowa-immunoterapia-na-roztoctwo-kurzu-domowego,52215.html [dostęp 07.03.2024 r.]
Szczeklik 2022	<i>Interna Szczeklika 2022</i> . Kraków. Red. P. Gajewski. Medycyna Praktyczna, 2022.
Ullrich 2007	Ullrich D., Thum-Oltmer S., Mussler S., Jaeschke B., Succesfull specific subcutaneous immunotherapy (SCIT) with nonmodified semi-depot pollen and mite preparation, <i>Allergy Journal</i> , 2007, 16, 193-198. Ullrich D., Thum-Oltmer S., Mussler S., Jaeschke B., Efektywna immunoterapia swoista (SCIT) niemodyfikowanymi preparatami semi-depot pyłków i roztoczy: wyniki postmarketingowego badania bezpieczeństwa, <i>Alergologia współczesna</i> , 2007, 2 (20), 18-22.

- Valero 2011** Valero A., Justicia J. L., Anton E., Dordal T., Fernandez-Parra B., Lluch M., Montoro J., Navarro A. M., Epidemiology of allergic rhinitis caused by grass pollen or house-dust mites in Spain, *American Journal of Rhinology and Allergy*, 2011, 25, e123-e128.
- Viegi 2020** Viegi G, Maio S, Fasola S, Baldacci S. Global Burden of Chronic Respiratory Diseases. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2020 Aug;33(4):171-177. doi: 10.1089/jamp.2019.1576. Epub 2020 May 18.
- WAO 2009** Canonica G. W., Bousquet J., Castle T., Lockey R. F., Baena-Cagnani C. E., Pawankar R., Potter P. C., Sublingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009, *Allergy*, 2009, 64, Suppl. 91, 1-59.