

**Grazax<sup>®</sup> w leczeniu nieżyty nosa  
i zapalenia spojówek, wywołanego przez  
pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku  
życia do ukończenia 18. roku życia**

Analiza kliniczna

Warszawa, 2024

#### **Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

#### **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 .....	5
Streszczenie .....	7
Słowa kluczowe.....	13
<b>1 Cel raportu .....</b>	<b>14</b>
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego .....</b>	<b>15</b>
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne.....	16
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania .....	22
<b>3 Metody .....</b>	<b>23</b>
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	23
3.1.1 Kryteria włączenia .....	23
3.1.2 Kryteria wykluczenia .....	25
3.2 Źródła danych.....	26
3.3 Strategie wyszukiwania badań .....	26
3.4 Selekcja informacji .....	30
3.5 Ocena wiarygodności badań .....	30
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	31
3.7 Analiza statystyczna .....	31
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego.....</b>	<b>33</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	33
4.1.1 Ocena jakości opracowań wtórnych.....	45
4.1.2 Podsumowanie .....	50
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	50
4.2.1 Metody badań randomizowanych .....	53
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	64
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	66
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	68
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	73
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia .....	74
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych .....	77
4.3.1 Badanie GT-23.....	78
<b>5 Analiza skuteczności klinicznej .....</b>	<b>82</b>
5.1 Badania sezonowe.....	82
5.1.1 Średnie nasilenie objawów i zużycie leków (TCS).....	87
5.1.2 Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i/ lub zapalenia spojówek (DSS) .....	89
5.1.3 Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa (nDSS).....	91
5.1.4 Średnie nasilenie objawów zapalenia spojówek (eDSS) .....	92

5.1.5	Średnie zużycie leków przeciwalergicznych (DMS) .....	93
5.1.6	Jakość życia według kwestionariusza RQLQ.....	95
5.1.7	Leki ratunkowe.....	96
5.1.7.1	Stosowane leki ratunkowe .....	96
5.1.7.2	Liczba dni, w których stosowano leki ratunkowe.....	98
5.1.8	Parametry laboratoryjne .....	101
5.2	Badanie długookresowe .....	103
5.2.1	Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji .....	107
5.2.1.1	Zdiagnozowana astma .....	107
5.2.1.2	Stosowanie leków przeciwastmatycznych .....	108
5.2.1.3	Występowanie objawów astmy i/lub stosowanie leków przeciwastmatycznych .....	109
5.2.1.4	Występowanie poszczególnych objawów astmy .....	113
5.2.2	Wyniki dla 5-letniego okresu trwania badania .....	116
5.2.3	Pozostałe wyniki .....	117
5.2.3.1	Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych .....	117
5.2.3.2	Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych oceniane podczas wizyt zimowych (poza GPS) .....	120
5.2.3.3	Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych oceniane podczas wizyt letnich (w trakcie GPS) .....	123
5.2.3.4	Stosowanie leków przeciwastmatycznych .....	126
5.2.3.5	Wynik ARC VAS w trakcie GPS.....	129
5.2.3.6	Wyniki dla GPS 2015 .....	130
5.2.3.7	Parametry laboratoryjne.....	131
6	<b>Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA u chorych z AR.....</b>	<b>133</b>
6.1	Badanie sezonowe.....	133
6.1.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w zależności od stopnia nasilenia .....	138
6.1.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) .....	140
6.1.3	Zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia .....	146
6.1.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	150
6.1.5	Zdarzenia niepożądane .....	152
6.1.6	Czas do wystąpienia zdarzeń niepożądanych .....	159
6.1.7	Czas trwania zdarzeń niepożądanych .....	159
6.1.8	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	160
6.1.9	Zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny .....	163
6.1.10	Prawdopodobieństwo występowania AEs na skutek leczenia .....	164
6.2	Badanie długookresowe .....	166
6.2.1	Prawdopodobieństwo występowania na skutek leczenia .....	168
6.2.2	Zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia .....	169

6.2.3	Zdarzenia niepożądane w zależności od najgorszego nasilenia jakie wystąpiło u danego pacjenta	171
6.2.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	172
6.2.5	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	173
6.2.6	Zdarzenia niepożądane .....	175
6.2.7	Wynik podjętych działań na skutek wystąpienia AEs .....	185
6.2.8	Stan zdrowia chorych po wystąpieniu AEs.....	186
<b>7</b>	<b>Analiza efektywności praktycznej 75 000 SQ-T SLIT .....</b>	<b>189</b>
7.1	Ocena jakości badań.....	189
7.2	Gronke 2011 .....	190
7.3	Kiotseridis 2018 .....	190
<b>8</b>	<b>Dodatkowe dowody naukowe .....</b>	<b>193</b>
8.1	Bezpieczeństwo immunoterapii podskórnej ogółem .....	193
8.2	Podsumowanie .....	195
<b>9</b>	<b>Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....</b>	<b>196</b>
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	196
9.2	Europejska Agencja Leków.....	196
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków .....	196
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych .....	196
<b>10</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>199</b>
<b>11</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>202</b>
<b>12</b>	<b>Wyniki końcowe z przeglądu badań .....</b>	<b>210</b>
<b>13</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>228</b>
<b>14</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>231</b>
14.1	Refundowane technologie medyczne .....	231
14.2	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2 .....	238
14.3	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	243
14.4	Arkusze oceny wg sakli Cochrane.....	244
14.5	Arkusze oceny badania wg skali NICE .....	245
14.6	Spis badań włączonych .....	246
14.7	Spis badań wykluczonych .....	251
14.8	Skale zastosowane w badaniach włączonych do analizy.....	259
14.8.1	Skala oceny nasilenia objawów i zużycia leków przeciwalergicznym.....	259
14.8.2	Kwestionariusz RQLQ.....	262
14.9	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy .....	263
14.10	Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	268
	Spis rysunków.....	270
	Spis tabel .....	275
	Bibliografia .....	279

---

## Wykaz skrótów i akronimów

AC	alergiczne zapalenie spojówek (ang. <i>allergic conjunctivitis</i> )
ANN/ AR	alergiczny nieżyt nosa (ang. <i>allergic rhinitis</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AR	alergiczny nieżyt nosa (ang. <i>allergic rhinitis</i> )
ARC	alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek (ang. <i>allergic rhinoconjunctivitis</i> )
ARIA	<i>Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma</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> )
FAS	ang. <i>full analysis set</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
FEV <sub>1</sub>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> )
GPS	sezon pylenia traw (ang. <i>peak grass pollen season</i> )
hGPS	okres z wysokim poziomem pylenia traw (ang. <i>high-level grass pollen season</i> )
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
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 alergenów wyrażone w jednostkach międzynarodowych
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i> )
MdDp	różnica median raportowana w publikacji (ang. <i>median difference</i> )
bd	brak danych
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MID	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>numer needed to harm</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	wyniki nieistotny statystycznie (ang. <i>not significant</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badanie (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> )
pGPS	szczytowy okres pylenia traw (ang. <i>peak grass pollen season</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
p-value	poziom istotności statystycznej
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	<i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities</i> (kwestionariusz jakości życia w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek)
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> )
SLIT	immunoterapia podjęzykowa (ang. <i>sublingual immunotherapy</i> )
SQ	SQ jest metodą standaryzacji aktywności biologicznej, zawartości większości alergenów i złożoności wyciągu alergenowego
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 pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T<sup>1</sup> na liofilizat doustny (Grazax®) w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Obecnie pacjenci, zarówno dzieci jak i dorośli, z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym przez pyłki traw w Polsce nie mają dostępu do finansowanej ze środków publicznych podjęzykowej terapii odczulającej, tj. terapii o skuteczności klinicznej udowodnionej w badaniach klinicznych wysokiej jakości, zalecanej w wytycznych praktyki klinicznej. Refundowany jest jedynie preparat SCIT (Purethal®) – mieszanki alergoidów pyłków roślin, przeznaczone do immunoterapii swoistej (leczenia odczulającego) alergii IgE-zależnej pochodzenia wziewnego, z objawami alergicznego nieżyty nosa, alergicznego zapalenia spojówek, astmy oskrzelowej o podłożu alergicznym. **Z tego względu przyjęto, że będzie on stanowił odpowiedni i jedyny komparator dla standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej 75 000 SQ-T na liofilizat podjęzykowy (Grazax®) w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.**

## 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.

W wymienionych powyżej bazach danych, do dnia 21 października 2024 r., **nie odnaleziono publikacji, spełniających kryteria włączenia do przeglądu**, tj. publikacji bezpośrednio porównujących skuteczność produktu leczniczego Grazax® i preparatu Purethal® w analizowanej populacji chorych. Nie odnaleziono również badań porównujących skuteczność preparatu Purethal®, co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania

---

<sup>1</sup> Standaryzowana jednostka jakości tabletki (ang. *Standardised Quality units Tablet, SQ-T*).

pośredniego z preparatem Grazax®. Również na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

W związku z tym, niniejszą analizę przeprowadzono na podstawie badań porównujących stosowanie 75 000 SQ-T SLIT z placebo w populacji dzieci z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanymi przez pyłki traw, w tym:

- 3 badań, w których lek Grazax był podawany okotosezonowo;
- 1 badania długookresowego, w którym lek Grazax był stosowany przez 3 lata;
- 10 opracowań wtórnych.

Do analiz, w ramach oceny efektywności praktycznej standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T na liofilizat doustny (Grazax®) w leczeniu wnioskowanej populacji chorych włączono również 2 badania, spełniające predefiniowane kryteria włączenia.

### Badania sezonowe

Przeprowadzona w oparciu o badania sezonowe, analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do placebo, stosowanymi w terapiach dodanych do terapii standardowych, w populacji dzieci z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym przez pyłki traw, **wskazuje na istotnie statystycznie większą skuteczność** ocenianej interwencji w zakresie:

- **mniejszego nasilenia objawów i zużycia leków (wynik TCS) w trakcie sezonu pylenia traw:** MD=-1,63 [95%CI: -3,02; -0,24], p=0,02;
- **mniejszego nasilenia objawów i zużycia leków (wynik TCS) w trakcie szczytowego okresu pylenia traw:** MD=-2,12 [95%CI: -3,78; -0,46], p=0,01;
- **mniejszego średniego nasilenia objawów AR/C (wynik DSS) niezależnie od analizowanego okresu:**
  - sezon pylenia traw: MD=-0,65 [95%CI: -1,16, -0,14], p=0,01;
  - szczytowy okres pylenia traw: MD=-1,09 [95%CI: -1,71, -0,46], p=0,0006;
  - okresu z wysokim poziomem pylenia traw: MD=-0,93 [95%CI: -1,65; -0,21], p=0,01;
- **mniejszego średniego nasilenia objawów alergicznego nieżyty nosa (nDSS):**
  - w trakcie szczytowego okresu pylenia traw: MD=-0,63 [95%CI: -1,18; -0,08], p=0,02;
  - w trakcie okresu z wysokim poziomem pylenia traw: MD=-0,61 [95%CI: -1,13; -0,09], p=0,02;
- **mniejszego średniego zużycie leków przeciwalergicznym w trakcie szczytowego okresu pylenia traw:** MD=-0,77 [95%CI: -1,44; -0,10], p=0,02;
- **lepszej jakości życia wg kwestionariusza RQLQ niezależnie od ocenianego okresu:**
  - sezon pylenia traw: MD=-0,32 [95%CI: -0,60; -0,04], p=0,02;
  - szczytowy okres pylenia traw: MD=-0,72 [95%CI: -1,27; -0,17], p=0,01;
- **mniejszego zużycia leków ratunkowych łącznie (73% vs 88%):** OR=0,38 [95%CI: 0,19; 0,74], p=0,005; RD=-0,15 [95%CI: -0,25; -0,05], p=0,003; NNT<sub>81 dni</sub>=7 [95%CI: 5; 21] w trakcie sezonu pylenia traw;
- **mniejszego odsetka chorych stosujących następujące leki ratunkowe:**



- loratydyna (60% vs 77%): OR=0,45 [95%CI: 0,26; 0,79], p=0,005; RD=-0,17 [95%CI: -0,29; -0,05], p=0,004; NNT<sub>81 dni</sub>=6 [95%CI: 4; 9];
- budezonid (45% vs 62%): OR=0,51 [95%CI: 0,30; 0,85], p=0,01; RD=-0,17 [95%CI: -0,29; -0,04], p=0,009; NNT<sub>81 dni</sub>=6 [95%CI: 4; 24].

Wyniki przeprowadzonych analiz potwierdzają, że leczenie 75 000 SQ-T SLIT skutecznie łagodzi objawy ARC, zmniejsza potrzebę stosowania leków przeciwalergicznym oraz ratunkowych, a także poprawia jakość życia dzieci i młodzieży w wieku od 5 lat z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym przez pyłki traw. Różnica mediany DSS pomiędzy grupami w badaniu P05239, wynosząca 22% była porównywalna z tą otrzymaną w badaniu GT-12 (różnica pomiędzy grupami 75 000 SQ-T SLIT vs PLA wynosiła 24%). Różnica median DMS pomiędzy ocenianymi grupami była większa w badaniu P05239 w porównaniu z różnicą median DMS z badania GT-12 (81% vs 34%). Wyniki DMS należy jednak interpretować ostrożnie z uwagi na to, że bezwzględny wynik był niski, co mogło zaważyć procentową zmianę. Warto zauważyć jednak, że wyniki DSS były porównywalne w obydwu badaniach - tj. wskazywały na skuteczność leczenia 75 000 SQ-T SLIT w zakresie ocenianego parametru, pomimo że czas trwania GPS był blisko o 30% krótszy w badaniu P05239. Wyniki RQLQ, oceniane jedynie w badaniu P05239, wskazywały na istotnie statystycznie lepszą jakość życia pacjentów, leczonych analizowanym preparatem, a także wskazywały na osiągnięcie minimalnej, klinicznie istotnej różnicy ( $\geq 0,5$ ) (Juniper 1999) w trakcie sezonu pylenia traw.

Analiza bezpieczeństwa wykazała zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie 75 000 SQ-T SLIT, co jest naturalną obserwacją w przypadku porównania z placebo. Generalnie wyniki badań P05239 i GT-12 potwierdzają, że stosowanie SLIT było dobrze tolerowane, a do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: świąd jamy ustnej i podrażnienie gardła. Wspomniane zdarzenia niepożądane w miejscu aplikacji są typowe dla podjęzykowej drogi podania i zwykle nie prowadzą do odstawienia leku. Większość zdarzeń niepożądanych zazwyczaj występowała przez pierwsze 1-2 dni od wdrożenia leczenia i ustępowała samoistnie.

#### Badanie długookresowe (3 lata)

W długookresowym badaniu GAP nie odnotowano wpływu leczenia 75 000 SQ-T SLIT na częstość diagnozowania astmy zgodnie z predefiniowanymi kryteriami, jednakże po uwzględnieniu różnych parametrów, obejmujących m.in. występowanie objawów astmy oraz stosowanie leków przeciwastmatycznych, wykazano wyraźny i spójny, korzystny wpływ terapii preparatem 75 000 SQ-T SLIT na stan zdrowia analizowanej populacji chorych. **Istotnie statystycznie** większą skuteczność preparatu 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do placebo, obserwowano w trakcie 2 lat obserwacji, następujących po 3-letnim okresie terapii, m.in. w zakresie:

- mniejszego odsetka chorych, wymagających stosowania leków przeciwastmatycznych (16% vs 24%): OR=0,61 [95%CI: 0,43; 0,87], p=0,006; RD=-0,08 [95%CI: -0,13; -0,02], p=0,005; NNT<sub>2 lata</sub>=13 [95%CI: 8; 43];
- mniejszego odsetka chorych z objawami astmy i stosujących leki przeciwastmatyczne (13% vs 22%): OR=0,54 [95%CI: 0,37; 0,78], p=0,001; RD=-0,09 [95%CI: -0,14; -0,04], p=0,0009; NNT<sub>2 lata</sub>=12 [95%CI: 8; 29];

- mniejszego odsetka chorych z objawami astmy, stosujących leki przeciwastmatyczne i z dodatnim wynikiem próby rozkurczowej (5% vs 10%): OR=0,49 [95%CI: 0,29; 0,85], p=0,01; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,01], p=0,009; NNT<sub>2 lata</sub>=21 [95%CI: 12; 82].
- mniejszego odsetka chorych z jakimikolwiek objawami astmy (25% vs 3%): OR=0,68 [95%CI: 0,50; 0,93], p=0,01; RD=-0,08 [95%CI: -0,14; -0,02], p=0,01; NNT<sub>2 lata</sub>=13 [95%CI: 8; 65] oraz z następującymi, poszczególnymi objawami astmy:
  - duszność (14% vs 22%): OR=0,57 [95%CI: 0,40; 0,83], p=0,003; RD=-0,08 [95%CI: -0,13; -0,03], p=0,003; NNT<sub>2 lata</sub>=13 [95%CI: 8; 37];
  - ucisk w klatce piersiowej (9% vs 16%): OR=0,52 [95%CI: 0,33; 0,80], p=0,003; RD=-0,07 [95%CI: -0,11; -0,02], p=0,002; NNT<sub>2 lata</sub>=15 [95%CI: 9; 42];
  - świszczący oddech (10% vs 17%): OR=0,52 [95%CI: 0,35; 0,80], p=0,002; RD=-0,07 [95%CI: -0,12; -0,03], p=0,002; NNT<sub>2 lata</sub>=14 [95%CI: 9; 38].
- mniejszego odsetka chorych ze zdiagnozowaną astmą, u których raportowano występowanie objawów astmy i stosowanie leków przeciwastmatycznych (41% vs 74%): OR=0,24 [95%CI: 0,09; 0,65], p=0,005; RD=-0,33 [95%CI: -0,55; -0,12], p=0,002; NNT<sub>2 lata</sub>=4 [95%CI: 2; 9].

Istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu 75 000 SQ-T SLIT wykazano również po uwzględnieniu wyników dla całego okresu trwania badania GAP (tj. 3 lata terapii+2 lata okresu obserwacji) w zakresie częstości występowania objawów astmy i stosowania leków przeciwastmatycznych: OR=0,67, p=0,028. Obserwowany wpływ leczenia na stosowanie leków przeciwastmatycznych rósł wraz z upływem czasu ze względu na ciągły wzrost odsetka dzieci, stosujących leki przeciwastmatyczne w grupie placebo. Generalnie w badaniu GAP wykazano, że stosowanie 75 000 SQ-T SLIT vs PLA zapewnia istotną statystycznie redukcję objawów ARC o 22-30% (p<0,002) w ciągu 3 lat leczenia i 2 lat obserwacji. Ponadto uśrednione, roczne (oceniane w trakcie GPS) wyniki dotyczące jakości życia według kwestionariusza ARC-VAS również były istotnie statystycznie lepsze w grupie ocenianej interwencji. Wynik ARC VAS z 5. roku terapii potwierdza istotną statystycznie 22% redukcję objawów ARC vs placebo (p=0,005). Oprócz redukcji objawów, u dzieci leczonych analizowaną interwencją wykazano 27% redukcję zapotrzebowania na leki przeciwalergiczne (p<0,001). Na końcu badania odnotowano **istotne statystycznie zmniejszenie średnicy błęka (punktowe testy skórne), który pojawił się po aplikacji alergenów pyłków traw (p<0,05) w grupie chorych leczonych 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu z grupą placebo.**

Wyniki badań klinicznych potwierdzają efekty uzyskiwane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których wykazano spójny profil bezpieczeństwa preparatu Grazax® z tym wykazany w ramach badań klinicznych przeprowadzonych w populacji dzieci i młodzieży uczulonych na pyłki traw, przy jednocześnie wysokiej skuteczności w zakresie poprawy jakości życia. Ponadto wskazują na wysoki poziom zadowolenia (≥95% pacjentów i lekarzy było zadowolonych z leczenia preparatem Grazax®) ze stosowanej technologii przy jednocześnie dobrym poziomie przestrzegania zaleceń lekarskich (generalnie przestrzeganie zaleceń lekarskich na poziomie >75% obserwowano u 89,9% pacjentów) i dobrym poziomem współpracy chorego z lekarzem.

## Wnioski

Biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego, należy uznać, że preparat Purethal® 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 Grazax® z preparatem Purethal®, a także badań porównujących stosowanie preparatu Purethal® w porównaniu z leczeniem objawowym przeprowadzonych we wnioskowanej populacji chorych i umożliwiających porównanie pośrednie, formalne wnioskowanie o przewadze immunoterapii podjęzykowej nad obecnie stosowaną immunoterapią podskórną nie jest możliwe.

W zidentyfikowanych i włączonych do analizy badaniach immunoterapia podjęzykowa lekiem Grazax stosowana było jako *add-on* do leczenia objawowego i wiązała się z uzyskiwaniem istotnych dodatkowych korzyści.

Przeprowadzone analizy wykazały istotną statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej w porównaniu do placebo w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanych przez pyłki traw. Dodatkowo wykazano mniejsze zużycie leków przeciwalergicznych. Powyższe korzyści przełożyły się na istotną poprawę jakości życia chorych według kwestionariusza RQLQ w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do grupy placebo.

Z uwagi na to, że alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek należą do znanych czynników rozwoju astmy (Bousquet 2008, Valovirta 2017), ich leczenie może stanowić metodę profilaktyki astmy u dzieci. W ramach długookresowego badania GAP, potwierdzono korzyści wynikające ze stosowania ocenianego preparatu w porównaniu do placebo w zakresie profilaktycznego wpływu na występowania astmy a mianowicie istotnie statystycznie mniejszej częstości występowania objawów astmy i alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek oraz mniejszego odsetka chorych, wymagających stosowania leków przeciwastmatycznych (zarówno u chorych bez jak i ze zdiagnozowaną astmą) i przeciwalergicznych, co przejawiało się w postaci istotnie statystycznie lepszej jakości życia pacjentów według kwestionariusza ARC VAS. Oprócz redukcji objawów, u dzieci leczonych analizowaną interwencją w badaniu długookresowym, wykazano też redukcję zapotrzebowania na leki przeciwalergiczne.

Analiza bezpieczeństwa wykazała zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie 75 000 SQ-T SLIT, co jest naturalną obserwacją w przypadku porównania z placebo. Generalnie wyniki badań P05239 i GT-12 potwierdzają, że stosowanie terapii podjęzykowej było dobrze tolerowane, a do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: świąd jamy ustnej i podrażnienie gardła. Wspomniane zdarzenia niepożądane w miejscu aplikacji są typowe dla podjęzykowej drogi podania i zwykle nie prowadzą do odstawienia leku. Większość zdarzeń niepożądanych zazwyczaj występowała przez pierwsze 1-2 dni od wdrożenia leczenia i ustępowała samoistnie. W badaniach nie raportowano zgonów, a ciężkie i poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach, zarówno w przypadku analizy sezonowej jak i długookresowej.

Produkt Grazax dostępny jest na rynku od 2006 roku, w związku z czym ma dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, potwierdzony w braku komunikatów bezpieczeństwa publikowanych przez URPL, EMA czy FDA.

Wyniki badań klinicznych potwierdzają efekty uzyskiwane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których wykazano spójny profil bezpieczeństwa preparatu Grazax® z tym wykazanym w ramach badań klinicznych przeprowadzonych w populacji dzieci i młodzieży uczulonych na pyłki traw, przy jednocześnie wysokiej skuteczności w zakresie poprawy jakości życia. Ponadto wskazują na wysoki poziom zadowolenia ( $\geq 95\%$  pacjentów i lekarzy było zadowolonych z leczenia preparatem Grazax®) ze stosowanej technologii przy jednocześnie dobrym poziomie przestrzegania zaleceń lekarskich (generalnie przestrzeganie zaleceń lekarskich na poziomie  $>75\%$  obserwowano u  $89,9\%$  pacjentów) i dobrym poziomem współpracy chorego z lekarzem.

Warto podkreślić, że do zalet terapii podjęzykowych należy możliwość stosowania jej nie tylko w ramach schematów całorocznych, ale i okołosezonowych. Jak dotychczas wykazano, stosowanie okołosezonowej terapii podjęzykowej w leczeniu nieżytu nosa, wywołanego pyłkami, jest tak samo skuteczne i bezpieczne jak terapii całorocznej, a jego efekty utrzymują się po zakończeniu leczenia (Demoly 2015). Taki schemat leczenia jest mniej uciążliwy dla chorego, ponieważ pacjent nie musi go stosować codziennie przez 3-5 lat trwania odczulania. **Stosowanie preparatu Grazax® jest zatem możliwe i skuteczne w ramach schematu okołosezonowego, a co za tym idzie umożliwia pacjentom lepszą indywidualizację stosowanej terapii.**

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 ostrożnie wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu nieżytu nosa i zapalenie spojówek, wywołanych przez pyłki traw. Immunoterapia podjęzykowa w postaci tabletek (w tym produktem leczniczym Grazax®) charakteryzuje się jednak korzystnym profilem bezpieczeństwa, dzięki czemu możliwe jest leczenie w domu oraz ograniczenie liczby wizyt u specjalisty wymaganych w immunoterapii podskórnej. Charakteryzuje się ona ponadto większą wygodą stosowania, co jest szczególnie ważne w przypadku dzieci, które nierzadko są narażone na stres związany z podaniem preparatu podskórnego, przez co jego aplikacja jest u nich utrudniona w odniesieniu do preparatu podawanego doustnie.

## Słowa kluczowe

75 000 SQ-T SLIT, wyciąg alergenowy, Grazax, nieżyt nosa, zapalenie spojówek, pyłki traw, analiza kliniczna



# 1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T<sup>2</sup> na liofilizat doustny (Grazax®) w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Obecnie pacjenci, zarówno dzieci jak i dorośli, z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym przez pyłki traw w Polsce nie mają dostępu do finansowanej ze środków publicznych podjęzykowej terapii odczulającej. tj. terapii o skuteczności klinicznej udowodnionej w badaniach klinicznych wysokiej jakości, zalecanej w wytycznych praktyki klinicznej. Refundowany jest jedynie preparat SCIT (Purethal®) – mieszanki alergoidów pyłków roślin, przeznaczone do immunoterapii swoistej (leczenia odczulającego) alergii IgE-zależnej pochodzenia wziewnego, z objawami alergicznego nieżyty nosa, alergicznego zapalenia spojówek, astmy oskrzelowej o podłożu alergicznym. **Z tego względu przyjęto, że będzie on stanowił jedyny odpowiedni komparator dla standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej 75 000 SQ-T na liofilizat podjęzykowy (Grazax®) w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.**

Należy jednak pamiętać, że ze względu na dostępność tylko 1 refundowanego preparatu AIT w odczulaniu na pyłki traw, wielu z pacjentów jest odczulanych w ramach rynku prywatnego, stąd w przypadku wprowadzenia finansowania preparatu Grazax® ze środków publicznych, część pacjentów, którzy dotychczas zdecydowałiby się na zakup preparatu z rynku prywatnego (m.in. ze względu na brak aktualnie finansowanych w odczulaniu na pyłki traw preparatów SLIT), rozpocznie terapię refundowanym preparatem Grazax®, co zostało uwzględnione w Analizie Wpływu na Budżet.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: APD Grazax).

---

<sup>2</sup> Standaryzowana jednostka jakości tabletki (ang. *Standardised Quality units Tablet, SQ-T*).

## 2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie (patrz APD Grazax).

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.
Interwencja (I)	Standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. <i>phleum pratense</i> ) 75 000 SQ-T* na liofilizat doustny (Grazax®)
Komparator (C)	Purethal® (mieszanki alergoidów pyłków roślin)
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• średnie nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżyciu nosa (ang. <i>total combined score, TCS</i>) w trakcie całego sezonu pylenia traw (ang. <i>grass pollen season, GPS</i>) i szczytowego okresu pylenia traw (ang. <i>peak grass pollen season, pGPS</i>);</li><li>• dobowe nasilenie objawów (ang. <i>daily symptom score, DSS</i>) w trakcie GPS, pGPS i hGPS (tj. sezonu z wysokim poziomem pylenia traw (ang. <i>high-level grass pollen season</i>));</li><li>• dobowe nasilenie objawów dotyczących nosa (ang. <i>nose daily symptom score, nDSS</i>) w trakcie GPS, pGPS i hGPS;</li><li>• dobowe nasilenie objawów dotyczących oczu (ang. <i>eyes daily symptom score, eDSS</i>) w trakcie GPS, pGPS i hGPS;</li><li>• dobowe zużycie leków przeciwalergicznym (ang. <i>daily medication score, DMS</i>) w trakcie GPS, pGPS i hGPS;</li><li>• ocena jakości życia według kwestionariusza standaryzowanego dla nieżyty nosa i zapalenia spojówek (ang. <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, RQLQ</i>) w trakcie GPS i pGPS;</li><li>• występowanie objawów astmy i/lub stosowanie leków przeciwastmatycznych (±dodatni wynik próby rozkurczowej/ stosowanie ICS);</li><li>• występowanie poszczególnych objawów astmy;</li><li>• ocena objawów ARC za pomocą skali ARC VAS;</li><li>• stosowanie leków ratunkowych;</li><li>• liczba dni, w których stosowano leki ratunkowe;</li><li>• parametry laboratoryjne.</li></ul> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events, sTRAEs</i>) - łącznie i poszczególne;</li><li>• zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events, AEs</i>) - łącznie i poszczególne;</li><li>• ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events, srAEs</i>) oraz zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie;</li></ul>



Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"><li>• czas do wystąpienia AEs;</li><li>• czas trwania AEs;</li><li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;</li><li>• zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny.</li></ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"><li>• badania randomizowane z grupą kontrolną;</li><li>• opracowania wtórne;</li><li>• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li></ul>

\* Standaryzowana jednostka jakości tabletki (ang. *Standardised Quality units Tablet, SQ-T*).

## 2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Aż 40% tj. około 15 mln Polaków doświadcza alergii wziewnych, z których u ponad 9 mln występuje alergiczny nieżyt nosa (AR). Najczęstszą przyczynę objawów sezonowego alergicznego nieżyty nosa w Polsce stanowi alergia wobec pyłku roślin, szczególnie wyraźna w populacjach mieszkańców dużych miast. Szacuje się, że alergiczny nieżyt nosa może dotyczyć nawet 29% dzieci w wieku szkolnym (GUS 2024, Kotulska 2022).

Epidemiologia alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek 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, Majkowska-Wojciechowska 2016).

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).

Główny okres pylenia traw to w Europie Centralnej druga połowa maja, czerwiec i pierwsza połowa lipca, w Europie Północnej druga połowa czerwca, lipiec i pierwsza połowa sierpnia, zaś w Europie Południowej i rejonie śródziemnomorskim to maj. W różnych strefach klimatycznych poza różnicami w terminach pylenia traw obserwowane są również znaczne różnice w długości sezonu pylenia. Zróżnicowane są również wartości średnich i maksymalnych stężeń pyłku traw. Ma to znaczący wpływ na występowanie objawów chorobowych u osób z uczuleniem na alergeny pyłku traw, a przede wszystkim na liczbę dni z odczuwalnymi przez chorych objawami klinicznymi oraz na wartości progowe stężenia pyłku traw niezbędne do wywołania objawów chorobowych. W krajach basenu Morza Śródziemnego sezon pylenia traw jest bardzo długi, ale stężenia pyłku traw zwykle są niższe od tych, które notowane są w Europie Centralnej. Wpływa to na stopień nasilenia objawów chorobowych (Rapiejko 2024).

### Chorobowość i zachorowalność na świecie

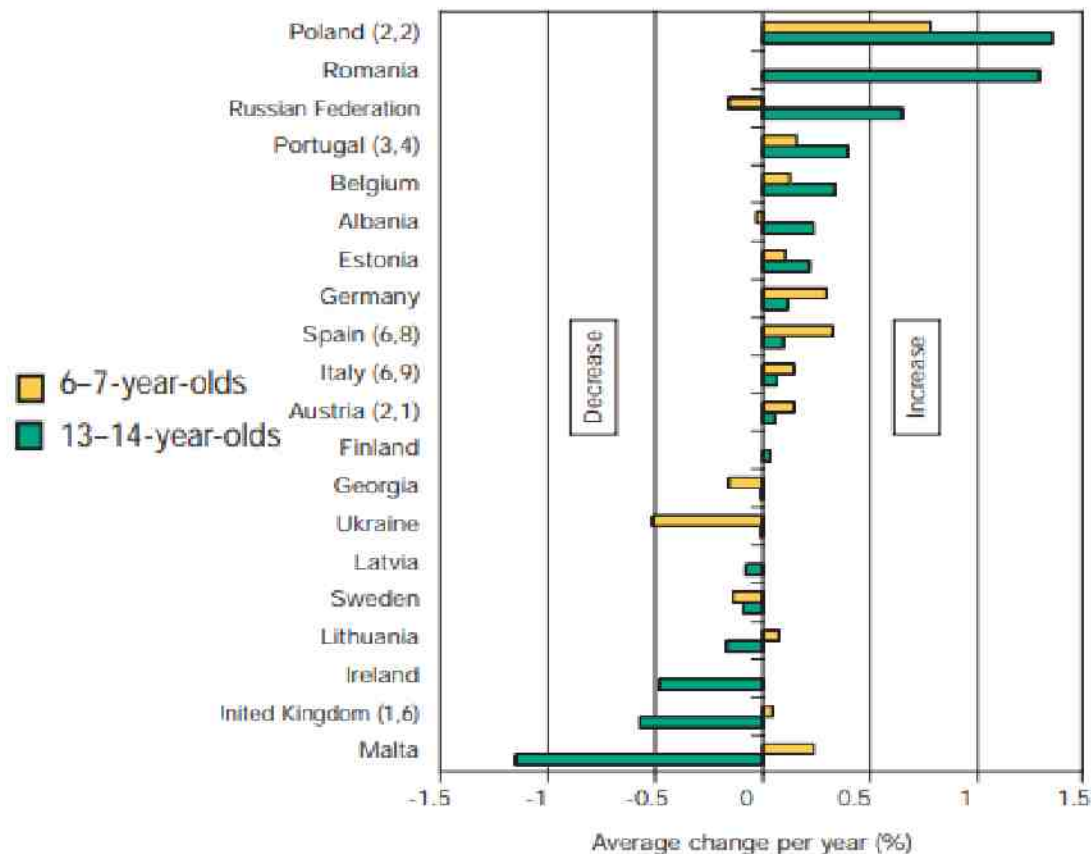
Na świecie na alergiczny nieżyt nosa choruje 10-20% populacji ogólnej, co powoduje, że jest uznawany za najczęstszą chorobę alergiczną na świecie (Samoliński 2014). Obecnie choroba ta jest powszechna na wszystkich kontynentach, a częstość jej występowania zwiększa się. Zachorowalność jest większa w krajach rozwiniętych, wśród mieszkańców aglomeracji miejskich oraz w młodszych grupach wiekowych. w Europie

choruje 17-28,5% osób dorosłych. Osoby z alergicznym nieżytem nosa stanowią 30-60% wszystkich przypadków nieżyty nosa (Rutkowski 2008, Szczeklik 2022). Alergiczne zapalenie spojówek (AC) występuje z kolei u 15-45% populacji ogólnej. Szacuje się, że dotyka ono ok. 25-29% dzieci. Najczęściej współistnieje z innymi chorobami alergicznymi, zwłaszcza z alergicznym nieżytem nosa (Szczeklik 2022).

Według dostępnych doniesień, globalna częstość występowania alergicznego nieżyty nosa waha się od 0,8% do 14,9% u dzieci w wieku 6-7 lat i od 1,4% do 39,7% u dzieci w wieku 13-14 lat. W 80% przypadków objawy AR występują przed ukończeniem 20. roku życia, z czego w 40% przed 6. rokiem życia (Licari 2014, Tenero 2023).

Większość aktualnej wiedzy na temat AR u dzieci pochodzi ze standaryzowanego badania *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*. W fazie pierwszej badanie ukończyło 156 ośrodków w 56 krajach (EUFOREA 2021). Wyniki tej fazy pozwoliły na zaobserwowanie, że częstość występowania chorób alergicznych różniła się w zależności od ośrodka niekiedy ponad 20-krotnie. Objawy nieżyty nosa (oraz astmy i egzemy) występowały częściej w niektórych zamożnych krajach zachodnich takich jak Wielka Brytania, Nowa Zelandia czy Australia. Ciężkie objawy choroby występowały częściej w krajach o niższych i średnich dochodach, w szczególności w Afryce i Ameryce Łacińskiej (EUFOREA 2021). II faza badania ISAAC dostarczyła z kolei informacji na temat czynników potencjalnie wpływających na częstość występowania analizowanych chorób alergicznych. W III fazie ISAAC - 2/3 ośrodków powtórzyło badanie. Odnotowano, że częstość występowania objawów m.in. nieżyty nosa i astmy wzrosła w ciągu 15 lat, zwłaszcza u młodszych dzieci. Zaobserwowano, że objawy AR często rozpoczynają się w wieku poniżej 5. roku życia, natomiast częstość występowania AR zwiększyła się z 8,5% w grupie wiekowej 6-7 lat do 14,6% w grupie wiekowej 13-14 lat (Asher 2006, EUFOREA 2021).

Rys. 1. Rozpowszechnienie ARC u dzieci w zależności od kraju w badaniu ISAAC (WHO 2007).



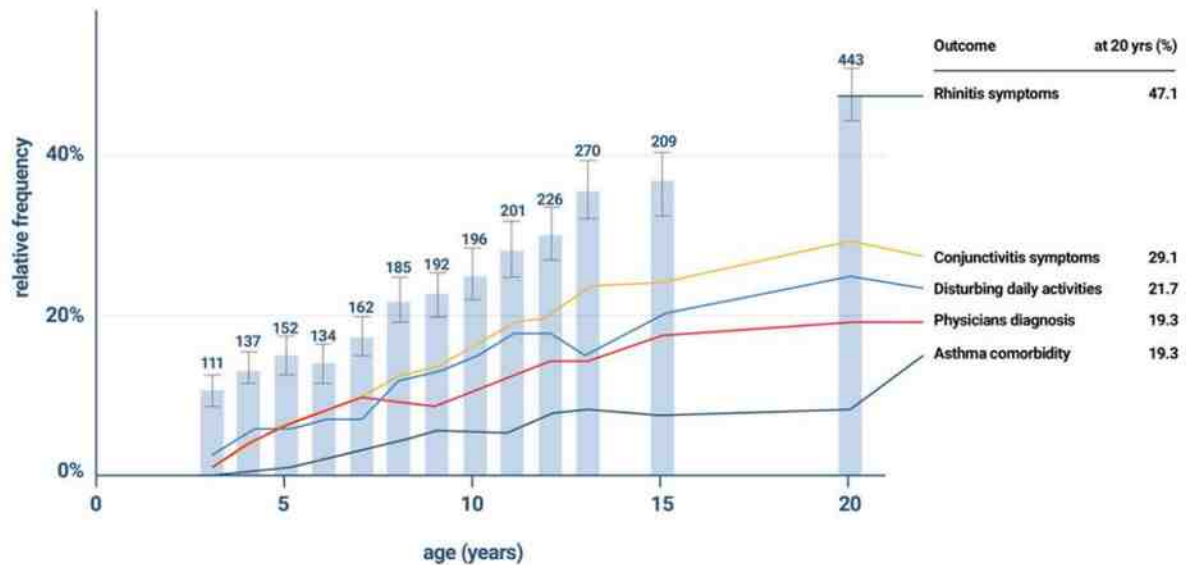
Wyniki przeglądu systematycznego, którego celem było oszacowanie częstości występowania zdiagnozowanego AR u dzieci do 18 roku życia, na podstawie badań przekrojowych i kohortowych, opublikowanych w języku angielskim w latach 2012-2022 (przeprowadzonych w USA i Europie) wskazują z kolei, że zdiagnozowany AR występuje u ok. 10,5% dzieci, aktualnie występujący AR zgłoszony przez pacjenta u ok. 18% dzieci, a AR w wywiadzie oraz zgłoszony przez pacjenta u blisko 20% dzieci (Licari 2023). Z kolei odpowiednie odsetki odnoszące się do częstości występowania ARC w populacji dzieci wynoszą odpowiednio 8%, 13% i 28%.



W badaniu przeprowadzonym wśród 1 314 noworodków w 5 niemieckich miastach wykazano, że częstość występowania AR i chorób współistniejących takich jak m.in. AC rośnie wraz z wiekiem - patrz Rys. 2. Zaobserwowano, że w przypadku dzieci między 3 a 12 rokiem życia liczba zachorowań zwiększa się o ok. 2% rocznie (Gough 2015, Grabenhenrich 2015, EUFOREA 2021).



Rys. 2. Częstość występowania objawów m.in. AR i AC w zależności od wieku (Gough 2015, Grabenhenrich 2015, EUFOREA 2021).



Dotychczas opublikowano niewiele danych odnoszących się do epidemiologii AC na świecie. AC stanowi ok. 98% przypadków chorób alergicznych oczu. Badacze przeważnie skupiają się na ocenie związku alergicznego nieżyty nosa z alergicznym zapaleniem spojówek. Szacuje się, że 60-95% chorych na AR współistnieje z alergicznym zapaleniem spojówek, jednakże w przypadku chorych na astmę i AR alergiczne zapalenie spojówek może być często niezdiagnozowane (APD Oralair, Szczeklik 2022). Badanie ISAAC nie skupiało się na epidemiologii AC jako autonomicznej jednostki chorobowej, jednak wykazano, że występowanie ARC wynosi od 0,8% do 14,9% w grupie dzieci w wieku 6-7 lat oraz od 1,4% do 39% w grupie dzieci 13-14 letnich. Z kolei badania populacji w Turcji wskazują, że 7,1% dzieci cierpi na zapalenie spojówek (APD Oralair).

Najczęściej pierwsze objawy AC pojawiają się u młodzieży. Szacuje się, że w krajach rozwiniętych AC może dotyczyć 20% społeczeństwa. Wśród osób dorosłych AC może występować u ok. 40% osób. Badanie przeprowadzone z kolei w USA pokazuje, że problem ten może dotyczyć ok. 15-20% osób. Wśród szwedzkiej młodzieży, występowanie AC oszacowano na ok. 19,1% (APD Oralair).

### **Chorobowość i zachorowalność w Polsce**

W Polsce i w Europie najczęstszą przyczynę uczuleń i sezonowego nieżyty nosa stanowi alergologia wobec pyłku roślin, szczególnie wyraźna w populacjach mieszkańców dużych miast. Dorastanie w zanieczyszczonym środowisku miejskim lokuje wiele dzieci w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia alergii już we wczesnym dzieciństwie. Według ogólnopolskich badań ECAP, alergeny pyłku traw to, klinicznie najistotniejsza grupa aeroalergenów w Polsce. Stwierdzono, że średnio 21% badanych miało dodatnie wyniki testów skórnych wobec ekstraktów traw, w tym 16% osób zgłaszało objawy w sezonie ich pylenia (Majkowska-Wojciechowska 2016).

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

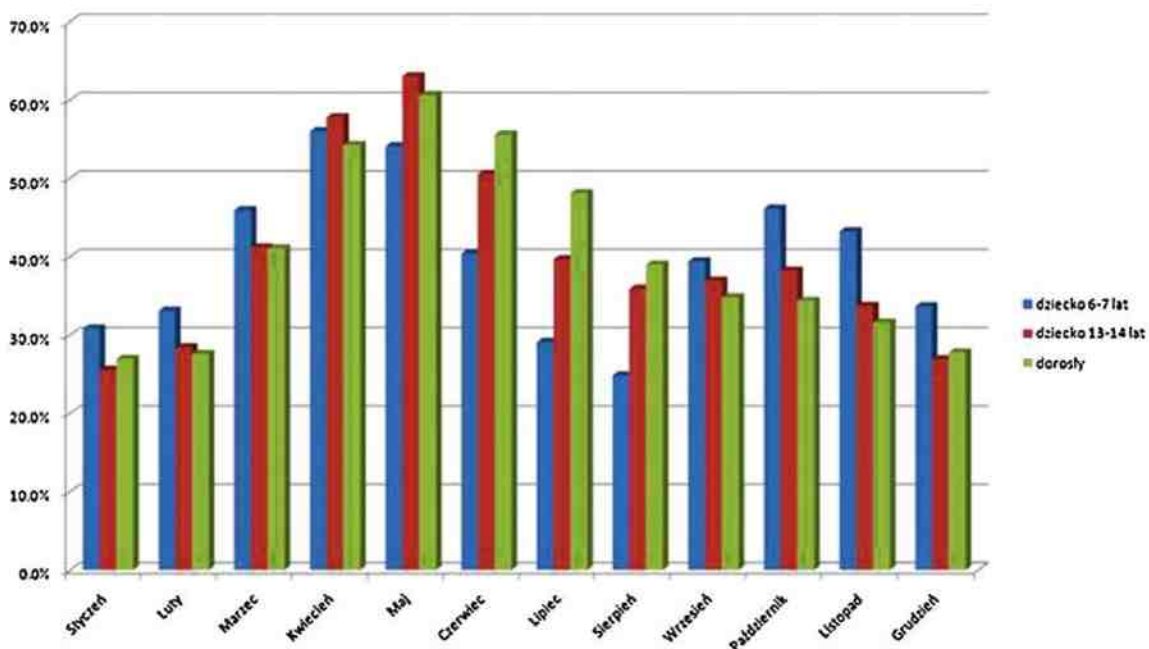
liczby osób chorujących na alergię w społeczeństwie polskim doprowadził do zakrojonego na szeroką skalę badania epidemiologicznego ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) wykorzystującego systemy ISAAC (*the International Study of Asthma and Allergy in Childhood*) i ECRHS II (*the European Community Respiratory Health Survey II*) (Samoliński 2014).

W latach 1995-2006 prof. Emeryk badał chorobowość AR u dzieci w wieku 8-14 lat w Lublinie. W przeprowadzonym badaniu uwzględniano jedynie chorych z potwierdzonym przez lekarza rozpoznaniem choroby. W 1995 roku na AR chorowało tylko 5,5% dzieci, po 5 latach odsetek ten wzrósł do 13,6%, a po kolejnych 6 chorobę tę stwierdzano już u 14,2% grupy badanej (Emeryk 2008).

W badaniu kwestionariuszowym ECAP 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. 25,7% (4 783) osób uczestniczących w badaniu ankietowym zbadano w części ambulatoryjnej (Samoliński 2014).

Objawy alergii dróg oddechowych występują przez większą część roku, a odsetek chorych aktywnie (przez więcej niż 4 tygodnie) wynosi ponad 50% uczulonych. Wyraźne zaostrzenia dolegliwości zgłaszane są przez chorych głównie w okresie letnim - patrz Rys. 3 (Samoliński 2014).

Rys. 3. Miesiąc, w którym występowały objawy związane z nosem w zależności od kategorii wiekowej respondenta (Samoliński 2014).



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 trawy występowały u 16,0% pacjentów, mimo pozytywnych wyników testów skórnych u 21,3% 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). Zgodnie z opinią prof. Samolińskiego z 2023 r. liczba osób z chorobami alergicznymi rośnie w przypadku nowych pokoleń. Profesor nadmienia, że oszacowany w ramach badania ECAP odsetek 6-7 latków z AR wzrósł do ponad 28% (Samoliński 2023).

Wyniki badania ECAP pod kątem częstości występowania nieżytów nosa omówiono również w pracy opublikowanej w 2009 roku. Objawy alergicznego nieżyty 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).

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

Badania prowadzone w grupie dzieci gimnazjalnych z dzielnicy Łódź- Śródmieście w wieku 12-16 lat wskazały na wysoką częstość uczuleń na alergeny pyłku roślin, u 31% wobec pyłku traw, u 25% wobec pyłku bylicy, u 21% wobec pyłku brzozy, natomiast u dzieci wiejskich województwa łódzkiego, wartości te były wielokrotnie niższe, i wynosiły odpowiednio 6% dla pyłku traw, 3% dla bylicy i 2,5% dla brzozy (Majkowska-Wojciechowska 2007). Różnice częstości uczuleń często dotyczą nawet różnych regionów pojedynczego miasta. Badania częstości uczuleń oceniane u dzieci w wieku 7-15 lat, były istotnie wyższe w dzielnicy Łódź-Śródmieście w porównaniu do oddalonej od centrum dzielnicy Łódź-Górna i wyniosły odpowiednio 19% wobec 8% dla ekstraktów pyłku traw, 16% wobec 5% dla chwastów, 12% wobec 4% dla pyłku drzew (Majkowska-Wojciechowska 2016).

Różnice w stężeniu pyłku traw występują także w poszczególnych dzielnicach dużych miast, co ma z kolei znaczący wpływ na nasilenie objawów klinicznych u osób uczulonych na alergeny pyłku traw. Na terenie Warszawy przeprowadzono badania z wykorzystaniem dwóch równocześnie pracujących aparatów do pomiaru stężenia pyłku roślin, które zostały umieszczone w różnych dzielnicach stolicy, i uzyskaliśmy dane znacząco różniące się od siebie. Pierwszy z aparatów pomiarowych zlokalizowany był na budynku Pałacu-Muzeum w Wilanowie. Budynek otoczony jest starannie utrzymanym parkiem, w którym zieleń jest regularnie pielęgnowana, a trawniki są koszone kilka razy w miesiącu. Całość kompleksu pałacowego jest otoczona wysokimi drzewami, które stanowią naturalną barierę ochronną przed nawiewanymi z najbliższej okolicy ziarnami pyłku roślin. Badania prowadzono w sezonie pylenia traw i wykazano, że na terenie kompleksu pałacowego w Wilanowie jedynie dwukrotnie (dwa dni) przekroczone zostało stężenie pyłku traw uznawane za niezbędne do wywołania objawów alergicznym u osób uczulonych na alergeny pyłku traw.

Stężenie pyłku traw w punkcie pomiarowym usytuowanym w dzielnicy mieszkaniowej okazało się bardzo wysokie w okresie kilkunastu dni w sezonie pylenia traw. Powyższe wyniki wskazują z jednej strony na konieczność monitorowania stężenia pyłku roślin w różnych częściach dużych miast, a z drugiej zaś strony dają szansę na znalezienie enklaw ubogopyłkowych nawet w szczytowym okresie pylenia traw (Rapiejko 2014).

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

W kontekście specyficznej epidemiologii dzieci i młodzieży, w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, odczuwanych na trawy, dane są ograniczone, a praca na danych historycznych może nie odpowiadać aktualnemu stanowi epidemiologicznemu i potrzebom pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Obecnie standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy z tymotki łąkowej 75 000 SQ-T na liofilizat doustny (Grazax®) nie jest refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowany 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 pyłków traw jest jedynie podawany podskórnym preparat Purethal®, którego wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, obejmującym immunoterapię swoistą (leczenie odczułające) alergii IgE-zależnej pochodzenia wziewnego, z objawami alergicznego nieżyty nosa, alergicznego zapalenia spojówek, astmy oskrzelowej o podłożu alergicznym.

Natomiast w leczeniu objawowym nieżyty nosa i zapalenia spojówek refundowane są: glikokortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe – wykaz wszystkich tych preparatów wraz z poziomem finansowania przedstawiono w aneksie 14.1.



## 3 Metody

### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie produktu leczniczego Grazax® 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:

- dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym przez pyłki traw oraz z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw;
- badania przeprowadzone w populacji, w której co najmniej 50% pacjentów stanowiły dzieci poniżej 18 roku życia;

##### Interwencja:

- Grazax®, standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy z tymotki łąkowej (*Phleum pratense*) 75 000 SQ-T<sup>3</sup> na liofilizat doustny;

##### Komparatory:

- Purethal® (mieszanka alergoidów pyłków roślin<sup>4</sup>, zawiesina do wstrzykiwań);

##### Punkty końcowe:

W ramach oceny skuteczności:

- średnie nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa (ang. *total combined score*, TCS) w trakcie całego sezonu pylenia traw (ang. *grass pollen season*, GPS) i szczytowego okresu pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*, pGPS);
- dobowe nasilenie objawów (ang. *daily symptom score*, DSS) w trakcie GPS, pGPS i hGPS (tj. sezonu z wysokim poziomem pylenia traw (ang. *high-level grass pollen season*));

---

<sup>3</sup> Standaryzowana jednostka jakości tabletki (ang. *Standardised Quality units Tablet*, SQ-T).

<sup>4</sup> Mieszanka alergoidów pyłków następujących traw: *agrostis stolonifera*, *anthoxanthum odoratum*, *dactylis glomerata*, *lolium perenne*, *arrhenatherum elatius*, *festuca rubra*, *poa pratensis*, *secale cereale*, *holcus lanatus*, *phleum pratense*.

- dobowe nasilenie objawów dotyczących nosa (ang. *nose daily symptom score*, nDSS) w trakcie GPS, pGPS i hGPS;
- dobowe nasilenie objawów dotyczących oczu (ang. *eyes daily symptom score*, eDSS) w trakcie GPS, pGPS i hGPS;
- dobowe zużycie leków przeciwalergiczných (ang. *daily medication score*, DMS) w trakcie GPS, pGPS i hGPS;
- ocena jakości życia według kwestionariusza standaryzowanego dla nieżyty nosa i zapalenia spojówek (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*, RQLQ) w trakcie GPS i pGPS;
- występowanie objawów astmy i/lub stosowanie leków przeciwastmatycznych ( $\pm$  dodatni wynik próby rozkurczowej/ stosowanie ICS);
- występowanie poszczególnych objawów astmy;
- ocena objawów ARC za pomocą skali ARC VAS;
- stosowanie leków ratunkowych;
- liczba dni, w których stosowano leki ratunkowe;
- parametry laboratoryjne.

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, sTRAEs) - łącznie i poszczególne;
- zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs) - łącznie i poszczególne;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, srAEs) oraz zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie;
- czas do wystąpienia AEs;
- czas trwania AEs;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny.

Rodzaj badań:

do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne fazy II, III lub IV, które zostały określone jako:

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

Dodatkowo, ze względu na spodziewany brak badań efektywności klinicznej, umożliwiających bezpośrednio porównanie preparatu Grazax® z preparatem Purethal® w analizowanym wskazaniu, w ramach przeglądu systematycznego poszukiwano również randomizowanych badań klinicznych umożliwiających porównanie pośrednie (poprzez placebo).

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T na liofilizat doustny (Grazax®) w analizowanej populacji chorych (dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym przez pyłki traw oraz z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw), przeprowadzone w populacji co najmniej 100 pacjentów leczonych w ramieniu interwencji. W przypadku nieodnalezienia pełnotekstowych publikacji, dotyczących badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, spełniających opisane powyżej kryteria włączenia, włączano doniesienia opublikowane w formie abstraktów konferencyjnych.

Do przeglądu **badań 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 (Pubmed, *the Cochrane Library*, EMBASE), oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T na liofilizat doustny (Grazax®) w analizowanej populacji chorych w porównaniu do preparatu Purethal® lub leczeniem objawowym.

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:

- badania przeprowadzone w populacji, w której >50% pacjentów stanowili dorośli powyżej 18 roku życia (z wyjątkiem badań, w których >50% pacjentów stanowili dorośli, ale wyniki raportowano również dla subpopulacji pediatrycznej);
- niewłaściwa dawka preparatu Grazax®;
- niewłaściwy komparator (np. inne preparaty SLIT);
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- badanie opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków);
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych;
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia;
- RCT lub opracowania wtórne 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 100 chorych leczonych analizowaną interwencją i/lub komparatorem u chorych z alergicznym nieżytem nosa ± zapaleniem spojówek wywołanymi przez pyłki traw;
- nieadekwatny cel badania (np. ocena kosztów czy wpływu na budżet).

## 3.2 Źródła danych

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 21.10.2024 r.;
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 21.10.2024 r.;
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 21.10.2024 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: 21.10.2024 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*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

## 3.3 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 21 października 2024 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, patrz Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4 odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *the Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

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



Ze względu na spodziewaną dużą liczbę trafień w bazach Pubmed i *the Cochrane Library*, w zapytaniach dla tych baz uwzględniono również wykluczenie badań prowadzonych na zwierzętach.

W związku ze spodziewanym brakiem badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorem głównym, poszukiwano również randomizowanych badań klinicznych umożliwiających pośrednie porównanie z Purethalem® poprzez placebo.

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. 2. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Grazax® w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 21.10.2024 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	rhinitis, allergic [MH]	24 521
#2	rhinitis, allergic OR allergic rhinitis OR allergic rhinitides OR rhinitides, allergic	37 139
#3	Hay Fever OR Fever, Hay OR Hayfever	16 863
#4	Grass allerg*	7 333
#5	Pollen Allerg*	16 313
#6	Conjunctivitis, Allergic [MH]	89
#7	Allergic Conjunctivitis OR Allergic Conjunctivites OR Conjunctivites, Allergic OR Conjunctivitis, Atopic OR Atopic Conjunctivitis OR Atopic Conjunctivites OR Conjunctivites, Atopic	6 464
#8	hypersensitivity [TW] OR allergy [TW] OR atopy [TW] OR atopic [TW] OR allergic [TW]	353 863
#9	#1 OR #2 OR #3	38 551
#10	#4 OR #5	18 632
#11	#6 OR #7	6 464
#12	#8 AND #11	6 460
#13	#9 OR #10 OR #12	52 640
#14	Desensitization, Immunologic [MH] OR Allergens [MH]	56 808
#15	desensiti* OR hyposensiti* OR allergen immunotherapy	49 021
#16	#14 OR #15	90 753
#17	#13 OR #16	126 501
#18	Phleum pratense OR Phleum pretense OR timothy	7 887
#19	extract OR lyophilisate	1 239 833
#20	#18 AND #19	781
#21	Grazax	64
#22	"75 000 SQ-T" or "75,000 SQ-T" or "75.000 SQ-T"	19
#23	#20 OR #21 OR #22	831

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#24	glutaraldehyde	20 683
#25	#10 AND #24	124
#26	Purethal	13
#27	"20 000 AUM/ml" or "20,000 AUM/ml" or "20.000 AUM/ml"	2
#28	#25 OR #26 OR #27	138
#29	#23 OR #28	957
#30	#17 AND #29	676
#31	Animals [MH] NOT Humans [MH]	5 267 639
#32	#30 NOT #31	632

Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Grazax® w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 21.10.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'allergic rhinitis'/exp	61 418
#2	'rhinitis, allergic' OR 'allergic rhinitis' OR 'allergic rhinitides' OR 'rhinitides, allergic'	49 400
#3	'Hay Fever' OR 'Fever, Hay' OR 'Hayfever'	5 683
#4	'Pollen Allerg*'/exp OR 'Pollen Allerg*'	24 008
#5	'Grass allerg*'/exp OR 'Grass allerg*'	757
#6	'Conjunctivitis, Allergic'/exp OR 'Conjunctivitis, Allergic'	7 376
#7	'Allergic Conjunctivitis' OR 'Allergic Conjunctivides' OR 'Conjunctivitides, Allergic' OR 'Conjunctivitis, Atopic' OR 'Atopic Conjunctivitis' OR 'Atopic Conjunctivides' OR 'Conjunctivitides, Atopic'	6 644
#8	'hypersensitivity' OR 'allergy' OR 'atopy' OR 'atopic' OR 'allergic'	768 764
#9	#1 OR #2 OR #3	67 083
#10	#4 OR #5	24 433
#11	#6 OR #7	7 929
#12	#8 AND #11	7 368
#13	#9 OR #10 OR #12	75 098
#14	'immunotherapy'/exp OR 'desensitization'/exp OR 'allergen'/exp	442 717
#15	desensiti* OR hyposensiti* OR 'allergen immunotherapy'	59 594
#16	#14 OR #15	470 188
#17	#13 OR #16	520 542
#18	'Phleum pratense' OR 'Phleum pretense' OR 'timothy'	180 597
#19	'extract' OR 'lyophilisate'	576 469
#20	#18 AND #19	2 079
#21	'Grazax'	308
#22	'75 000 SQ-T' OR '75,000 SQ-T' or '75.000 SQ-T'	95
#23	#20 OR #21 OR #22	2 354
#24	'glutaraldehyde'	26 706
#25	#10 AND #24	116

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#26	'Purethal'	57
#27	'20 000 AUM/ml' or '20,000 AUM/ml' or '20.000 AUM/ml'	2
#28	#25 OR #26 OR #27	174
#29	#23 OR #28	2 503
#30	#17 AND #29	1 258
#31	animal/exp NOT human/exp	6 195 731
#32	#30 NOT #31	1 143
#33	#32 AND [embase]/lim	1 098

Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Grazax® w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 21.10.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees	3 872
#2	'rhinitis, allergic' OR 'allergic rhinitis' OR 'allergic rhinitides' OR 'rhinitides, allergic'	9 347
#3	'Hay Fever' OR 'Fever, Hay' OR 'Hayfever'	823
#4	'Pollen Allerg*'	3 826
#5	'Grass allerg*'	1 856
#6	MeSH descriptor: [Conjunctivitis, Allergic] explode all trees	783
#7	'Allergic Conjunctivitis' OR 'Allergic Conjunctivides' OR 'Conjunctivides, Allergic' OR 'Conjunctivitis, Atopic' OR 'Atopic Conjunctivitis' OR 'Atopic Conjunctivides' OR 'Conjunctivides, Atopic'	2 030
#8	'hypersensitivity' OR 'allergy' OR 'atopy' OR 'atopic' OR 'allergic'	53 596
#9	#1 OR #2 OR #3	9 635
#10	#4 OR #5	4 047
#11	#6 OR #7	2 030
#12	#8 AND #11	2 030
#13	#9 OR #10 OR #12	12 083
#14	MeSH descriptor: [Immunotherapy] explode all trees	12 295
#15	MeSH descriptor: [Desensitization, Immunologic] explode all trees	1 389
#16	MeSH descriptor: [Allergens] explode all trees	2 502
#17	#14 OR #15 OR #16	13 803
#18	'desensiti*' OR 'hyposensiti*' OR 'allergen immunotherapy'	6 048
#19	#17 OR #18	18 330
#20	#13 OR #19	27 935
#21	'Phleum pratense' OR 'Phleum pretense' OR 'timothy'	687
#22	'extract' OR 'lyophilisate'	21 921
#23	#21 AND #22	211
#24	'Grazax'	93





- 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 14.9 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

### 3.6 Strategia ekstrakcji danych

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

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

### 3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi.

W badaniach włączonych do przeglądu, wyniki dla zmiennych dychotomicznych przedstawiono w postaci odsetków chorych, u których wystąpiło zdarzenie. 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 Grazax® w leczeniu modyfikującym nieżytu nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia w porównaniu z preparatem Purethal®. Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE i *the Cochrane Library* oraz na wybranych stronach agencji oceny technologii medycznych z datą odcięcia 21 października 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 Grazax® i preparatu Purethal® lub leczenia objawowego w analizowanej populacji chorych. Również na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

Ostatecznie do części głównej niniejszego przeglądu **włączono 10 opracowań wtórnych** (CADTH 2014, Aasbjerg 2015, Calderon 2009, Calderon 2011, Devillier 2014, Di Bona 2015, Dranitsaris 2014, Farraia 2022, Meadows 2013, Yang 2023), umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Grazax w porównaniu z placebo, stosowanymi w terapiach dodanych do leczenia objawowego w populacji chorych od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanymi przez pyłki traw.

Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych, wtórnych, efektywności praktycznej), przedstawiono w rozdz. 4.1.2.

Spis badań wykluczonych z przeglądu systematycznego przedstawiono w aneksie (patrz rozdz. 14.7).



Tab. 5. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
CADTH 2014	Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych standaryzowanego ekstraktu alergenowego trawy tymotki łąkowej w postaci tabletki podjęzykowej 2 800 BAU (Grastek).	Dorośli i dzieci w wieku $\geq 5$ lat z umiarkowanym-ciężkim sezonowym AR lub ARC, wywołanym przez pyłki traw.	Grastek, SLIT, SCIT	Opublikowane i nieopublikowane podwójnie zaślepienie RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• łagodzenie objawów;</li> <li>• HRQoL;</li> <li>• stosowanie leków ratunkowych;</li> <li>• AEs;</li> <li>• SAEs;</li> <li>• zgony;</li> <li>• WDAEs.</li> </ul>
Aasbjerg 2015	Porównanie częstości występowania AEs podczas stosowania SCIT oraz SLIT w leczeniu AR wywołanego przez pyłki traw	Pacjenci z AR wywołanym przez pyłki traw <i>Phleum Pratense</i>	SLIT: Grazax, Oralair; SCIT: ALK AluTard 225, Greer Laboratories, standardized grass pollen Extracts.	badania kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AEs.</li> </ul>
Calderon 2009	Ocena oparta na dowodach naukowych (ang. evidence-based medicine, EBM) m.in. skuteczności i bezpieczeństwa komercyjnie dostępnych preparatów podskórnych i podjęzykowych, stosowanym w immunoterapii ARC wywołanej przez trawy z rodziny wiechlinowatych	Pacjenci z ARC wywołanym przez pyłki traw	SCIT/SLIT zawierające wyciągi z traw w tym m.in. z <i>P. Pratense</i>	podwójnie zaślepienie RCT z grupą kontrolną w postaci placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DSS;</li> <li>• DMS;</li> <li>• AEs;</li> <li>• przestrzeganie zaleceń lekarskich;</li> <li>• ciężkie AEs wywołane lekami.</li> </ul>
Calderon 2011	Ocena skuteczności SLIT w porównaniu z placebo w zakresie redukcji objawów dotyczących oczu, zapotrzebowania na	Pacjenci z ARC lub AC	SLIT, SCIT	podwójnie zaślepienie RCT z grupą kontrolną w postaci placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwszorzędowy punkt końcowy: TCS;</li> <li>• drugorzędowe punkty końcowe: eDSS (świąd oczu, zaczerwienienie</li> </ul>

Opracowanie	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
	leki objawowe oraz wrażliwości na alergeny				oczu, łzawienie oczu, obrzęk oczu), eDMS, CIAS.
Devillier 2014	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków należących do różnych klas, stosowanych w leczeniu ARC wywołanego przez pyłki traw	Dorośli, młodzież i dzieci z sezonowym ARC, wywołanym przez pyłki traw	leki przeciwhistaminowe drugiej generacji, donosowe kortykosteroidy i SLIT w postaci tabletek, zawierające wyciągi z pyłków traw oraz pojedyncze produkty tj. połączenie azelastyny i flutykaonu (MP29-02), antagonistą eceptora leukotrienowego (montelukast)	duże (N>100) podwójnie zaślepione RCT z grupą kontrolną w postaci placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DSS;</li> <li>• RCI.</li> </ul>
Di Bona 2015	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa podjęzykowych tabletek stosowanych terapii sezonowego ARC, wywołanego przez pyłki traw	Pacjenci z ARC wywołanym przez pyłki traw	SLIT	badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DSS;</li> <li>• DMS.</li> </ul>
Dranitsaris 2014	Pośrednie porównanie skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów związanych ze stosowaniem preparatów Oralair®, Grazax® i SCIT.	Pacjenci z sezonowym AR wywołanym przez pyłki traw	Oralair®, Grazax® i SCIT	podwójnie zaślepione RCT z grupą kontrolną w postaci placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana DSS;</li> <li>• ryzyko przerwania leczenia;</li> <li>• parametry kosztowe.</li> </ul>
Farraia 2022	Ocena i aktualizacja obecnego stanu wiedzy na temat immunoterapii stosowanej w prewencji	Zdrowi lub chorzy z chorobami alergicznymi tj. AR, AZS, ARC.	SLIT, SCIT	kontrolowane badania randomizowane i nierandomizowane	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wystąpienie astmy.</li> </ul>



Opracowanie	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
	astmy.				
Meadows 2013	Porównanie skuteczności i kosztowej opłacalności stosowania SCIT i SLIT w leczeniu sezonowego AR.	Dorośli i/lub dzieci ze zdiagnozowanym umiarkowanym-ciężkim sezonowym AR	SLIT, SCIT	podwójnie zaślepione RCT z grupą kontrolną w postaci placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DSS;</li> <li>• DMS;</li> <li>• TCS;</li> <li>• AEs.</li> </ul>
Yang 2023	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa SCIT vs SLIT u dzieci z AR	Dzieci ( $\leq 18$ lat) z AR	SLIT, SCIT	otwarte lub zaślepione badania kontrolowane, badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DSS;</li> <li>• DMS;TCS;</li> <li>• wystąpienie astmy;</li> <li>• wystąpienie nowych alergii;</li> <li>• TRAEs.</li> </ul>

Tab. 6. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych, wyniki i wnioski.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / $\geq 2$ autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Główne wyniki	Wnioski autorów
CADTH 2014	Medline, Embase, PubMed.	Tak/ tak /tak	8 badań (28 publikacji) w tym P05239, GT-12	<p>P05239: 75 000 SQ-T SLIT (N=149) vs PLA (N=158):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cały GPS (N=149 vs N=158): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ średni DSS: 3,71 (SE=0,40) vs 4,91 (SE=0,41): MD=-1,2- [95%CI: -1,95; -0,45, p=0,005;</li> <li>○ mediana (min; max) DSS: 3,39 (0,0; 14,22) vs 4,34 (0,0; 17,95);</li> <li>○ średni DMS: 0,91 (SE=0,25) vs 1,33 (SE=0,23) : MD=-0,42 [95%CI : -0,88; 0,03], p=ns;</li> <li>○ mediana DMS (min; max): 0,12 (0,0; 10,85) vs 0,64 (0,0; 11,08);</li> <li>○ średni TCS: 4,62 (SE=0,52) vs 6,25 (SE=0,51): MD=-1,63 [95%CI: -2,60; -0,66],</li> </ul> </li> </ul>	Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego wykazano, że leczenie sezonowe preparatem 75 000 SQ-T SLIT wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym wynikiem DSS oraz stosowaniem leków ratunkowych w trakcie GPS, zarówno u dzieci jak i dorosłych. W zakresie oceny bezpieczeństwa, najczęściej występujące

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / $\geq 2$ autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Główne wyniki	Wnioski autorów
				<p>p=0,001;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mediana (min; max) TCS: 3,82 (0,0; 22,66) vs 5,81 (0,0; 23,95);</li> <li>○ średni MSD: 47,37 (SE=4,0) vs 35,33 (SE=3,7): MD=12,05 dni [95%CI: 4,83; 19,27], p=0,001;</li> <li>○ mediana (min, max) MSD: 40,63 (0,0; 100,0) vs 20,71 (0,0; 100,0);</li> <li>○ średni VAS: 21,62 (SE=2,7) vs 27,91 (SE=2,7): MD=-6,28 [95%CI: -11,2; -1,33], p=0,013;</li> <li>○ mediana (min, max) VAS: 15,67 (0,0; 88,1) vs 21,10 (0,0; 99,8);</li> <li>○ średni RQLQ<sup>6</sup>=1,45 (SD=0,11) vs 1,77 (SD=0,12); MD=-0,32 [95%CI: -0,60; -0,03], p=0,042;</li> <li>○ mediana RQLQ<sup>6</sup> (min, max)=1,36 (0,0; 4,91) vs 1,69 (0,0; 4,70);</li> <li>○ wystąpienie asmty<sup>7</sup>, n (%): 2 (1%) vs 3 (2%);</li> <li>● pGPS (N=147 vs N=153): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ średni DSS: 3,81 (SE=0,40) vs 5,20 (SE=0,4): MD=-1,49 [95%CI: -2,30; -0,67, p&lt;0,001];</li> <li>○ mediana (min; max) DSS: 3,5 (0,0; 14,5) vs</li> </ul> </li> </ul>	<p>zdarzenia niepożądane raportowane w grupie interwencji dotyczyły jamy ustnej i gardła. Odsetek chorych, którzy doświadczyli ciężkich zdarzeń niepożądanych bądź wycofali się z udziału w badaniu z uwagi na AEs był niewielki i porównywalny w obydwu grupach.</p>

<sup>6</sup> Parametr oceniany w grupie 109 pacjentów przyjmujących 75 000 SQ-T SLIT oraz 111 pacjentów w grupie PLA.

<sup>7</sup> Parametr oceniano w populacji 175 pacjentów z grupy 75 000 SQ-T SLIT oraz 169 pacjentów z grupy PLA.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / $\geq 2$ autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Główne wyniki	Wnioski autorów
				<p>4,73 (0,0; 18,0);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ średni DMS: 0,92 (SE=0,3) vs 1,55 (SE=0,3): MD=-0,63 [95%CI: -1,26; -0,00], p=0,049;</li> <li>○ mediana DMS (min; max): 0,0 (0,0; 17,0) vs 0,44 (0,0; 16,5);</li> <li>○ średni TCS: 4,73 (SE=0,6) vs 6,85 (SE=0,6): MD=-2,12 [95%CI: -3,30; -0,95], p&lt;0,001;</li> <li>○ mediana (min; max) TCS: 4,00 (0,0; 29,1) vs 6,53 (0,0; 28,9).</li> </ul> <p><u>GT-12: 75 000 SQ-T SLIT (N=117) vs PLA (N=121):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cały GPS: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ średni DSS: 2,18 (95%CI: 1,82; 2,58) vs 2,80 (95%CI: 2,45; 3,18): MD=-0,62 [95%CI : -1,15; -0,10], p=0,022 ;</li> <li>○ mediana (min; max) DSS: 2,1 (0,0) vs 2,9 (0,1; 9,8);</li> <li>○ średni DMS: 0,78 [95%CI: 0,43 ; 1,30] vs 1,19 [95%CI: 0,74; 2,64], p=0,016 ;</li> <li>○ mediana (min, max) DMS: 0,8 (0,0; 21,2) vs 1,2 (0,0; 15,3);</li> <li>○ średni TCS: 3,70 [95%CI: 2,94; 4,54] vs 4,87 [95%CI: 4,08; 5,73]: MD=-1,18 [95%CI: -2,17; -0,19], p=0,022;</li> <li>○ mediana (min; max) TCS: 3,4 (0,0; 35,7) vs 4,9 (0,2; 18,6);</li> <li>○ średni MSD: 51,57 [95%CI: 44,93; 58,21] vs 42,33 [95%CI: 36,02; 48,64]: MD=9,24 dni [95%CI: 1,32; 17,16], p=0,0225;</li> <li>○ średni VAS: 11,03 [95%CI: 8,69; 13,64] vs 13,82 [95%CI: 11,68; 16,14]: MD=-2,80</li> </ul> </li> </ul>	

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / $\geq 2$ autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Główne wyniki	Wnioski autorów
				<p>[95%CI: -6,10; 0,50], p=ns;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mediana (min, max) VAS: 9,0 (0,0; 96,9) vs 13,0 (0,0; 62,4);</li> <li>• pGPS: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ średni DSS: 2,84 vs 3,91: MD=-1,07 [95%CI: -1,81; -0,32], p=0,0059;</li> <li>○ mediana (min; max) DSS: 3,9 (0,0 ; 13,4) vs 2,9 (0,0; 13,3) ;</li> <li>○ średni DMS: nr vs nr : MD=-0,80 [95%CI: =1,53; -0,13], p=0,0013;</li> <li>○ mediana (min, max) DMS: 0,87 vs 2,40;</li> </ul> </li> </ul>	
Aasbjerg 2015	PubMed, EMBASE, Micromedex, brak informacji na temat daty odcięcia	Tak/ tak /nie	15 badań klinicznych w tym P05239	<p><u>75 000 SQ-T SLIT (N=175):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TRAEs łącznie: n=122 (70%) ; <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pokrzywka: n=3 (2%);</li> <li>○ napad astmy: 1 (&lt;1%) ;</li> </ul> </li> <li>• AEs prowadzące do przerwania leczenia: 13 (7%).</li> </ul>	Na podstawie uwzględnionych dowodów naukowych można stwierdzić, że większość leków wywołuje zbliżone AEs, których nasilenie jest prawdopodobnie mniejsze w przypadku stosowania SLIT. Brak jest jednak bezpośredniego porównania bezpieczeństwa i skuteczności terapii SLIT vs SCIT.
Calderon 2009	MEDLINE, Embase, the Cochrane Library, data odcięcia:	Tak/ tak /tak	33 badania RCT, w tym GT-12	<p><u>GT-12: 75 000 SQ-T SLIT vs PLA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średni DSS=2,67 (SD=2,38) vs 3,17 (SD=2,14), p=0,0195 ;</li> </ul>	Brak wniosków specyficznych dla stosowania SLIT w populacji chorych



Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / $\geq 2$ autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Główne wyniki	Wnioski autorów
	styczeń 2009 r.			<ul style="list-style-type: none"> <li>• średni DMS=2,13 (SD=3,48) vs 2,53 (SD=3,03), <math>p=0,0156</math> ;</li> <li>• AEs: 109 (87%) vs 106 (83%) ;</li> <li>• Przestrzeganie zaleceń lekarza (ang. <i>compliance</i>): 94% vs 95%, ogółem 93%.</li> </ul>	w wieku 5-18 lat z ARC. Według autorów, badania dotyczące SLIT w terapii sezonowego ARC dostarczają specjalistom najsilniejszych dowodów naukowych, umożliwiając wyciągnięcie wiarygodnych wniosków.
Calderon 2011	CENTRAL, Medline, Embase, Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS), Biosis Previews, metaRegister of Controlled Trials (mRCT), the Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR), SCOPUS, the UK Clinical Trials Gateway; data odcięcia 19 lutego 2011 r.	Tak/ tak /tak	42 badania RCT, w tym GT-12	<p>75 000 SQ-T SLIT (N=117) vs PLA (N=121):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w trakcie hGPS - średnie eDSS=0,91 (SD=0,95) vs 1,23 (SD=1,14): -0,30 [95%CI : -0,56 ; -0,05], <math>p&lt;0,05</math> ;</li> <li>• w trakcie GPS - średnie eDSS=0,66 (SD=0,76) vs 0,79 (SD=0,73): -0,17 [95%CI : -0,43 ; 0,08].</li> </ul>	Brak wniosków specyficznych dla stosowania SLIT w populacji chorych w wieku 5-18 lat z ARC lub AC. Generalnie autorzy publikacji wnioskują, że stosowanie SLIT jest umiarkowanie skuteczne w redukcji eDSS u pacjentów z ARC i AC. Włączone badania charakteryzowały się jednak pewnymi ograniczeniami, stąd istnieje potrzeba przeprowadzenia dalszych, długoterminowych badań.
Devillier	MEDLINE,	Tak/tak/	38 publikacji: 4	P05239 75 000 SQ-T SLIT (N=173) vs PLA (N=167):	Brak wniosków

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / $\geq 2$ autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Główne wyniki	Wnioski autorów
2014	Embase, the Cochrane Library; poszukiwano badań dla preparatów, które dostały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w ciągu ostatnich 16 lat tj. w latach 1997-2013	tak	publikacje dot. oceny montelukastu, 3 publikacje dot. oceny MP29-0, 28 publikacji dot. leczenia objawowego i 6 badań dotyczących oceny SLIT, zawierających wyciąg z trawy tymotki łąkowej, w tym badania P05239 i GT-12	<ul style="list-style-type: none"> <li>• średni DSS: 3,71 (SD=4,88) vs 4,91 (SD=5,16): -0,24 [95%CI : -0,45 ; -0,03, p=0,028; <u>GT-12 : 75 000 SQ-T SLIT (N=117) vs PLA (N=121):</u></li> <li>• średni DSS: 2,67 (SD=2,38) vs 3,17 (SD=2,14): -0,22 [95%CI : -0,48 ; 0,03], p=ns.</li> </ul>	specyficznych dla stosowania SLIT w populacji chorych w wieku 5-18 lat z ARC. Generalnie SLIT wykazywały większy kliniczny wpływ w porównaniu z lekami przeciwhistaminowymi drugiej generacji i montelukastem oraz zbliżony co kortykosteroidy donosowe. zbliżony
Di Bona 2015	MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, ClinicalTrials.go; data odcięcia 30 kwietnia 2014	Tak/tak/tak	13 badań w tym <sup>8</sup> P05239, GT-12	<p><u>P05239 75 000 SQ-T SLIT (N=149) vs PLA (N=158):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średni DSS: 3,71 (SD=4,88) vs 4,91 (SD=5,16): SMD=-0,24 [95%CI : -0,46; -0,01], p&lt;0,05; MD=-1,20 [95%CI: -2,32; -0,08], p&lt;0,05;</li> <li>• średni DMS: 0,91 (SD=3,66) vs 1,33 (SD=2,58); SMD=-0,13 [95%CI: -0,36; 0,09], p=ns;</li> </ul> <p><u>GT-12: 75 000 SQ-T SLIT (N=117) vs PLA (N=121):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średni DSS: 2,67 (SD=2,38) vs 3,17 (SD=2,14): SMD=-0,22 [95%CI: -0,48 ; 0,03], p=ns; MD=-</li> </ul>	Brak wniosków specyficznych dla stosowania SLIT w populacji chorych w wieku 5-18 lat z ARC. Ogółem wykazano niewielkie dodatkowe korzyści wynikające ze stosowania SLIT w odniesieniu do SCLIT,

<sup>8</sup> Do przeglądu Di Bona 2015 włączono również badanie P08067, uwzględnione w ramach niniejszego raportu, jednakże w ramach przeglądu raportowano jedynie wyniki dla populacji w wieku 5-65, bez wyodrębnienia populacji 5-18 lat.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / $\geq 2$ autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Główne wyniki	Wnioski autorów
				0,50 [95%CI: -1,08; 0,08] , p=ns; <ul style="list-style-type: none"> <li>• średni DMS: 2,13 (SD=3,48) vs 2,53 (SD=3,03); SMD=-0,12 [95%CI: -0,38; 0,12], p=ns.</li> </ul>	które są niewystarczające do jednoznacznego potwierdzenia wyższości jednej terapii nad drugą.
Dranitsaris 2014	PubMed, Embase, the Cochrane Database; data odcięcia: grudzień 2012	Tak/tak/tak	20 badań RCT, w tym P05239 i GT-12	<u>P05239 75 000 SQ-T SLIT (N=173) vs PLA (N=167):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średni DSS: SMD=-0,23 [95%CI: -0,44; -0,02], p=ns;</li> <li>• ryzyko przerwania leczenia: RR=2,51 [95%CI: 0,91; 6,89], p=ns;</li> </ul> <u>GT-12 : 75 000 SQ-T SLIT (N=117) vs PLA (N=121):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średni DSS: SMD=-0,22 [95%CI: -0,47; 0,03], p=ns;</li> <li>• ryzyko przerwania leczenia: RR=2,02 [95%CI: 0,38; 10,81], p=ns.</li> </ul>	Brak wniosków specyficznych dla stosowania SLIT w populacji chorych w wieku 5-18 lat z ARC.
Farraia 2022	PubMed, Scopus, the Cochrane Database; data odcięcia: 6 kwietnia 2021 r.	tak/tak/tak	24 badania - przegląd systematyczny, 18 badań - metaanaliza w tym badanie GAP	<u>GAP: 75 000 SQ-T SLIT (N=398) vs PLA (N=414):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• astma (n=34 vs n=39): RR=0,91 [95%CI: 0,58; 1,41], p=ns.</li> </ul>	Brak wniosków specyficznych dla stosowania SLIT w populacji chorych w wieku 5-18 lat z ARC. Generalnie przedstawione dowody potwierdziły możliwy prewencyjny wpływ stosowania AIT na rozwój astmy, szczególnie zauważalny w przypadku dzieci, uczulonych na 1 alergen, przy trwaniu odczulania co najmniej 3 lata, niezależnie od rodzaju alergenu.



Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / $\geq 2$ autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Główne wyniki	Wnioski autorów
Meadows 2013	MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, CENTRAL, NHS Economic Evaluation Database (NHS EED); data odcięcia: kwiecień 2011 r.	tak/tak /tak	52 badania, w tym P05239 <sup>9</sup> i GT-12	<p><u>P05239 75 000 SQ-T SLIT (N=149) vs PLA (N=158):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średni DSS: 3,71 (SD=4,88) vs 4,91 (SD=5,03): SMD=-0,24 [95%CI : -0,47; -0,02, p&lt;0,05];</li> <li>• średni DMS=0,91 (SD=3,66) vs (1,33 (SD=2,51) : SMD=-0,13 [95%CI : -0,36 ; 0,09], p=ns;</li> <li>• średni TCS=4,62 (SD=6,1) vs 6,25 (SD=6,3) : SMD=-0,26 [95%CI : -0,49; -0,04], p&lt;0,05.</li> </ul> <p><u>P05239 75 000 SQ-T SLIT (N=109) vs PLA (N=111):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• QoL=1,45 (SD=1,04) vs 1,77 (SD=1,05): SMD=-0,31 [95%CI: -0,57 ; -0,04], p&lt;0,05.</li> </ul> <p><u>GT-12: 75 000 SQ-T SLIT (N=117) vs PLA (N=121):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średni DSS: 2,67 (SD=2,38) vs 3,17 (SD=2,14): SMD=-0,22 [95%CI : -0,48 ; 0,03], p=ns.</li> <li>• średni DMS: 2,13 (SD=3,48) vs 2,53 (SD=3,03), SMD=-0,12 [95%CI : -0,38 ; 0,13], p=ns.</li> </ul>	Brak wniosków specyficznych dla stosowania SLIT w populacji chorych w wieku 5-18 lat z AR. Generalnie zarówno w przypadku stosowania SLIT jak i SCIT odnotowano korzyści wynikające z leczenia w porównaniu do placebo.
Yang 2023	PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science; data odcięcia: 2 marca 2023 r.	tak/tak /tak	48 badań, w tym P05239, GT-12 i GAP	<p><u>P05239 75 000 SQ-T SLIT (N=175) vs PLA (N=169):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średni DSS: SMD=-0,23 [95%CI: -0,44; -0,02], p&lt;0,05;</li> <li>• średni DMS: SMD=-0,13 [95%CI: -0,34; 0,09], p=ns.</li> </ul> <p><u>GT-12: 75 000 SQ-T SLIT (N=126) vs PLA (N=127):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średni DSS: SMD=-0,22 [95%CI: -0,48; 0,04], p&lt;0,05;</li> </ul>	Brak wniosków specyficznych dla leku Grazax. Generalnie wykazano, że stosowanie SLIT może być lepszą opcją terapeutyczną w porównaniu do SCIT w leczeniu dzieci z AR. Może to stanowić punkt

<sup>9</sup> Uwzględniono jedynie wyniki dla subpopulacji chorych z Ameryki Północnej.



Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / $\geq 2$ autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Główne wyniki	Wnioski autorów
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• średni DMS: SMD=-0,12 [95%CI: -0,38; 0,13], p=ns.</li> <li>GAP: 75 000 SQ-T SLIT (N=398) vs PLA (N=414):</li> <li>• średni DSS: SMD=-0,18 [95%CI: -0,34 ; -0,02], p&lt;0,05.</li> </ul>	odniesienia w przypadku podejmowania decyzji przez klinicystów.

\* Od czasu ostatniej wizyty, która odbyła się na końcu okresu leczenia (oceniane podczas wizyty w trakcie GPS w 5. roku).

### 4.1.1 Ocena jakości opracowań wtórnych

Do oceny włączonego przeglądu systematycznego zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badanie wtórne oceniono między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

**Jakość przeglądów: Calderon 2011 i Meadows 2013 - oceniono jako wysoką, CADTH 2014, Di Bona 2015, Farraia 2022, Yang 2023 - jako niską, a pozostałych opracowań jako krytycznie niską.**

Szczegółową ocenę jakości włączonego badania wtórnego przedstawia poniższa tabela.

Tab. 7. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	CADTH 2014	Aasbjerg 2015	Calderon 2009	Calderon 2011	Devillier 2014	Di Bona 2015	Dranitsaris 2014	Farraia 2022	Meadows 2013	Yang 2023
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	nie	nie	nie	tak	nie	nie	nie	tak	tak	tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie	nie	nie	nie	tak	nie	nie	tak	tak	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	tak	częściowo tak	tak	częściowo tak	częściowo tak	tak	częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	tak	nie	nie	tak	tak	tak	nie	nie	tak	nie

Ocena jakości badań wtórnych	CADTH 2014	Aasbjerg 2015	Calderon 2009	Calderon 2011	Devillier 2014	Di Bona 2015	Dranitsaris 2014	Farraia 2022	Meadows 2013	Yang 2023
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	nie	nie	tak	nie	tak	nie	tak	tak	tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	nie	nie	tak	nie	nie	nie	nie	tak	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	tak	nie przeprowadzono meta-analizy	nie przeprowadzono meta-analizy	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	tak	nie przeprowadzono meta-analizy	nie przeprowadzono meta-analizy	tak	nie	tak	nie	tak	tak	nie
13. Czy autorzy przeglądu	tak	nie	nie	tak	nie	tak	nie	tak	tak	nie



Ocena jakości badań wtórnych	CADTH 2014	Aasbjerg 2015	Calderon 2009	Calderon 2011	Devillier 2014	Di Bona 2015	Dranitsaris 2014	Farraia 2022	Meadows 2013	Yang 2023
uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?										
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	tak	nie przeprowadzono meta-analzy	nie przeprowadzono meta-analzy	tak	nie	tak	tak	tak	tak	nie
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak

Ocena jakości badań wtórnych	CADTH 2014	Aasbjerg 2015	Calderon 2009	Calderon 2011	Devillier 2014	Di Bona 2015	Dranitsaris 2014	Farraia 2022	Meadows 2013	Yang 2023
Ogólna ocena	niska	krytycznie niska	krytycznie niska	wysoka	krytycznie niska	niska	krytycznie niska	niska	wysoka	niska

## 4.1.2 Podsumowanie

W ramach włączonych opracowań wtórnych, we wszystkich przeglądach systematycznych autorzy uwzględnili badania pierwotne włączone do niniejszej analizy klinicznej. Liczbowe wyniki raportowane przez autorów opracowań wtórnych różniły się nieco w zależności od przyjętej metody analizy, ale generalnie wyniki były spójne z tymi raportowanymi w badaniach pierwotnych. W większości przeglądów nie przedstawiono wniosków dedykowanych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu 75 000 SQ-T SLIT we wnioskowanej populacji dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, gdyż ich głównym celem była np. ocena skuteczności i bezpieczeństwa SLIT vs SCIT, bądź dotyczyły one populacji ogólnej tj. dzieci i dorosłych łącznie.

Wnioski specyficzne dla analizowanej populacji chorych przedstawiono w przeglądzie CADTH 2014, gdzie według autorów wykazano, że leczenie sezonowe preparatem 75 000 SQ-T SLIT wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym wynikiem DSS oraz stosowaniem leków ratunkowych w trakcie GPS, zarówno u dzieci jak i dorosłych. W zakresie oceny bezpieczeństwa, najczęściej występujące zdarzenia niepożądane raportowane w grupie interwencji dotyczyły jamy ustnej i gardła. Odsetek chorych, którzy doświadczyli ciężkich zdarzeń niepożądanych bądź wycofali się z udziału w badaniu z uwagi na AEs był niewielki i porównywalny w obydwu grupach. Wnioski z pozostałych opracowań wtórnych, obejmujących szerszą populację chorych (bądź stosowanie SLIT) były w miarę spójne i wskazywały na to, że stosowanie SLIT może być lepszą opcją terapeutyczną w porównaniu do SCIT, a także może wywierać prewencyjny wpływ na rozwój astmy.

## 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 Grazax®, jak również badań dotyczących efektywności praktycznej i opracowań wtórnych. Ze względu na spodziewany brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego produktu Grazax z komparatorem głównym, tj. preparatem Purethal®, w strategii wyszukiwania uwzględniono zapytania umożliwiające porównanie pośrednie poprzez placebo.

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 21 października 2024 r. nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego produktu leczniczego Grazax® z preparatem Purethal® we wnioskowanej populacji chorych.

Ostatecznie do części głównej niniejszego przeglądu włączono następujące badania pierwotne, umożliwiające ocenę skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Grazax z placebo, stosowanymi w terapiach dodanych do leczenia objawowego w populacji chorych od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanymi przez pyłki traw tj.:

- badania dotyczące sezonowego stosowania tzw. „sezonowe”: P05239, GT-12 i P08067;

- **badania dotyczące przewlekłego stosowania tzw. badania „długookresowe”:**  
**GAP;**
- **dodatkowe dowody naukowe tzn. badania, w których raportowano wyłącznie wyniki co najmniej 2 badań RCT włączonych do niniejszej analizy.**

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano ponadto 2 badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które spełniały odpowiednio predefiniowane kryteria włączenia/wykluczenia. **Badania Kiotseridis 2018 i Gronke 2011 zostały włączone do niniejszego raportu.**

**Badanie P08067 obejmowało populację chorych w wieku 5-65 lat. W ramach niniejszych analizy wykorzystano jedynie dane raportowane dla subpopulacji pacjentów w wieku 5-18 lat.**

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

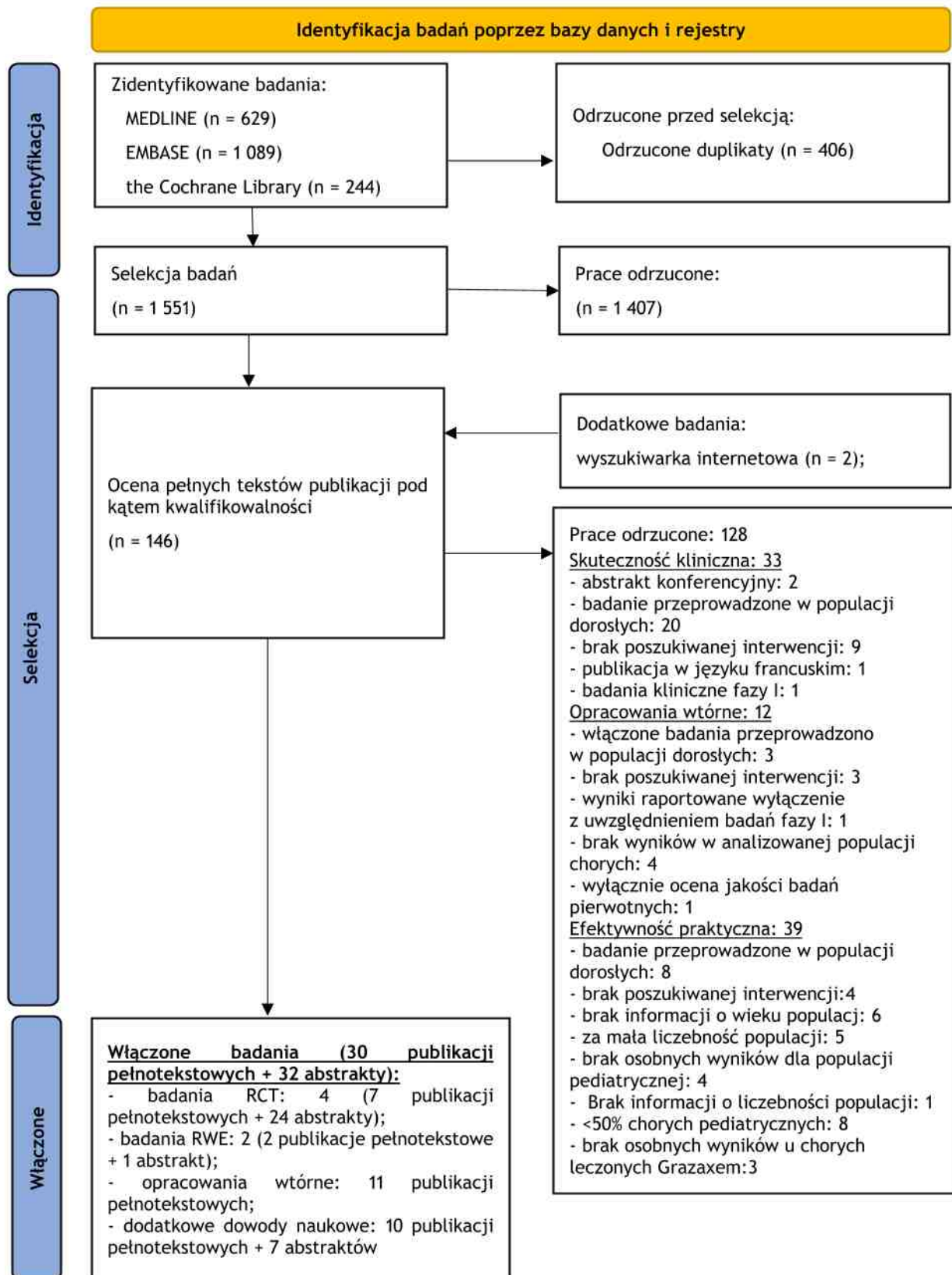
Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listy publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.6.

Listy publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.7.



Rys. 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla wyciągu alergenowego Grazax® (diagram PRISMA 2020).



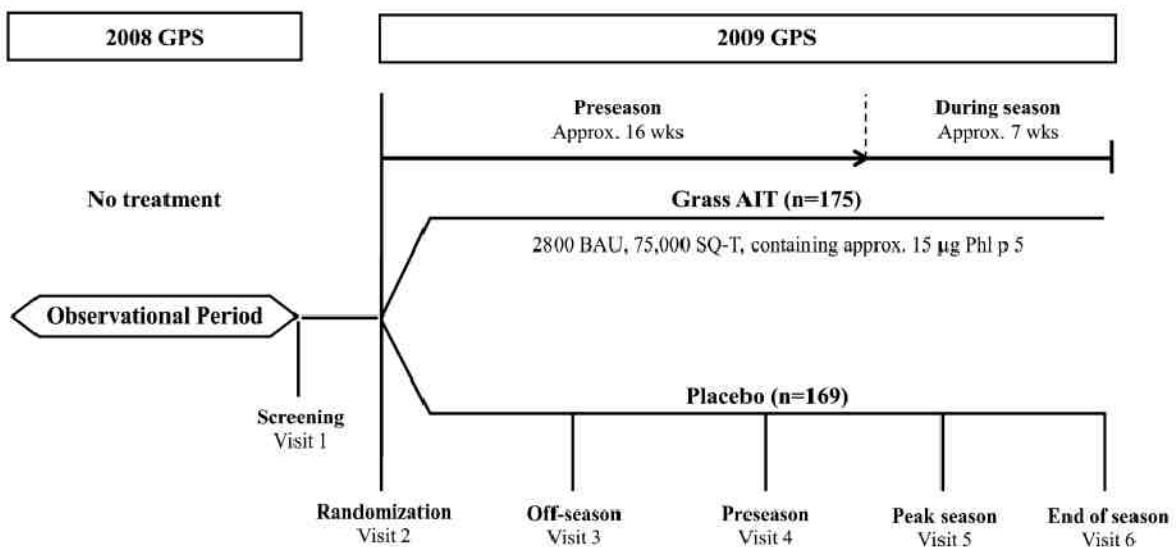
## 4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 4 randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie standaryzowanego wyciągu alergenowego w dawce 75 000 SQ-T SLIT (doustny liofilizat pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) z placebo w populacji chorych z alergicznym nieżytem nosa i/lub zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia. We wszystkich badaniach dopuszczono możliwość stosowania leczenia objawowego oraz występowania astmy. 3 z włączonych badań były jednosezonowe (badania: P05239, GT-12 oraz P08067), a 1 obejmowało okres leczenia wynoszący 3 lata (badanie GAP). Z uwagi na dużą rozbieżność w czasie trwania terapii, w niniejszym raporcie metaanalizom poddano jedynie wyniki badań trwających 1 sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*, GPS). Wyniki badania GAP raportowano osobno jako wyniki badania długookresowego. Poniżej zamieszczono opis metod poszczególnych badań randomizowanych włączonych do analiz.

### Badania sezonowe

**P05239** to międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne fazy III z grupą kontrolną w postaci placebo. Jego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii podjęzykowej w postaci liofilizatu pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*), zawierającego 75 000 SQ-T/liofilizat (ok. 15 µg Phl p 5; Merck & Co) w porównaniu z placebo (tj. leczenie identyczne z grupą interwencji z wyjątkiem nieprzyjmowania ocenianej interwencji) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dzieci w wieku od 5 do 17 lat. Badanie prowadzono od kwietnia 2008 r. do września 2009 r. w Ameryce Północnej. Badanie obejmowało 2 okresy - okres obserwacji oraz okres leczenia. Celem okresu obserwacji było upewnienie się, że zrekrutowani pacjenci wykazywali odpowiednie objawy, wywołane pyłkami traw. W trakcie tego okresu nie stosowano żadnego leczenia eksperymentalnego. Następnie, aby osiągnąć założone cele rekrutacyjne, po okresie obserwacji (tj. GPS 2009 r.) włączono dodatkowych pacjentów, których łącznie z chorymi uczestniczącymi w okresie obserwacji i spełniającymi przyjęte kryteria, poddano randomizacji.

Rys. 5. Przebieg badania P05239.



Randomizacji w stosunku 1:1 poddano łącznie 345 pacjentów, z czego 175 do grupy 75 000 SQ-T SLIT (dzienna dawka 2 800 jednostek biorównoważnych) oraz 169 do grupy PLA. Leczenie rozpoczęto ok. 16 tygodni przed GPS i kontynuowano przez cały sezon do osiągnięcia czasu trwania leczenia równego 23 tygodnie. 3 pierwsze dawki interwencji podawano chorym w miejscu prowadzenia badania, po czym pacjentów monitorowano przez 30 minut. Następne dawki chorzy przyjmowali w swoich domach. W przypadku wystąpienia istotnej ogólnoustrojowej reakcji alergicznej chorych zaopatrzone w epinefrynę (EpiPen; Dey Pharma). Mediana czasu trwania GPS wynosiła 56 dni w grupie 75 000 SQ-T SLIT oraz 57 dni w grupie PLA przy średnim stężeniu pyłków traw na poziomie 28 ziaren/m<sup>3</sup> (z/ m<sup>3</sup>) na dzień. Analizy dotyczące skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (ang. *intent-to-treat*), obejmującej wszystkich chorych poddanych randomizacji, dla których dostępne były jakiegokolwiek wyniki po rozpoczęciu leczenia. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego leku.

**GT-12** to międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, badanie fazy III z grupą kontrolną w postaci placebo, którego celem była ocena skuteczności leczenia preparatem Grazax (75 000 SQ-T/2 800 biorównoważnych jednostek alergenu, ok. 15 µg *Phl p 5*) w porównaniu ze stosowaniem placebo w **populacji dzieci w wieku 5-16 lat** z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanymi przez pyłki traw. Badanie rozpoczęto jesienią 2006 r. 253 pacjentów z 26 ośrodków w Niemczech zostało poddanych randomizacji w stosunku 1:1, odpowiednio do grupy interwencji tj. 75 000 SQ-T SLIT (N=126) oraz grupy placebo (N=127). Leczenie rozpoczynano co najmniej 8 tygodni przed rozpoczęciem sezonu pylenia traw w 2007 r. i kontynuowano przez cały sezon. Każdego dnia udziału w badaniu chorzy oceniali swoje objawy ARC i astmy w elektronicznych dziennikach w skali od 0 do 3 (0 = brak objawów; 1 - łagodne objawy; 2 = umiarkowane objawy; 3 = ciężkie objawy). Oceniano 10 typów objawów - 6 objawów dotyczących nasilenia ARC (z czego 4 dotyczyły nosa: katar, zatknięty nos, kichanie, świąd nosa, a 2 oczu: uczucie piasku pod powiekami/czerwone/swędzące oczy i łzawienie oczu) oraz 4 dotyczących nasilenia astmy (tj. kaszel, duszność, świszczący oddech i objawy astmy wywołane wysiłkiem fizycznym). W przypadku występowania objawów pacjenci mieli dostęp do leków objawowych tj. loratydyny w tabletkach, kropli do oczu zawierających lewokabastynę, budezonidu w aerozolu do nosa, salbutamolu w aerozolu, inhalatora z flutykazonem oraz tabletek zawierających prednizon, które podawane były w zależności od czasu trwania i nasilenia objawów.

Brak objawów ARC danego dnia stwierdzano w przypadku, kiedy danego dnia u chorego nie zastosowano leków objawowych, a wynik DSS ≤2. Pacjenci, u których w trakcie GPS wystąpiło powyżej 50% takich dni, byli określani jako pacjenci z doskonałą kontrolą ARC (ang. *excellent rhinoconjunctivitis control*).

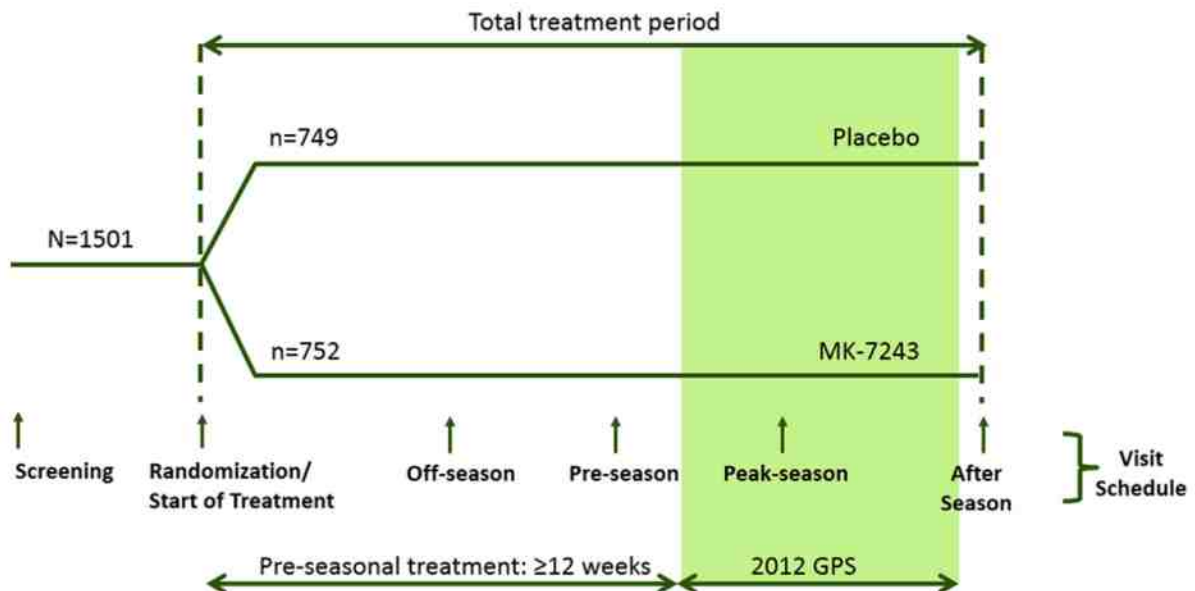
GPS został zdefiniowany dla każdego z 17 regionów pylenia jako występowanie pylenia traw na poziomie ≥10 z/m<sup>3</sup> w ciągu 3 kolejnych dni. W analizach wysoki poziom pylenia traw (ang. *high-level grass pollen season*, hGPS) definiowano jako pylenia traw na poziomie 30 z/m<sup>3</sup>. Szczytowym GPS określano z kolei okres, obejmujący 15 kolejnych dni z najwyższym skumulowanym stężeniem pyłków (ang. *peak grass pollen season*, pGPS). Czas trwania leczenia wynosił średnio 200 dni w grupie interwencji (mediana: 210 dni [zakres: 3; 258]) oraz 202 dni w grupie placebo (mediana: 209 dni [zakres: 16; 258]).

Wszystkie analizy przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji.



**P08067** to międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie fazy III z grupą kontrolną w postaci placebo, którego celem była ocena immunoterapii podjęzykowej skierowanej przeciwko alergenom pyłków traw z zastosowaniem preparatu MK-7243 (tj. 75 000 SQ-T/lioofilizat (ok. 15 µg Phl p 5) w leczeniu chorych z nieżytem nosa i/lub zapaleniem spojówek w porównaniu do placebo. Zgodnie z założeniami protokołu, pacjenci mieli przyjmować codziennie po 1 tabletkę ocenianego preparatu lub placebo, bez okresu zwiększania dawki. Randomizacji w stosunku 1:1 poddano 1 501 pacjentów w wieku od 5 do 65 lat, spełniających odpowiednio zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia. 752 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy interwencji, a 749 do grupy placebo. Pacjenci zostali również poddani stratyfikacji w zależności od obecności astmy oraz wieku, a co za tym idzie w badaniu wyodrębniono m.in. populację pacjentów w wieku od 5 do 18 roku życia. We wspomnianym przedziale wiekowym znajdowało się 141<sup>10</sup> chorych przydzielonych do grupy interwencji oraz 142<sup>10</sup> chorych przydzielonych do grupy placebo. Czas trwania leczenia wynosił co najmniej 12 tygodni przed i podczas GPS 2012 r. Ok. 2-tygodnie przed rozpoczęciem GPS, wymagany był okres „wmywania” (≥30 dni) wziewnych kortykosteroidów. W trakcie GPS wszyscy pacjenci mieli dostęp do uprzednio określonych leków ratunkowych, zgodnie ze zdefiniowanym progiem DSS. Pierwsza dawka podawana była chorym w miejscu prowadzenia badania, po czym pacjentów monitorowano przez 30 minut. Następne dawki chorzy przyjmowali w swoich domach. W przypadku wystąpienia ostrej, poważnej, miejscowej lub ogólnoustrojowej reakcji alergicznej chorych zaopatrzone w epinefrynę. Chorych odpowiednio poinstruowano w zakresie sytuacji, w których wskazane jest użycie epinefryny oraz sposobu jej podania.

Rys. 6. Schemat przebiegu badania P08067.



Czas trwania GPS 2012 r. został określony dla każdego z miast osobno. Zgodnie z definicją GPS rozpoczął się pierwszego z 3 kolejnych dni, w których stężenie pyłków traw

<sup>10</sup> Obliczono na podstawie podanych wartości procentowych.



przekraczało  $10 \text{ z/m}^3$  i kończył się ostatniego dnia występowania 3 kolejnych dni, w których stężenie pyłków traw przekraczało  $10 \text{ z/m}^3$ . Szczytowym GPS określano okres występowania 15 kolejnych dni z najwyższym poziomem pyłków traw.

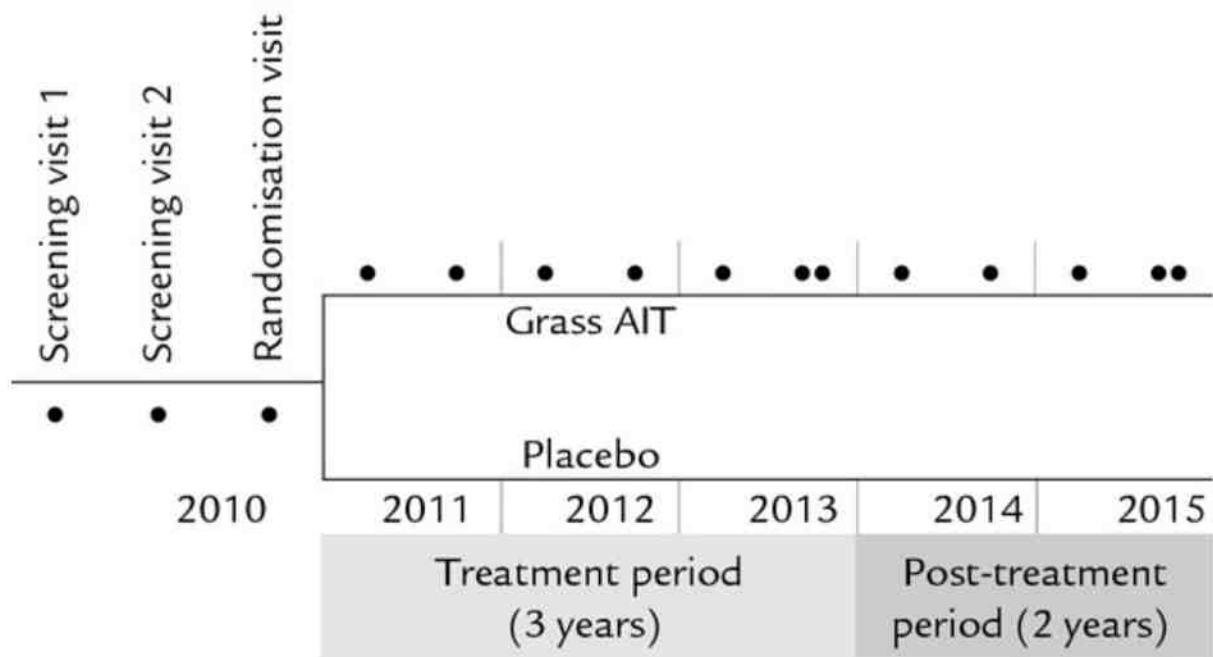
Analizę skuteczności w badaniu P08067 przeprowadzono w populacji ITT, obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku oraz dostarczyli co najmniej 1 pomiar, dotyczący oceny skuteczności. Bezpieczeństwo oceniano z kolei w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. Na potrzeby niniejszej analizy klinicznej wykorzystano jedynie dane raportowane dla subpopulacji chorych w wieku 5-18 lat.

### **Badanie długookresowe**

**GAP** to międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, badanie fazy III z grupą kontrolną w postaci placebo, którego celem była ocena prewencyjnego wpływu standaryzowanego wyciągu z trawy podawanego w postaci tabletki podjęzykowej (Grazax® 75,000 SQ-T/2800 BAU; ALK) w trakcie leczenia trwającego 3 lata oraz po jego zakończeniu -tj. w trakcie okresu obserwacji trwającego 2 lata u chorych w **wieku 5-12 lat** z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłki traw oraz niewykazujących objawów astmy co najmniej od 2 lat lub od 5. urodzin.

Randomizację przeprowadzono na 3. wizycie, która odbyła się po zakończeniu GPS 2010 r. Łącznie randomizacji w stosunku 1:1 poddano 812 pacjentów, z czego 398 przydzielono do grupy interwencji, a 414 do grupy placebo. Wizyty kontrolne odbywały się 2 razy w ciągu roku, co ok. 6 miesięcy - jedna zimą, druga w trakcie GPS. Leczenie rozpoczynano od razu po randomizacji i kontynuowano przez 3 kolejne lata. Dzienna dawka preparatu Grazax® wynosiła 1 tabletkę. Leki ratunkowe w leczeniu objawów ARC zostały zapewnione pacjentom w trakcie wizyt w okresie zimowym, w celu przygotowania do nadchodzącego GPS. Standardowo pacjentów zaopatrzone w: tabletki z loratydyną (10 mg) lub doustny roztwór/syrop desloratydyny (0,5 mg/ml), krople do oczu z olopatadyną (1 mg/ml), budesonid w postaci aerozolu do nosa (32/64 µg/dawka). Standardowy zestaw przeciwastmatycznych leków objawowych, będący do dyspozycji lekarza, zawierał: salbutamol do inhalacji (100 µg/dawka), flutikazon do inhalacji (100 µg/dawka) oraz prednizolon w tabletkach (5 mg).

Rys. 7. Schemat przebiegu badania GAP.



Zdiagnozowaną astmę definiowano jako spełnianie co najmniej 1 z następujących kryteriów, ocenianych podczas każdej wizyty kontrolnej:

- 1) co najmniej 1 epizod: świszczącego oddechu, kaszlu, duszności lub uczucia ucisku w klatce piersiowej i zmiana  $FEV_{1\geq 12\%}$  po podaniu agonisty receptora  $\beta_2$ ;
- 2) świszczący oddech z lub bez przedłużonej fazy wymuszonego oddechu obserwowany podczas badania przedmiotowego i przyjmowanie leków przeciwastmatycznych, prowadzących do wystąpienia klinicznie istotnych efektów;
- 3) świszczący oddech z lub bez przedłużonej fazy wymuszonego oddechu obserwowany podczas badania przedmiotowego i zmiana  $FEV_{1\geq 12\%}$  po podaniu agonisty receptora  $\beta_2$ .

Dzieci, u których często zgłaszano objawy astmy, ale nie obserwowano odwracalnego upośledzenia czynności płuc podczas wizyt kontrolnych nie były klasyfikowane jako chore na astmę.

Wszystkie wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa raportowano w populacji FAS (ang. *full analysis set*), obejmujących wszystkich pacjentów podanych randomizacji. Niektóre z wyników dotyczące skuteczności raportowano również w populacji chorych, którzy odbyli wywiad przeprowadzony w trakcie wizyty zimowej w 5. roku okresu obserwacji, który dotyczył historii leczenia astmy.

Tab. 8. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
<b>Badania sezonowe</b>							
P05239	międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, badanie fazy III	równoległe	ośrodki w 8 miastach w Kanadzie oraz w 44 miastach w USA	344	okres obserwacji + okres leczenia: przedsezonowy (ok. 16 tyg.) + sezonowy (ok. 7 tyg.; mediana dla 75 000 SQ-T SLIT: 56 dni; dla PLA: 57 dni)	chorzy w wieku 5-17 lat z potwierdzonym przez lekarza występowaniem (obecnie lub w wywiadzie) ARC wywołanym przez pyłki traw	<ul style="list-style-type: none"> <li>75 000 SQ-T SLIT, N=175</li> <li>PLA, N=169</li> </ul>
GT-12	międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie fazy III	równoległe	26 ośrodków w Niemczech	253	ok. 29 tyg.: okres przedsezonowy (średnia: 17,1 tyg.); okres sezonowy (średnia: 11,6 tyg.)	chorzy w wieku 5-17 lat z ARC wywołanym przez pyłki traw	<ul style="list-style-type: none"> <li>75 000 SQ-T SLIT, N=126</li> <li>PLA, N=127</li> </ul>
P08067	międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie fazy III	równoległe	ośrodki w USA i Kanadzie	1 501 (populacja w wieku 5-18 lat: 38)	okres przedsezonowy ( $\geq 12$ tyg.); okres sezonowy (średnia: 7,7 tyg.)	chorzy w wieku 5-65 lat, w tym dzieci w wieku od 5 do 18 lat, z ARC wywołanym przez pyłki traw	<ul style="list-style-type: none"> <li>75 000 SQ-T SLIT, N=752/123*</li> <li>PLA, N=749/127*</li> </ul>
<b>Badanie długookresowe</b>							
GAP	międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie fazy III	równoległe	ośrodki w 11 miastach w 11 krajach Europy m.in. w Polsce	812	5 lat (okres leczenia: 3 lata; okres obserwacji: 2 lata)	dzieci w wieku 5-12 lat z ARC wywołanym przez pyłki traw	<ul style="list-style-type: none"> <li>75 000 SQ-T SLIT, N=398</li> <li>PLA, N=414</li> </ul>

ARC - alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek (ang. *allergic rhinoconjunctivitis*); \* populacja całkowita/ subpopulacja w wieku 5-18 lat.

Tab. 9. 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
Badania sezonowe						
P05239	Tak	Opisane	Merck & Co	Tak*	H: bd (domyślnie <i>superiority</i> )	Tak
GT-12	Tak	Opisane	Merck & Co.	Tak	H: bd (domyślnie <i>superiority</i> )	Tak
P08067	Tak	Opisane	ALK-Abelló A/S	Tak*	H: bd (domyślnie <i>superiority</i> )	Tak
Badanie długookresowe						
GAP	Tak	Opisane	ALK	Tak**	H: bd (domyślnie <i>superiority</i> )	Tak

\* Zgodnie z protokołem, analizy dotyczące skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (ang. *intent-to-treat*), obejmującej wszystkich chorych poddanych randomizacji, dla których dostępne były jakiegokolwiek wyniki po rozpoczęciu leczenia; bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego leku; wszystkie wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa raportowano w populacji FAS (ang. *full analysis set*), obejmujących wszystkich pacjentów podanych randomizacji; niektóre z wyników dotyczących skuteczności raportowano również w populacji chorych, którzy odbyli wywiad przeprowadzony w trakcie wizyty zimowej w 5. roku okresu obserwacji, który dotyczył historii leczenia astmy.

Tab. 10. Charakterystyka interwencji zastosowanych w badaniach włączonych do niniejszego przeglądu.

Bada- nie	Inter- wencja	Skład	Dawkowanie i droga podania	Okres leczenia	Kointerwencje
Badania sezonowe					
P05239	75 000 SQ-T SLIT	Standaryzowany wyciąg w postaci liofilizatu pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. <i>phleum pratense</i> ), zawierający 75 000 SQ-T/liofilizat (ok. 15 µg Phl p 5; Merck & Co)	1 tabletki dziennie, podjęzykowo. Pacjenci przyjmowali 3 pierwsze dawki leku pod nadzorem lekarza i byli obserwowani	ok. 23 tyg. (GPS - mediana: 56 dni w grupie 75 000 SQ-T SLIT; 57 dni w grupie PLA)	<u>Farmakoterapia objawowa ARC (wynik/dawka/max dzienny wynik):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>krok I: loratydyna w postaci syropu 1 mg/ml, 5 ml QD dla dzieci w wieku 5 lat (6; na 5 ml/ 6);</li> <li>krok I: loratydyna w postaci tabletek 10 mg, 1 tabl. QD; syrop Claritin 1 mg/ml, 10 ml QD dla dzieci w wieku 6-17 lat (6 /na tabl. lub 10 ml/ 6);</li> <li>krok 1b: chlorowoderek olopatadyny 0,1% roztwór do oczu, po 1 kropli do oka 2 razy dziennie (1,5/ na kroplę / 6);</li> <li>krok 2: mometazonu furoinian jednowodny, aerozol do nosa: 50 µg,</li> </ul>



Bada- nie	Inter- wencja	Skład	Dawkowanie i droga podania	Okres leczenia	Kointerwencje
	PLA	Placebo w postaci tabletki o takim samym składzie i właściwościach fizycznych co interwencja aktywna, ale niezawierające ekstraktu z pyłków traw	przez $\geq 30$ min.		<p>1 dawka na każde nozdrze dla dzieci w wieku 5-11 lat (4/ na spray/ 8);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>krok 2: mometazonu furoinian jednowodny, aerozol do nosa: 50 <math>\mu</math>g, 2 dawki na każde nozdrze dla dzieci w wieku 5-11 lat (2/ na spray/ 8);</li> <li>krok 3: prednizon w tabl., 5 mg (dzień 1: 1 mg/kg/d, max 50 mg/d) (1,6 / na tabl./ 16*);</li> <li>krok 3: prednizon w tabl., 5 mg (dzień 2+: 0,5 mg/kg/d, max 25 mg/d) (1,6 x 2/ na tabl./ 16*)</li> </ul> <p>Maksymalny dzienny wynik DMS dla ARC=36.</p> <p><u>Farmakoterapia objawowa astmy (wynik/ dawka/ max dzienny wynik):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>krok A: siarczan Albuterolu HFA aerozol inhalacyjny: 108 <math>\mu</math>g/inhalacja; w razie potrzeby 2 inhalacje co 4-6 h (2/ na inhalacje/ 8);</li> <li>krok B: aerozol inhalacyjny flutykazonu propionianu HFA: 44 <math>\mu</math>g/inhalację; 2 inhalacje 2x dziennie dla dzieci w wieku 5-11 lat (2/ na inhalacje/ 8);</li> <li>krok B: aerozol inhalacyjny flutykazonu propionianu HFA: 44 <math>\mu</math>g/inhalację; 2 inhalacje 2x dziennie dla dzieci w wieku 12-17 lat, max 10 inhalacji 2 x dziennie (1/ na inhalacje/ 8);</li> <li>krok C: prednizon w tabl., 5 mg (dzień 1: 1 mg/kg/d, max 50 mg/d) (1,6 / na tabl./ 16*);</li> <li>krok C: prednizon w tabl., 5 mg (dzień 2+: 0,5 mg/kg/d, max 25 mg/d) (1,6 x 2/ na tabl./ 16*);</li> </ul> <p>Maksymalny dzienny wynik DMS dla astmy=32.</p> <p>Maksymalny dzienny wynik DMS=48*.</p>
GT-12	75 000 SQ-T SLIT (Grazax)	Standaryzowany wyciąg w postaci liofilizatu pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. <i>phleum pratense</i> ),	1 tabletki dziennie, podjęzykowo	ok. 29 tyg.: GPS: średnio 81,4 dnia (SD=23,9 dni; zakres 42-126	<p><u>Farmakoterapia objawowa ARC (wynik na dawkę/ max dzienny wynik):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>krok I: loratydyna w postaci tabletek 5 lub 10 mg (6/6);</li> <li>krok 1b: lewokabastyna w postaci kropli do oczu 0,5 mg/ml (1/4);</li> <li>krok 2: budesonid w postaci aerozolu do nosa 100 <math>\mu</math>g/dawka dla dzieci w wieku 5-12 lat (dzień 1.) (4/8);</li> </ul>

Bada- nie	Inter- wencja	Skład	Dawkowanie i droga podania	Okres leczenia	Kointerwencje
		zawierający 75 000 SQ-T/liofilizat (ok. 15 µg Phl p 5) Grazax® (ALK)		dni); prGPS: średnio 17,1 tyg. (zakres: 7,9-23,4 tyg.); hGPS: średnio 32,4 dni (SD=25,4 dni; zakres 4-92 dni).	<ul style="list-style-type: none"> <li>krok 2: budezonid w postaci aerozolu do nosa 50 µg/dawka dla dzieci w wieku 5-12 lat (dzień 2+) (4/8);</li> <li>krok 2: budezonid w postaci aerozolu do nosa 200 µg/dawka dla dzieci w wieku 13-16 lat (dzień 1.) (4/8);</li> <li>krok 2: budezonid w postaci aerozolu do nosa 100 µg/dawka dla dzieci w wieku 13-16 lat (dzień 2+)(4/8);</li> <li>krok 3: prednizolon** w tabl., 5 mg (dzień 1.) (1,6/ 16);</li> <li>krok 3: prednizolon** w tabl., 5 mg (dzień 2+) (3,2/16).</li> </ul> <p>Maksymalny dzienny wynik DMS dla ARC=34.</p> <p><u>Farmakoterapia objawowa astmy (wynik/ dawka/ max dzienny wynik):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>krok A: salbutamol w postaci aerozolu 100 µg/dawka dla dzieci w wieku 5-12 lat (2/8);</li> <li>krok A: salbutamol w postaci aerozolu 100 µg/dawka dla dzieci w wieku 13-16 lat (1/8);</li> <li>krok B: flutykazon w postaci aerozolu/ inhalatora 125 µg lub 250 µg (4/8);</li> <li>krok C: prednizolon w tabl., 5 mg (dzień 1.) (1,6/16);</li> <li>krok C: prednizolon w tabl., 5 mg (dzień 2+) (3,2/16).</li> </ul> <p>Maksymalny dzienny wynik DMS dla astmy=32.</p> <p>Maksymalny dzienny wynik DMS=32.</p>
	PLA	Placebo w postaci tabletki o takim samym smaku, wyglądzie i zapachu jak interwencja aktywna, ale niezawierające ekstraktu z pyłków traw			
P08067	75 000 SQ-T SLIT (Grazax/ Grastek)	Standaryzowany wyciąg w postaci liofilizatu pyłku trawy z tymotki łąkowej <i>P pratense</i> 2 800 BAU (Grazax®, ALK; MK-7243, Merck & Co)	1 tabletki dziennie, podjęzykowo	Co najmniej 12 tyg. przed GPS i cały GPS tj. ok. 54 dni	<p><u>Farmakoterapia objawowa (wynik na dawkę/ max dzienny wynik):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>loratydyna w postaci roztworu 5 ml (Claritin, Merck Sharp &amp; Dohme Corp) tj. syropu 1 mg/ml QD dla dzieci w wieku 5-6 lat (6/ dawka/ 6);</li> <li>loratydyna w postaci roztworu 10 ml (Claritin, Merck Sharp &amp; Dohme Corp) tj. syropu 1 mg/ml QD dla dzieci w wieku 6-18 lat lub w postaci tabl. 10 mg (Claritin RediTabs) w trakcie GPS przy DSS ≥4 (6/ dawka/ 6);</li> <li>olopatadyna (Patanol, Alcon) w terapii dodanej do loratydyny w leczeniu utrzymujących się objawów dotyczących oczu (1,5/1</li> </ul>
	PLA	Placebo w postaci tabletki o takim samym smaku,			

Bada- nie	Inter- wencja	Skład	Dawkowanie i droga podania	Okres leczenia	Kointerwencje
		wyglądzie i zapachu jak interwencja aktywna, ale niezawierające ekstraktu z pyłków traw.			<p>kropla/ 6);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mometazonu furoinian (Nasonex, Merck Sharp &amp; Dohme Corp) w postaci aerozolu po 1 wstrzyknięciu na nozdrze QD dla pacjentów w wieku 5-12 lat w przypadku, kiedy DSS <math>\geq</math>4 pomimo stosowania loratydyny (2/ wstrz./ 8);</li> <li>• mometazonu furoinian (Nasonex, Merck Sharp &amp; Dohme Corp) w postaci aerozolu po 2 wstrzyknięciach na nozdrze QD dla pacjentów w wieku 12+ lat w przypadku, kiedy DSS <math>\geq</math>4 pomimo stosowania loratydyny (2/ wstrz./ 8);</li> <li>• prednizon (West-Ward Pharmaceuticals) 1 mg/kg/dzień, max 50 mg/dzień (dzień 1.) w przypadku, kiedy DSS <math>\geq</math>4 pomimo stosowania loratydyny i mometazonu furoinianu (1,6/ tabl./16);</li> <li>• prednizon (West-Ward Pharmaceuticals) 0,5 mg/kg/dzień, max 25 mg/dzień (dzień 1.) w przypadku, kiedy DSS <math>\geq</math>4 pomimo stosowania loratydyny i mometazonu furoinianu (3,2/ tabl./16).</li> </ul> <p>Maksymalny dzienny wynik DMS=36.</p>
<b>Badanie długookresowe</b>					
GAP	75 000 SQ-T SLIT (Grazax)	Standaryzowany wyciąg w postaci liofilizatu pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. <i>phleum pratense</i> ), zawierający 75 000 SQ-T/2 800 BAU (Grazax®, ALK)	1 tabletki dziennie, podjęzykowo	3 lata	<p><u>Farmakoterapia objawowa ARC (wynik na dawkę/ max dzienny wynik):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lek przeciwhistaminowy: loratydyna w postaci 10 mg tabl. lub syropu 0,5 mg/ml (6/ tabl. lub dawka/6);</li> <li>• krople do oczu z olopatadyną 1 mg/ml (1,5/ na kroplę/ 1,5);</li> <li>• aerozol do nosa z budesonidem 32/64 µg/dawka (1 / wstrzyknięcie/ 1).</li> </ul> <p><u>Farmakoterapia objawowa astmy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• salbutamol w postaci aerozolu 100 µg/dawka;</li> <li>• flutykazon w postaci aerozolu/ inhalatora 100 µg/ dawka;</li> <li>• prednizon w tabl., 5.</li> </ul>
	PLA	Placebo w postaci identycznej tabletki co interwencja aktywna, ale niezawierające ekstraktu z pyłków traw.			



ARC - alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek (ang. *allergic rhinoconjunctivitis*); BAU - biorównoważne jednostki alergenu (ang. *bioequivalent allergen units*); DMS - dobowe zużycie leków przeciwalergicznych (ang. *daily medication score*); DSS - dobowe nasilenie objawów (ang. *daily symptom score*); GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); HFA - inhalator zawierający jako gaz nośnikowy hydrofluoroalkan; hGPS - sezon z wysokim poziomem pylenia traw (ang. *high-level grass pollen season*); prGPS - okres przed rozpoczęciem sezonu pylenia traw (ang. *pre-grass pollen season*); QD- raz dziennie (ang. *once a day*); SQ-T - standaryzowana jednostka jakości tabletki (ang. *Standardised Quality units Tablet*).

\* Stosowanie prednizonu wliczano do oceny DMS dla ARC, astmy lub obydwu w zależności od objawów; jego stosowanie było wliczane raz do TCS; † dawka 108 µg/inhalacja odpowiada 90 µg zasady albuterolu w USA i 100 µg siarczau salbutamolu w Kanadzie; ‡ dawka 44 µg/inhalacja w USA i 50 µg /inhalacja w Kanadzie; \*\* udział stosowania prednizolonu uwzględniano w ocenie DMS dla ARC i/lub astmy w zależności od przyczyny uwzględnionej w dzienniczku.



## 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.

Wszystkie 4 badania RCT charakteryzowały się wysoką jakością otrzymały maksymalną liczbę punktów tj. 5 pkt w skali Jadad.

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

Wszystkie 4 badania RCT włączone do analizy charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego według skali Cochrane w zakresie większości domen z wyjątkiem domeny dotyczącej selektywnego raportowania w badaniu P08067 - w ramach zidentyfikowanych publikacji, dotyczących badania, autorzy nie raportowali wyniku przyjętego punktu końcowego, jakim jest ocena jakości życia dzieci z nieżytem nosa w populacji pacjentów w wieku 6-12 lat. W badaniach GT-12 i GAP ponadto nie podano wyraźnej informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki, jednakże z uwagi na to, że obydwa badania były podwójnie zaślepienie można przyjąć, że ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego ze wspomnianą domeną jest niskie.

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

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
Badania sezonowe					
P05239	2	2	1	5	IIA
GT-12	2	2	1	5	IIA
P08067	2	2	1	5	IIA
Badanie długookresowe					
GAP	2	2	1	4	IIA

Tab. 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	P05239	GT-12	P08067	GAP
Randomizacja	niskie Właściwa randomizacja blokowa stratyfikowana.	niskie Właściwa randomizacja stratyfikowana.	niskie Właściwa randomizacja stratyfikowana.	Właściwa randomizacja blokowa stratyfikowana.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie Randomizacja przez interaktywny system odpowiedzi głosowej.	niskie Poprawne ukrycie kodu randomizacji.	niskie Randomizacja przeprowadzona przez grupę zewnętrzną za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej	niskie Randomizacja z użyciem systemu SAS
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie Badanie podwójnie zaślepione	nieznane Brak precyzyjnej informacji na temat zaślepienia personelu oceniającego wyniki*	niskie Badanie podwójnie zaślepione	nieznane Brak precyzyjnej informacji na temat zaślepienia personelu oceniającego wyniki*
Zaślepienie oceny efektów	niskie Badanie podwójnie zaślepione	niskie Badanie podwójnie zaślepione	niskie Badanie podwójnie zaślepione	niskie Badanie podwójnie zaślepione
Niekompletność wyników	niskie Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%.	niskie Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%.	niskie Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%.	niskie Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%.
Selektywne raportowanie	niskie Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.	niskie Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.	wysokie Nie uwzględniono oceny według kwestionariusza PRQLQ w populacji pacjentów w wieku 6-12 lat	niskie Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.
Inne czynniki	niskie Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu.	niskie Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu.	niskie Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu.	niskie Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu.

PRQLQ - kwestionariusz oceny jakości życia dzieci z nieżytem nosa (ang. *Paediatric Rhinitis Quality of Life Questionnaire*).

\* Z uwagi na to, że badanie było podwójnie zaślepione, można przyjąć, że ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w ramach tej domeny jest niskie.



### 4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Kryteria włączenia pacjentów do badań P05239, GT-12 i P08067 dotyczące wieku były nieco węższe niż wnioskowana populacja (od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia) - do badań włączano pacjentów w wieku odpowiednio 5-17, 5-16 i 5-12 lat. W przypadku badania GAP były z kolei szersze (5-65 lat), jednakże na potrzeby niniejszego raportu wykorzystano jedynie wyniki uzyskane w populacji pacjentów od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia. We wszystkich badaniach dopuszczono możliwość występowania astmy.

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

Tab. 13. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Badania sezonowe		
P05239	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 5-17 lat;</li> <li>zdiagnozowane ARC wywołane przez pyłki traw ± astma;</li> <li>leczenie ARC podczas poprzedniego GPS;</li> <li> dodatni wynik testu skórniego na pyłki <i>P. pratense</i> (ekstrakt z trawy tymotki, 100 000 biorównowaznych jednostek alergenu/ml, fiolka 5 ml, podawany za pomocą DuoTip [Lincoln Diagnostics, Decatur, 111] na wewnętrzne przedramię) przy średnicy bąbla co najmniej 5 mm lub większej niż ta uzyskana za pomocą próby kontrolnej z solą fizjologiczną (kontrola pozytywna z histarolem i histaminą; 1,0 mg/ml, fiolka 5 ml; ALK-Abello);</li> <li> dodatni wynik testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłek <i>P. pratense</i> wynoszący co najmniej 0,7 kU/l (mierzony metodą ImmunoCAP; Phadia AB, Portage, Mich);</li> <li>FEV<sub>1</sub> na poziomie ≥70% wartości należnej.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>objawowa sezonowa lub całoroczna ARC, astma lub obydwie schorzenia występujące z przyczyn innych niż alergeny traw oraz wymagające stosowania leków w trakcie GPS w wywiadzie;</li> <li>leczenie immunosupresyjne w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym;</li> <li>utrzymująca się ciężka astma, przewlekła pokrzywka/ obrzęk naczynioruchowy lub przewlekłe zapalenie zatok przynosowych w wywiadzie;</li> <li>aktualnie występujące ciężkie atopowe zapalenie skóry;</li> <li>chorzy, którzy uczestniczyli w okresie obserwacji i nie doświadczyli ARC powodującego wzrost DSS o co najmniej 4 punkty w ciągu 2 dni w porównaniu z wynikiem przedsezonowym;</li> <li>nieprzyjmowanie leków objawowych na ARC przez co najmniej 2 dni podczas okresu obserwacji.</li> </ul>
GT-12	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 5-16 lat;</li> <li>występujące co najmniej 1 rok alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek, wywołane przez pyłki traw w wywiadzie;</li> <li>stosowanie leczenia objawowego w poprzednim sezonie pylenia traw;</li> <li> dodatni wynik testu skórniego na pyłki <i>P. pratense</i> (Soluprick SQ; ALK) przy średnicy bąbla &gt;3 mm;</li> <li> dodatni wynik testu w kierunku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przewlekłe zapalenie zatok w wywiadzie;</li> <li>objawowy sezonowy lub całoroczny nieżyt nosa ± astma, spowodowane innym alergenem niż pyłki traw, których objawy mogą występować w trakcie GPS w wywiadzie;</li> <li>ciężka astma (Global Initiative for Asthma 2002 step 4 oraz FEV<sub>1</sub> &lt;80% wartości należnej po leczeniu wziewnymi kortykosteroidami i krótko działającymi agonistami receptorów B<sub>2</sub>) w wywiadzie;</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	swoistej IgE klasy $\geq 2$ .	<ul style="list-style-type: none"> <li>• swoista dla alergenu immunoterapia stosowana w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li>• ciąża.</li> </ul>
P08067	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 5-65 lat (w tym subpopulacja w wieku 5-18 lat);</li> <li>• zdiagnozowane AR/C wywołane przez pyłki traw <math>\pm</math> astma;</li> <li>• leczenie ARC podczas poprzedniego GPS;</li> <li>• dodatni wynik testu skórniego na pyłki <i>P. pratense</i> (ekstrakt z trawy tymotki, 100 000 biorównowaznych jednostek alergenu/ml, fiołka 5 ml, podawany za pomocą DuoTip [Lincoln Diagnostics, Decatur, 111] na wewnętrzne przedramię) przy średnicy bąbla co najmniej 5 mm lub większej niż ta uzyskana za pomocą próby kontrolnej z solą fizjologiczną (kontrola pozytywna z histarolem i histaminą; 1,0 mg/ml, fiołka 5 ml; ALK-Abello);</li> <li>• dodatni wynik testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłek <i>P. pratense</i> wynoszący co najmniej 0,7 kU/l (mierzony metodą ImmunoCAP; Phadia AB, Portage, Mich);</li> <li>• FEV<sub>1</sub> na poziomie <math>\geq 70\%</math> wartości należnej.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w wywiadzie klinicznie istotne, objawowe AR/C wywołane przez alergen inny niż traw i/lub astma, wymagające regularnego leczenia i występujące w trakcie GPS;</li> <li>• w wywiadzie klinicznie istotne objawowe, całoroczne AR/C i/lub astma wywołane przez alergen, na który chory jest regularnie narażony;</li> <li>• leczenie immunosupresyjne w ciągu ostatnich 3 miesięcy (z wyjątkiem sterydów stosowanych w leczeniu objawów alergii/astmy);</li> <li>• w wywiadzie wcześniejsza immunoterapia z wykorzystaniem alergenów pyłków traw przez okres dłuższy niż 1 miesiąc w ciągu ostatnich 5 lat.</li> </ul>
<b>Badanie długookresowe</b>		
GAP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 5-12 lat;</li> <li>• w wywiadzie klinicznie istotne ARC wywołane przez pyłki traw, leczone objawowo podczas GPS 2009 i 2010;</li> <li>• dodatni wynik testu skórniego na pyłki <i>P. pratense</i> przy średnicy bąbla <math>\geq 3</math> mm;</li> <li>• dodatni wynik testu w kierunku swoistej IgE klasy <math>\geq 2</math> przeciwko <i>P. pratense</i>; <math>\geq 0,70</math> kU/L;</li> <li>• pisemna, świadoma zgoda rodziców/opiekunów.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w wywiadzie klinicznie istotne, objawowe ARC wywołane przez alergen inny niż traw, występujące w trakcie GPS;</li> <li>• w wywiadzie klinicznie istotne objawowe, całoroczne ARC wywołane przez alergen, na który chory jest regularnie narażony;</li> <li>• brak możliwości wykonania powtarzalnego badania czynnościowego płuc;</li> <li>• aktywna w ciągu ostatnich 2 lat astma (od 5. roku życia) lub astma i/lub świszczący w wywiadzie;</li> <li>• wcześniejsze leczenie immunoterapeutyczne alergenem pyłku traw lub alergenem krzyżowym.</li> </ul>



ARC - alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek (ang. *allergic rhinoconjunctivitis*); AR/C - alergiczny nieżyt nosa i/lub zapalenie spojówek (ang. *allergic rhinoconjunctivitis*); DSS - dobowe nasilenie objawów (ang. *daily symptom score*); FEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); IgE - immunoglobulina E.

#### 4.2.4 Charakterystyka populacji

Średni wiek chorych w sezonowych badaniach przeprowadzonych wyłącznie w populacji pediatrycznej wynosił 10,1-12,6 lat (badania P052399 i GT-12). W badaniu długookresowym z kolei 8,6 roku. W przypadku badania P08067 nie uwzględniono szczegółowej charakterystyki pacjentów w wieku 5-18 lat, stąd w Tab. 14 przedstawiono charakterystykę populacji wszystkich chorych włączonych do badania (wiek 5-65 lat). We wszystkich badaniach dopuszczalne było występowanie astmy.

W badaniach sezonowych odsetek chorych, u których na początku badania występowała astma wahał się od blisko 24 % w badaniu P08067, poprzez 26% w badaniu P05239 do ok. 42% w badaniu GT-12. W większości przypadków w badaniach sezonowych stwierdzono występowanie nadwrażliwości na wiele alergenów (ok. 82% w badaniu GT-12. ok. 85% w badaniu P08067, brak informacji dla badania P05239). W przypadku badania GAP, nadwrażliwość na kilka alergenów występowała u ok. 16% ocenianej populacji.

W Tab. 14 przedstawiono charakterystykę populacji chorych w badaniach sezonowych tj. P05239, GT-12 i P08067, a w Tab. 15 charakterystykę długookresowego badania GAP.

Tab. 14. Charakterystyka chorych w badaniach sezonowych włączonych do niniejszej analizy.

Charakterystyka	P05239		GT-12		P08067	
	75 000 SQ-T SLIT (N=175)	PLA (N=169)	75 000 SQ-T SLIT (N=126)	PLA (N=127)	75 000 SQ-T SLIT (N=752)	PLA (N=749)
<b>Wiek, lata</b>						
średnia (SD)	12,1	12,6	10,1 (2,9)	10,1 (3,1)	33	34
mediana	-	-	10,0	9,0	-	-
5-11, n (%)	73 (42)	61 (36)	-	-	60* (8)	52* (7)
12-18, n (%)	102 (58)	108 (64)	-	-	83* (11)	89* (12)
18-50, n (%)	nd	nd	nd	nd	511* (68)	494* (66)
50-65, n (%)	nd	nd	nd	nd	90* (12)	112* (15)
65+, n (%)	nd	nd	nd	nd	8* (1)	1* (<1)
zakres	6-17	5-18	-	-	-	-
<b>Płeć, n (%)</b>						
męska	118 (67)	105 (62)	83 (66)	83 (65)	368* (49)	419* (56)
żeńską, n (%)	57 (33)	64 (38)	43 (34)	44 (35)	-	-
<b>Pochodzenie etniczne, n (%)</b>						
Kaukaskie	153 (87)	149 (88)	123 (98)	123 (97)	617* (82)	644* (86)
afroamerykańskie	12 (7)	13 (8)	1 (<1)	0	-	-
azjatyckie	-	-	1 (<1)	2 (<2)	-	-
inne	-	-	1 (<1)	2 (<2)	-	-
<b>Współwystępowanie astmy, n (%)</b>						
łagodnej	93* (26)	96* (26)	55 (44)	50 (39)	180* (24)	187* (25)
umiarkowanej	-	-	27 (21)	21 (17)	-	-
ciężkiej	-	-	24 (19)	26 (20)	-	-
ciężkiej	-	-	3 (2)	2 (2)	-	-
brak danych	-	-	1 (<1)	1 (<1)	-	-
FEV <sub>1</sub> , % wartości należnej, średnia	95	93				

Charakterystyka	P05239		GT-12		P08067	
Czas trwania alergii na pyłki traw, średnia, lata (SD)	-	-	3,5 (2,6)	3,4 (2,4)	17	18
Nadwrażliwość na inne alergeny niż alergeny traw, %	50* (87)	54* (91)	-	-	-	-
pyłki drzew	78* (68)	71* (65)	-	-	459* (61)	449* (60)
pyłki chwastów	93* (63)	102* (66)	-	-	429* (57)	427* (57)
kot/pies	81* (51)	82* (54)	-	-	346* (46)/ 301* (40)	322* (43)/ 285* (38)
roztocza	57* (29)	63* (34)	-	-	286* (38)	262* (35)
pleśń	97* (28)	79* (27)	-	-		
<b>Nadwrażliwość na pyłki traw</b>						
Średnica bąbla w testach skórnych, średnia w mm (SD)	5,6	5,4	-	-	-	-
Średnica bąbla w testach skórnych dla <i>P. pratense</i> , średnia w mm (SD)	10,6	10,7	-	-	12 (5)	12 (5)
Poziom IgE specyficznych dla <i>P. pratense</i> , średnia w kU/l (SD)	31,7	34,8	-	-	26	23
<b>Nadwrażliwość na pyłki traw innych niż tymotki łąkowej (IgE <math>\geq</math>0,70 kU/L), n (%)</b>						
trawa sadownicza	-	-	-	-	745* (>99)	743* (>99)
wiechlina łąkowa	-	-	-	-	745* (>99)	743* (>99)
życica trwała	-	-	-	-	745* (>99)	749* (100)
tomka wonna	-	-	-	-	745* (>99)	749* (100)
mietlica olbrzymia	-	-	-	-	745* (>99)	749* (100)
sorgo alepskie	-	-	-	-	654* (87)	659* (88)
<b>Ciężkość alergii na pyłki traw, n (%)</b>						
łagodna	-	-	9 (7)	9 (7)	-	-
umiarkowana	-	-	78 (62)	88 (69)	-	-
ciężka	-	-	39 (31)	30 (24)	-	-
Wyniki przed sezonem <sup>^</sup>						

Charakterystyka		P05239		GT-12		P08067	
	TCS	3,13‡	4,52	-	-	-	-
	DSS	2,83‡	4,18	-	-	-	-
	DMS†	0,30	0,33	-	-	-	-
Nadwrażliwość na jeden alergen, n (%)		-	-	24 (19)	21 (17)	-	-
Nadwrażliwość na wiele alergenów, n (%)		-	-	102 (81)	106 (83)	639* (85)	637* (85)

DMS - dobowe zużycie leków przeciwalergicznych (ang. *daily medication score*); DSS - dobowe nasilenie objawów (ang. *daily symptom score*); FEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; IgE - immunoglobulina E; nd - nie dotyczy; SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); TCS - łączna ocena objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużycia leków antyalergicznych (ang. *total combined score*).

\* Obliczono na podstawie podanych wartości procentowych; ^ maksymalny TCS=54; maksymalny DSS=18; maksymalny DMS=36; † lek doraźny został wydany dopiero 2 tygodnie przed przewidywanym rozpoczęciem leczenia w sezonie pylenia traw; jego stosowanie było w tym okresie zabronione z wyjątkiem wyraźnych zaleceń lekarza; ‡ 75 000 SQ-T SLIT vs PLA: p<0,001.



Tab. 15. Charakterystyka pacjentów włączonych do długookresowego badania GAP.

Charakterystyka		75 000 SQ-T SLIT (N=398)	PLA (N=414)
<b>Płeć</b>			
	żeńską, n (%)	255 (64)	256 (62)
	męską, n (%)	143 (36)	158 (38)
<b>Wiek, lata</b>			
	średnia (SD)	8,5 (2,1)	8,7 (2,1)
	mediana	9.0	9.0
<b>Pochodzenie etniczne, n (%)</b>			
	Kaukaskie	378 (95)	403 (97)
	azjatyckie	6 (2)	2 (<1)
	afroamerykańskie	2 (<1)	2 (<1)
	latynoskie	6 (2)	3 (<1)
	inne	6 (2)	4 (<1)
<b>Historia palenia w rodzinie</b>			
	matka była paląca	63 (16)	60 (14)
	matka aktualnie paląca	61 (15)	63 (15)
	ojciec był palący	56 (14)	62 (15)
	ojciec aktualnie palący	84 (21)	81 (20)
<b>Kraj, n (%)</b>			
	Austria	13 (3)	12 (3)
	Dania	54 (14)	63 (15)
	Finlandia	23 (6)	21 (5)
	Francja	54 (14)	58 (14)
	Niemcy	56 (14)	54 (13)
	Norwegia	19 (5)	17 (4)
	Polska	48 (12)	55 (13)
	Hiszpania	54 (14)	52 (13)
	Szwecja	58 (15)	61 (15)
	Szwajcaria	8 (2)	8 (2)
	Wielka Brytania	11 (3)	13 (3)
<b>Choroby współistniejące w wywiadzie, n (%)</b>			
	egzema	60 (15)	48 (12)
	alergia pokarmowa	55 (14)	51 (12)
	Czas trwania ARC wywołanego przez pyłki traw, średnia, lata (min; max)	3.5 (0.2; 10)	3.4 (0.3; 10)
	Nadwrażliwość na wiele alergenów, n (%)	60 (15)	70 (17)
	Pozytywny wynik skórnych testów punktowych na roztocza kurzu domowego (łac. <i>Dermatophagoides pteronyssimus</i> ), n (%)	134 (34)	142 (34)
	Pozytywny wynik skórnych testów punktowych na brzozę (łac. <i>Betula verrucosa</i> ), n (%)	266 (67)	265 (64)

ARC - alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek (ang. *allergic rhinoconjunctivitis*).

## 4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

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

Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe
Badania sezonowe		
P05239	<ul style="list-style-type: none"> <li>TCS (ang. <i>Total Combined Score</i>), łączna, uśredniona dla całego GPS, ocena objawów alergicznego nieżyty nosa oraz zużycia leków antyalergicznyc, będąca sumą DSS i DMS .</li> </ul>	<p><u>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnie DSS i DMS w trakcie całego GPS;</li> <li>jakość życia zależna od zdrowia oceniana zgodnie z kwestionariuszem RQLQ dzieci w wieku 6-11 lat oraz nastolatków w wieku 12-18 lat dla całego GPS;</li> </ul> <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poziom specyficznych dla <i>Phl p5</i> przeciwciał, wyrażonych w mg specyficznego antygenu/litr przed i w trakcie GPS;</li> <li>poziom czynnika blokującego IgE przed i w trakcie GPS;</li> <li>średnie DSS i DMS w trakcie szczytu GPS;</li> <li>ocena objawów ARC (katar, zatłany nos, kichanie, świąd nosa, uczucie piasku pod powiekami/czerwone/swędzące oczy) i astmy (kaszel, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej/duszność i objawy wywołane wysiłkiem fizycznym) na podstawie prowadzonego dzienniczka elektronicznego;</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>
GT-12	<ul style="list-style-type: none"> <li>Średnie DSS (w tym objawy dotyczące nosa i oczu) i DMS w trakcie całego GPS.</li> </ul>	<p><u>Pozostałe punkty końcowe*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>łączny wynik DSS i DMS;</li> <li>zdarzenia niepożądane w tym występowanie objawów astmy i stosowanie leków objawowych;</li> <li>parametry immunologiczne.</li> </ul>
P08067	<ul style="list-style-type: none"> <li>TCS (ang. <i>Total Combined Score</i>), łączna, uśredniona dla całego GPS, ocena objawów alergicznego nieżyty nosa oraz zużycia leków antyalergicznyc, będąca sumą DSS i DMS .</li> </ul>	<p><u>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnie DSS i DMS w trakcie całego GPS;</li> <li>średni TCS w trakcie szczytu GPS;</li> <li>średni wynik kwestionariusza RQLQ,</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe
		dotyczącego oceny jakości życia, standaryzowany dla osób w wieku $\geq 12$ roku życia w trakcie szczytu GPS. <u>Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe*</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnie DSS i DMS w trakcie szczytu GPS;</li> <li>• średni wynik kwestionariusza PRQLQ w trakcie szczytu GPS u pacjentów w wieku 6-12 lat;</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>
<b>Badania długookresowe</b>		
GAP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza astmy**</li> </ul>	<u>Pozostałe punkty końcowe*</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• występowanie astmy w trakcie GPS;</li> <li>• występowanie astmy na końcu badania;</li> <li>• średni wynik VAS, wskazujący na występowanie objawów ARC;</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>

\* Uwzględniono informacje odnalezione na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov);

\*\*Astmę zdefiniowano jako spełnianie co najmniej 1 z następujących kryteriów, ocenianych podczas każdej wizyty kontrolnej:

- 1) co najmniej 1 epizod: świszczącego oddechu, kaszlu, duszności lub uczucia ucisku w klatce piersiowej i zmiana  $FEV_{1\geq 12\%}$  po podaniu agonisty receptora  $\beta_2$ ;
- 2) świszczący oddech z lub bez przedłużonej fazy wymuszonego oddechu obserwowany podczas badania przedmiotowego i przyjmowanie leków przeciwastmatycznych, prowadzących do wystąpienia klinicznie istotnych efektów;
- 3) świszczący oddech z lub bez przedłużonej fazy wymuszonego oddechu obserwowany podczas badania przedmiotowego i zmiana  $FEV_{1\geq 12\%}$  po podaniu agonisty receptora  $\beta_2$ .

#### 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. 17. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w poszczególnych badaniach randomizowanych włączonych do niniejszej analizy.

Terapia	N	Ukończ. leczenia, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia						
				AEs, n (%)	Niepowodzenie leczenia, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Brak przestrzegania zaleceń, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Odstępstwa od protokołu, n (%)	Inne, n (%)
P05239										
75 000 SQ- T SLIT	175	142 (81)	33 (19)	13 (7)	0 (0)	4 (2)	5 (3)	10 (6)	1 (1)	bd
PLA	169	140 (83)	29 (17)	5 (3)	1 (1)	0 (0)	14 (8)	8 (5)	1 (1)	bd
GT-12										
75 000 SQ- T SLIT	126	114 (90)	12 (10)	4 (3)	bd	2 (2)	3 (2)	1 (1)	bd	3 (2)
PLA	127	120 (94)	7 (6)	2 (2)	bd	0 (0)	2 (2)	0 (0)	bd	2 (2)
P08067										
75 000 SQ- T SLIT	752	603 (80)	149 (20)	54 (7)	bd	16 (2)	22 (3)	52 (7)	3 (0)	2 (0)
PLA	749	652 (87)	97 (13)	19 (3)	bd	16 (2)	21 (3)	39 (5)	0 (0)	2 (0)
GAP										
75 000 SQ- T SLIT	398	300 (75)	98 (25)	39 (10)	bd	14 (4)	bd	14 (4)	20 (5)	11 (3)
PLA	414	308 (74)	106 (26)	13 (3)	bd	22 (5)	bd	22 (5)	24 (6)	22 (5)

AEs - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse events*); bd - brak danych.



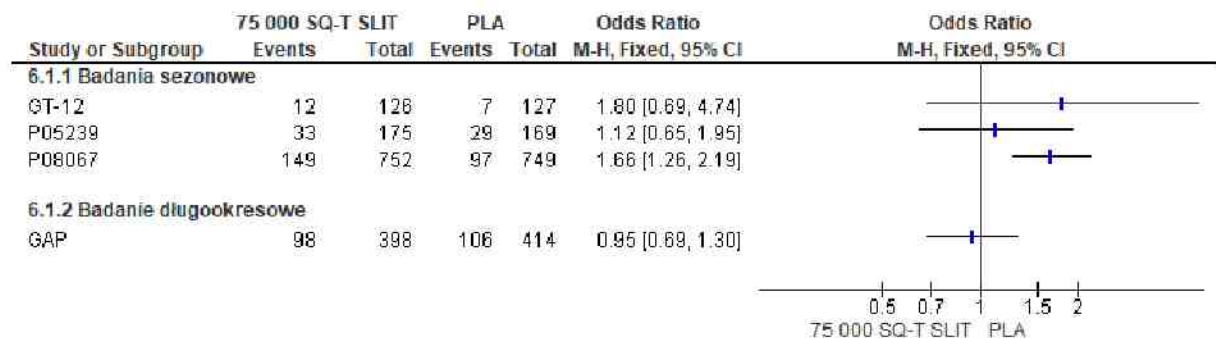
Porównywalny odsetek chorych w badaniach P05239, GT-12 i GAP nie ukończył leczenia w grupach 75 000 SQ-T SLIT i PLA. W przypadku badania P08067, istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie 75 000 SQ-T SLIT przerwał leczenie w porównaniu do placebo (20% vs 13%). Wyniki te dotyczą jednak populacji ogólnej w wieku 5-65 lat z uwagi na brak danych dla analizowanej populacji chorych tj. w wieku 5-18 lat.

Tab. 18. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w poszczególnych badaniach randomizowanych.

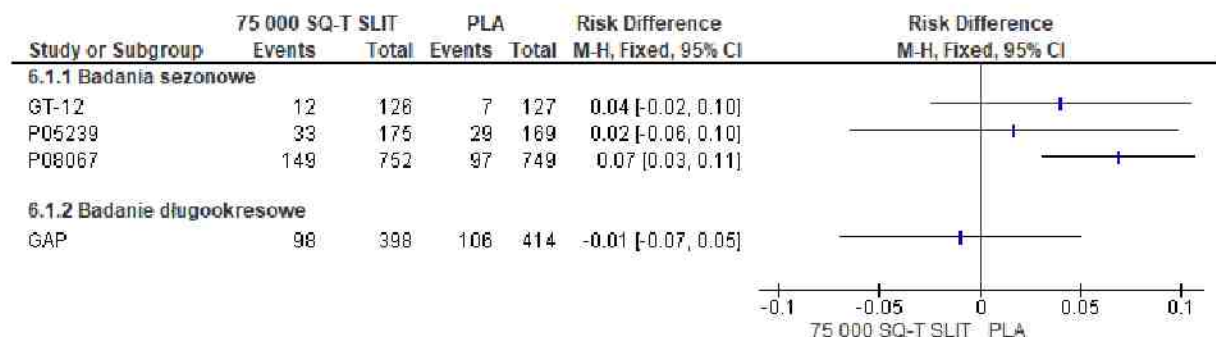
Badanie	n <sub>i</sub> (%) / n <sub>k</sub> (%)	N <sub>i</sub> (%) / N <sub>k</sub> (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
<b>Badania sezonowe</b>							
P05239	33 (19) / 29 (17)	175 / 169	1,12 [0,65; 1,95]	ns	0,02 [-0,06; 0,10]	ns	na
GT-12	12 (10) / 7 (6)	126 / 127	1,80 [0,69; 4,74]	ns	0,04 [-0,02; 0,10]	ns	na
P08067*	149 (20) / 97 (13)	752 / 749	1,66 [1,26; 2,19]	0,0004	0,07 [0,03; 0,11]	0,04	na
<b>Badanie długookresowe</b>							
GAP	98 (25) / 106 (26)	398 / 414	0,95 [0,69; 1,30]	ns	-0,01 [-0,07; 0,05]	ns	na

\* Dotyczy populacji ogólnej w wieku 5-65 lat.

Rys. 8. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w poszczególnych badaniach randomizowanych (OR).



Rys. 9. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w poszczególnych badaniach randomizowanych (RD).



## 4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

W celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T\* na liofilizat doustny (Grazax®) w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw, zgodnych z kryteriami włączenia i wykluczenia (patrz rozdz. 3.1) przeszukano listę badań klinicznych, uzyskaną w wyniku przeszukiwania rejestrów *ClinicalTrials.gov* oraz *ClinicalTrialsRegister.eu*.

Podczas przeszukiwania w obydwu bazach korzystano ze słów kluczowych: „*Phleum pratense*” lub „Grazax”.

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów *clinicaltrial.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* w celu odnalezienia badań zakończonych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego w dawce 75 000 SQ-T SLIT, zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego w analizowanej populacji chorych.

Tab. 19. Wyniki przeglądu badań dostępnych na *ClinicalTrial.gov* - data ostatniego przeszukiwania: 21.10.2024 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT00550550	Efficacy and Safety of Grass Sublingual Tablet in Children and Adolescents (P05239 AM3)	Badanie P05239 włączone do przeglądu
NCT00408616	Efficacy and Safety of Grazax in Children	Badanie GT-12 włączone do przeglądu
NCT01061203	Grazax Asthma Prevention (GAP)	Badanie GAP włączone do przeglądu
NCT01385371	A Study of SCH 697243 in Participants With Grass Pollen Allergy Symptoms, With or Without Asthma (P08067)	Badanie P08067 włączone do przeglądu
NCT00501527	Immunotherapy With Depigmented and Polymerized Allergen Extract of Phleum Pratense	Brak opublikowanych wyników

Tab. 20. Wyniki przeglądu badań dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* - data ostatniego przeszukiwania: 21.10.2024 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
2006-003415-46	A phase III trial investigating the efficacy and safety of Grazax in children aged 5-16 years with grass pollen induced rhinoconjunctivitis with or without asthma	Badanie GT-12 włączone do przeglądu
2009-011235-12	GAP - Grazax Asthma Prevention	Badanie GAP włączone do przeglądu
2009-014923-22	A phase IIIB trial investigating 3-year treatment efficacy, tolerability and safety of Grazax in children aged 5-18 years with grass pollen induced rhinoconjunctivitis with/without controlled asthma	Badanie GT-23 - brak publikacji pełnotekstowej - metodykę oraz wyniki przedstawiono w rozdz.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
	(three consecutive pollen seasons treatment)	4.3.1.

### 4.3.1 Badanie GT-23

Badanie GT-23 to wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie fazy IIIB, którego celem była 3-letnia ocena skuteczności i bezpieczeństwa swoistej immunoterapii przy użyciu preparatu Grazax (1 tabl./dzień) w porównaniu z placebo, stosowanymi w skojarzeniu z doraźnymi lekami objawowymi u dzieci w wieku od 5 do 18 lat z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanymi przez pyłki traw oraz z/bez kontrolowaną/częściowo kontrolowaną astmą. W ramach poprawki dotyczącej badania zdecydowano, że będzie ono dotyczyło głównie oceny bezpieczeństwa z 2 powodów. Po pierwsze, po 2 latach rekrutacji wielkość próby była zbyt mała, aby przeprowadzić jakąkolwiek analizę statystyczną pierwotnie wybranych punktów końcowych, a po drugie, w każdym ośrodku pacjentów rekrutowano i oceniano w różnych sezonach pylenia traw (2010, 2011 i 2012 lub 2011, 2012 i 2013).

Charakterystykę badania GT-23 przedstawiono w Tab. 21, a jego wyniki w Tab. 22.



Tab. 21. Charakterystyka badania GT-23.

Charakterystyka badania GT-23						
Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
wiełośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie fazy IIIB	równoległe	ośrodki w 11 miastach we Włoszech	68	3 kolejne sezony pylenia traw (2010, 2011, 2012 lub 2011, 2012, 2013)	chorzy w wieku 5-18 lat z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanymi przez pyłki traw oraz z/bez kontrolowaną/częściowo kontrolowaną astmą	<ul style="list-style-type: none"> <li>75 000 SQ-T SLIT, N=33</li> <li>PLA, N=35</li> </ul>
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> <li>chłopcy i dziewczęta w wieku 5-18 lat;</li> <li>pisemna, świadoma zgoda rodziców/opiekunów oraz pacjentów, jeśli pozwala na to poziom dojrzałości intelektualnej; zgoda pacjentów, którzy w trakcie badania ukończą 18 lat;</li> <li>alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek, wywołane przez pyłki traw oraz kontrolowana/częściowo kontrolowana astma, leczona w poprzednim sezonie pylenia traw;</li> <li> dodatni wynik punktowego testu skórniego na nadwrażliwość na <i>Phleum pratense</i> (średnica bąbla &gt;3 mm);</li> <li> dodatni wynik testu w kierunku swoistej IgE na pyłek <i>Phleum pratense</i>;</li> <li> w przypadku dziewcząt, które osiągnęły dojrzałość płciową: negatywny wynik test ciążowego; stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży (w przypadku ciąży pacjentka przerwie przyjmowanie badanego</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li> w wywiadzie regularnie leczony objawowy, sezonowy, alergiczny nieżyt nosa i astma wywołane innymi alergenami lub potencjalnie nakładający się z sezonem pylenia traw;</li> <li> w wywiadzie regularnie leczony całoroczny alergiczny nieżyt nosa i astma, wywołane innymi alergenami, na które pacjent jest regularnie narażony;</li> <li> przewlekłe zapalenie zatok w ciągu ostatnich 2 lat;</li> <li> poważna astma i/lub FEV<sub>1</sub>&lt;80% w wywiadzie;</li> <li> klinicznie istotne choroby przewlekłe takie jak: niewydolność wątroby lub nerek, choroby immunologiczne (reumatoidalne zapalenie stawów, chłoniak itp.);</li> <li> aktualne ciężkie atopowe zapalenie skóry;</li> <li> immunoterapia innymi alergenami niż pyłków traw w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li> anafilaksja w wywiadzie;</li> <li> przewlekła pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy;</li> <li> leczenie immunosupresyjne (cyklosporyna i inne leki immunomodulujące, takie jak metotreksat, azatiopryna) (z wyjątkiem sterydów stosowanych w leczeniu objawów alergicznych);</li> <li> alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja badanego produktu (z wyjątkiem <i>Phleum pratense</i>) lub leków stosowanych doraźnie;</li> </ul>			



Charakterystyka badania GT-23								
leku i będzie poddana monitorowaniu aż do porodu);		<ul style="list-style-type: none"> <li>wysokie prawdopodobieństwo przerwania okresu próbnego z jakiegokolwiek powodu, podróżowanie przez dłuższy czas w trakcie okresu próbnego;</li> <li>rodzina (dziecko lub wnuk) badacza lub personelu badawczego.</li> </ul>						
<ul style="list-style-type: none"> <li>zgoda i możliwość przestrzegania protokołu badania przez pacjenta i rodziców/opiekunów chorego.</li> </ul>								
Punkty końcowe								
<ul style="list-style-type: none"> <li>pierwszorzędowy punkt końcowy: liczba dni z poważnymi objawami w trakcie sezonu pylenia traw po 3 latach leczenia (sezon pylenia traw 2012);</li> <li>pozostałe punkty końcowe: ocena 6 objawów ARC w skali od 0-3 pkt (na podstawie dzienniczka pacjenta), ocena bezpieczeństwa.</li> </ul>								
Wyjściowa charakterystyka pacjentów								
Parametr	75 000 SQ-T SLIT (N=33)			PLA (N=35)				
dzieci 5-11 lat, n (%)	23 (70)			25 (71)				
młodzież 12-18 lat, n (%)	10 (30)			10 (29)				
wiek, lata, średnia (SD)	9,7 (3,4)			9,6 (3,5)				
pleć żeńska, n (%)	9 (27)			11 (31)				
pleć męska, n (%)	24 (73)			24 (69)				
Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia								
Ramię	N	Ukończ. leczenia, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia, n (%)				
				Wycofanie zgody przez pacjenta	AEs	poprawka niezatwierdzona przez lokalną EC	odchylenia od protokołu	inne
75 000 SQ-T SLIT	33	27 (82)	6 (18)	2 (6)	1 (3)	2 (6)	1 (3)	0
PLA	35	26 (74)	9 (26)	0	1 (3)	2 (6)	1 (3)	5 (14)

Tab. 22. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu GT-23.

Zdarzenie niepożądane	75 000 SQ-T SLIT		PLA	
	n (%)	N	n (%)	N
TRAEs, n (%)	8	33	2	35
sAEs, n (%)	1	33	1	35
srAEs, n (%)	1 (3)	33	0	35
reakcja anafilaktyczna, n (%)	1 (3)	33	0	35
AEs inne niż srAEs, n (%)	5 (15)	33	1 (3)	35
świąt warg, n (%)	2 (6)	33	0	35
podrażnienie gardła, n (%)	3 (9)	33	1 (3)	35
„znacznie lepszy” stan zdrowia w porównaniu do ubiegłego GPS w opinii pacjenta, n (%)	7* (26)	27	1* (4)	26

AEs - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); srAEs - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); sAEs - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *severe adverse events*); TRAEs - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*).

\* Obliczono na podstawie podanych wartości procentowych.

### Podsumowanie i wnioski

Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować, o akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa preparatu Grazax, z uwagi na porównywalną w obydwu grupach i zarazem niewielką liczbę ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po wdrożeniu terapii. W przypadku analizy skuteczności, większy odsetek pacjentów (26% vs 4%) z grupy 75 000 SQ-T SLIT oceniło swój stan zdrowia jako „znacznie lepszy” w porównaniu do stanu zdrowia podczas poprzedniego GPS, co może świadczyć o wysokiej skuteczności preparatu Grazax.

## 5 Analiza skuteczności klinicznej

Analizę skuteczności standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T na liofilizat doustny w porównaniu do placebo w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE przeprowadzono na podstawie wyników 3 badań sezonowych (P05239, GT-12 i P08067) oraz 1 badania długookresowego (GAP). W przypadku badania P08067 analizie poddano jedynie wyniki dotyczące subpopulacji pacjentów w wieku 5-18 lat.

W ramach przeprowadzonej analizy dodatkowo analizowano punkty końcowe raportowane w publikacjach/ abstraktach włączonych w ramach dodatkowych dowodów naukowych, tj. obejmujących dane pochodzące z co najmniej 2 włączonych badań RCT.

### 5.1 Badania sezonowe

W przypadku badań sezonowych dotyczących oceny skuteczności ocenianej interwencji w porównaniu do placebo, analizowano następujące punkty końcowe:

- średnie nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek (ang. *total combined score*, TCS) w trakcie całego sezonu pylenia traw (ang. *grass pollen season*, GPS) i szczytowego okresu pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*, pGPS);
- dobowe nasilenie objawów (ang. *daily symptom score*, DSS) w trakcie GPS, pGPS i hGPS (tj. sezonu z wysokim poziomem pylenia traw (ang. *high-level grass pollen season*));
- dobowe nasilenie objawów dotyczących nosa (ang. *nose daily symptom score*, nDSS) w trakcie GPS, pGPS i hGPS;
- dobowe nasilenie objawów dotyczących oczu (ang. *eyes daily symptom score*, eDSS) w trakcie GPS, pGPS i hGPS;
- dobowe zużycie leków przeciwalergicznym (ang. *daily medication score*, DMS) w trakcie GPS, pGPS i hGPS;
- ocena jakości życia według kwestionariusza standaryzowanego dla nieżyty nosa i zapalenia spojówek (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*, RQLQ) w trakcie GPS i pGPS;
- stosowanie leków ratunkowych;
- liczba dni, w których stosowano leki ratunkowe;
- parametry laboratoryjne.

Skuteczność stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T na liofilizat doustny w porównaniu z placebo w badaniach P05239 i P08067 oceniano w populacji chorych poddanych randomizacji,

którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego leku oraz dla których dostępne były jakiegokolwiek wyniki po rozpoczęciu leczenia badania. W przypadku badania GT-12 - w populacji chorych poddanych randomizacji.

W przypadku badania P08067, dla analizowanej subpopulacji chorych w wieku 5-18 lat dostępny jest tylko 1 wynik.

Czas trwania leczenia wynosił ok. 20 tyg. w badaniu P08067, 23 tyg. w badaniu P05239 oraz 29 tyg. w badaniu GT-12.



Tab. 23. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe.

Punkt końcowy	Okres	Parametr	P05239		GT-12		P08067	
			75 000 SQ-T SLIT (N=173)	PLA (N=167)	75 000 SQ-T SLIT (N=117)	PLA (N=121)	75 000 SQ-T SLIT (N=123)	PLA (N=127)
TCS	GPS	średnia (SE)	4,62 (0,5)	6,25 (0,5)	bd	bd	bd	bd
		mediana	3,82	5,81	bd	bd	2,77	4,09
		75 000 SQ-T SLIT vs PLA	-1,63†§ [-2,60; -0,66] p=0,001		bd	bd	-1,32 [-1,9; -0,1], p=0,02	
	pGPS	średnia (SE)	4,73 (0,6)	6,85 (0,6)	bd	bd	bd	bd
		mediana	4,00	6,53	bd	bd	bd	bd
		75 000 SQ-T SLIT vs PLA	-2,12 [-3,30; -0,95], p<0,001		bd	bd	bd	bd
DSS	GPS	średnia (SE/SD§§)	3,71^ (0,4)	4,91 (0,4)	2,67 (2,38)	3,17 (2,14)	bd	bd
		mediana	3,39	4,34	2,13	2,80	bd	bd
		75 000 SQ-T SLIT vs PLA	-1,20‡ [-1,95; -0,45], p=0,005		p=0,0195		bd	bd
	pGPS	średnia (SE/SD§§)	3,81 (0,4)	5,30 (0,4)	3,57 (2,90)	4,47 (3,02)	bd	bd
		mediana	3,50	4,73	2,93	3,93	bd	bd
		75 000 SQ-T SLIT vs PLA	-1,49 [-2,30; -0,67], p<0,001		p=0,0139		bd	bd
	hGPS	średnia (SD)	bd	bd	3,36 (2,75)	4,29 (2,92)	bd	bd
		mediana	bd	bd	2,71	3,75	bd	bd
		75 000 SQ-T SLIT vs PLA	bd		p=0,0071		bd	bd
nDSS	GPS	średnia (SD)	bd	bd	2,01 (1,73)	2,38 (1,65)	bd	bd
		mediana	bd	bd	1,60	2,08	bd	bd
		75 000 SQ-T SLIT vs PLA	bd		p=0,0461		bd	bd
	pGPS	średnia (SD)	bd	bd	2,57 (2,09)	3,20 (2,20)	bd	bd
		mediana	bd	bd	2,20	2,73	bd	bd
		75 000 SQ-T SLIT vs PLA	bd		p=0,0199		bd	bd
	hGPS	średnia (SD)	bd	bd	2,45 (1,98)	3,06 (2,11)	bd	bd
		mediana	bd	bd	2,04	2,73	bd	bd
		75 000 SQ-T SLIT vs PLA	bd		p=0,0163		bd	bd

Punkt końcowy	Okres	Parametr	P05239		GT-12		P08067	
eDSS	GPS	średnia (SD)	bd		0,66 (0,76)	0,79 (0,73)	bd	bd
		mediana	bd		0,38	0,54	bd	bd
		75 000 SQ-T SLIT vs PLA	bd		p=ns		bd	bd
	pGPS	średnia (SD)	bd		1,00 (0,99)	1,27 (1,17)	bd	bd
		mediana	bd		0,80	0,93	bd	bd
		75 000 SQ-T SLIT vs PLA	bd		p=ns		bd	bd
	hGPS	średnia (SD)	bd		0,91 (0,95)	1,23 (1,14)	bd	bd
		mediana	bd		0,61	0,96	bd	bd
		75 000 SQ-T SLIT vs PLA	bd		p=0,0213		bd	bd
DMS	GPS	średnia (SE/SD§§)	0,91† (0,3)	1,33† (0,2)	2,13 (3,48)	2,53 (3,03)	bd	bd
		mediana	0,12#	0,64#	0,78	1,19	bd	bd
		75 000 SQ-T SLIT vs PLA	-0,42 [-0,88; 0,03], p=ns		p=0,0156		bd	bd
	pGPS	średnia (SE/SD§§)	0,92 (0,3)	1,55 (0,3)	2,81 (4,57)	3,83 (4,28)	bd	bd
		mediana	0,00	0,44	0,87	2,40	bd	bd
		75 000 SQ-T SLIT vs PLA	-0,63 [-1,26; 0,00], p=0,05		p=0,0013		bd	bd
	hGPS	średnia (SD)	bd		2,68 (4,44)	3,53 (4,02)	bd	bd
		mediana	bd		0,64	1,83	bd	bd
		75 000 SQ-T SLIT vs PLA	bd		p=0,0016		bd	bd
RQLQ	GPS	średnia (SE)	1,45** (0,1)	1,77** (0,1)	bd	bd	bd	bd
		mediana	1,36**	1,69**	bd	bd	bd	bd
		75 000 SQ-T SLIT vs PLA	-0,32 [-0,60; -0,03], p=0,04		bd	bd	bd	bd
	pGPS	średnia (SE)	1,19** (0,2)	1,91** (0,2)	bd	bd	bd	bd
		mediana	0,95**	1,65**	bd	bd	bd	bd
		75 000 SQ-T SLIT vs PLA	-0,72 [-1,22; -0,22], p=0,005		bd	bd	bd	bd
Leki ratunkowe, n (%)	GPS	bd	bd	85* (73)	106* (88)	bd	bd	

Punkt końcowy	Okres	Parametr	P05239		GT-12		P08067	
loratydyna	GPS		bd	bd	70* (60)	93* (77)	bd	bd
lewokabastyna	GPS		bd	bd	55* (47)	67* (55)	bd	bd
budezonid	GPS		bd	bd	53* (45)	75* (62)	bd	bd
prednizolon	GPS		bd	bd	7* (6)	5* (4)	bd	bd
Liczba dni, w których stosowano leki ratunkowe (%)	GPS		bd	bd	50* (25)	65* (32)	bd	bd
loratydyna	GPS		bd	bd	40* (20)	55* (27)	bd	bd
lewokabastyna	GPS		bd	bd	12* (6)	20* (10)	bd	bd
budezonid	GPS		bd	bd	20* (10)	22* (11)	bd	bd
prednizolon	GPS		bd	bd	2* (<1)	2* (<1)	bd	bd
Poziom IgG <sub>4</sub> , specyficznej dla Phl p5	GPS	wzrost poziomu IgG <sub>4</sub> , różnica 75 000 SQ-T SLIT vs PLA	p<0,001§		p<0,001		bd	bd
	pGPS		p<0,001		bd			
Poziom czynnika blokującego IgE	GPS	wzrost poziomu, różnica 75 000 SQ-T SLIT vs PLA	p<0,001§§		p<0,001		bd	bd
	pGPS		p<0,001		bd			

bd - brak danych; DMS - dobowe zużycie leków przeciwalergicznych (ang. *daily medication score*); DSS - dobowe nasilenie objawów (ang. *daily symptom score*); GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); hGPS - okres z wysokim poziomem pylenia traw (ang. *high-level grass pollen season*); pGPS - szczytowy okres pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*); SD - błąd standardowy (ang. *standard error*); TCS - łączna ocena objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużycia leków antyalergicznych (ang. *total combined score*).

† Wynik skorygowano za pomocą modelu ANOVA, uwzględniając obecność astmy, przyporządkowanie do grupy oraz miejsce leczenia; § w populacja pediatrycznej (tj. 5-11 lat) wynik TCS był o 32% lepszy w grupie 75 000 SQ-T SLIT; w przypadku młodzieży (12-17 lat) różnica pomiędzy grupami w wyniku TCS wynosiła 16% na korzyść ocenianej interwencji; ‡ w tym w grupie 75 000 SQ-T SLIT odnotowano o 28% większą poprawę w zakresie objawów dotyczących oczu oraz o 23% większą poprawę w zakresie objawów dotyczących nosa w porównaniu z grupą placebo; §§ w badaniu P05239 raportowano SE, a w badaniu GT-12 SD; # rozstęp międzykwartyłowy odpowiednio dla grupy interwencji oraz placebo 1,22; 2,30, p=0,006; ^ wdrożenie leczenia 75 000 SQ-T SLIT nie wpłynęło istotnie na redukcję objawów astmy (wynik DSS związany z astmą wynosił odpowiednio 0,86 i 1,08 dla grupy 75 000 SQ-T SLIT i PLA (p=ns)), co świadczy o dobrej kontroli astmy u chorych włączonych do udziału w badaniu; \* obliczono na podstawie podanych wartości procentowych; \*\* liczba chorych uwzględnionych w analizie dla tego punktu końcowego wynosiła 40 w grupie 75 000 SQ-T SLIT i 46 w grupie PLA; § poziom IgG<sub>4</sub> w grupie interwencji wzrósł o 32 kU/L po 7,3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (dane pochodzą z abstraktu Bufer 2009); §§ poziom czynnika blokującego IgE w grupie interwencji wzrósł o 0,25 jednostek po 7,3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (dane pochodzą z abstraktu Bufer 2009).



## 5.1.1 Średnie nasilenie objawów i zużycie leków (TCS)

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach P05239 i P08067 była łączna ocena objawów alergicznego nieżyty nosa oraz zużycia leków przeciwalergicznych (ang. *total combined score*, TCS).

Zgodnie z wynikami analizy skuteczności, **średni wynik TCS był istotnie statystycznie niższy w grupie 75 000 SQ-T SLIT** w porównaniu do grupy placebo zarówno w trakcie GPS: MD=-1,63 [95%CI:-3,02; -0,24], p=0,02, jak i pGPS: MD=-2,12 [95%CI:-3,78; -0,46], p=0,01.

Na Rys. 10 przedstawiono zmianę wyniku TCS oraz poziomu pyłków traw i drzew w czasie. GPS w badaniu P05239 trwał średnio 56 dni w grupie 75 000 SQ-T SLIT i 57 dni w grupie placebo przy średniej dobowej liczbie pyłków traw na poziomie 28 z/m<sup>3</sup> (wynik był ważony liczbą narażonych osób). Dosyć wysoki poziom pyłków drzew obserwowano na początku GPS, jednakże wydaje się, że nie wpłynął on znacząco na wyniki TCS otrzymane w grupie 75 000 SQ-T SLIT, pomimo że wielu pacjentów, biorących udział w badaniu było wrażliwych na pyłki drzew (odpowiednio 68% i 65%). Na Rys. 10 zauważalny jest gwałtowny wzrost wyniku TCS od momentu rozpoczęcia się GPS w grupie placebo, który wraz z czasem trwania sezonu powoli się obniża. W przypadku chorych leczonych 75 000 SQ-T SLIT nie odnotowano gwałtownego wzrostu wyniku TCS - wspomniany parametr wzrósł nieco na początku GPS i utrzymywał się na względnie stałym poziomie do końca okresu obserwacji.

Tab. 24. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Mediana nasilenia objawów i zużycia leków przeciwalergicznych (TCS).

Badanie	Ni/Nk	75 000 SQ-T SLIT	PLA	MdDp [95%CI]	p
GPS					
P05239	173/ 167	3,82	5,81		
P08067	123/ 127	2,77	4,09	-1,32 [-1,9; -0,1]	p=0,02
pGPS					
P05239	173/ 167	4,00	6,53		

GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); pGPS - szczytowy okres pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*); MdDp - różnica median raportowana w publikacji (ang. *median difference*).

Tab. 25. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Średnie (SD) nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych (TCS).

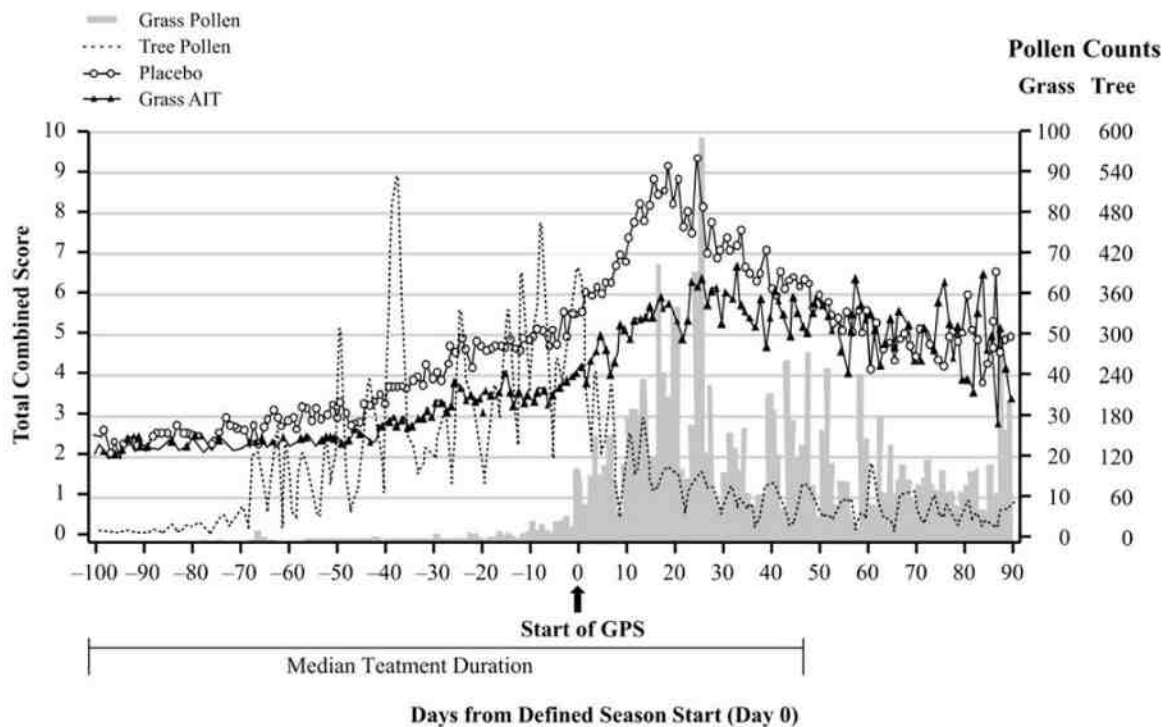
Badanie	Ni/Nk	75 000 SQ-T SLIT	PLA	MD [95%CI]	p	MdDp [95%CI], p
GPS						
P05239	173/ 167	4,62 (6,58)	6,25 (6,46)	-1,63 [-3,02; -0,24]	0,02	-1,63† [-2,60; -0,66], p=0,001
pGPS						
P05239	173/ 167	4,73 (7,89)	6,85 (7,75)	-2,12 [-3,78; -0,46]	0,01	



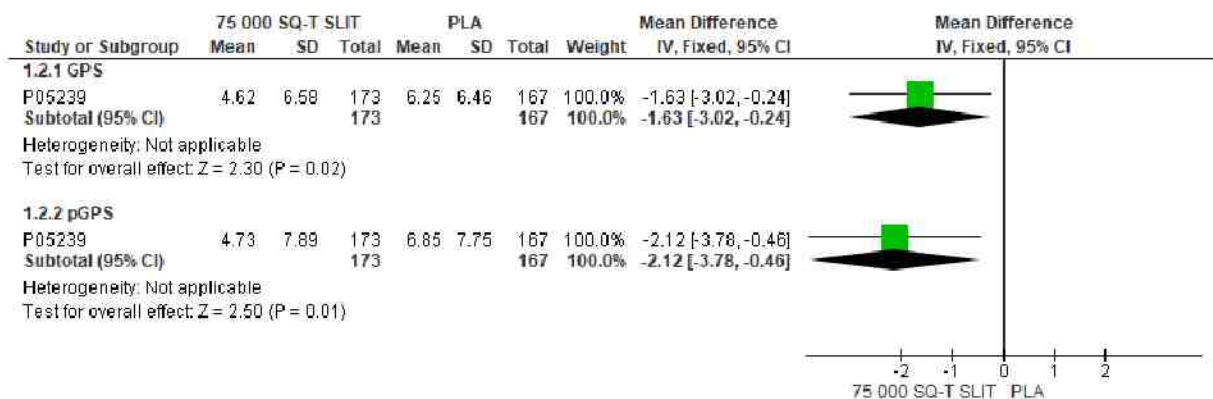
GPS - sezon pylenia traw (ang. grass pollen season); pGPS - szczytowy okres pylenia traw (ang. peak grass pollen season); MDp [95%CI] - średnia różnica pomiędzy grupami podana w publikacji, dotyczącej danego badania (ang. mean difference).

† Wynik skorygowano za pomocą modelu ANOVA, uwzględniając obecność astmy, przyporządkowanie do grupy oraz miejsce leczenia.

Rys. 10. Zmiana wyniku TCS oraz liczby pyłków traw (z/m<sup>3</sup>) w czasie wazone liczbą narażonych osób w badaniu P05239.



Rys. 11. . Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Średnie (SD) nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznycch (MD).



GPS - sezon pylenia traw (ang. grass pollen season); pGPS - szczytowy okres pylenia traw (ang. peak grass pollen season).

## 5.1.2 Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i/ lub zapalenia spojówek (DSS)

Przeprowadzona analiza skuteczności wykazała, że średni wynik DSS był istotnie niższy w grupie 75 000 SQ-T SLIT w odniesieniu do grupy placebo, niezależnie od analizowanego okresu:

- GPS: MD=-0,65 [95%CI: -1,16, -0,14], p=0,01;
- pGPS: MD=-1,09 [95%CI: -1,71, -0,46], p=0,0006;
- hGPS: MD=-0,93 [95%CI: -1,65; -0,21], p=0,01.

Tab. 26. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Mediana nasilenia objawów alergicznego nieżyty nosa i/lub zapalenia spojówek (DSS).

Badanie	Ni/Nk	75 000 SQ-T SLIT	PLA
GPS			
P05239	173/ 167	3,39	4,34
GT-12	117/ 121	2,13	2,80
pGPS			
P05239	173/ 167	3,50	4,73
GT-12	117/ 121	2,93	3,93
hGPS			
GT-12	117/ 121	2,71	3,75

GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); hGPS - okres z wysokim poziomem pylenia traw (ang. *high-level grass pollen season*); pGPS - szczytowy okres pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*).

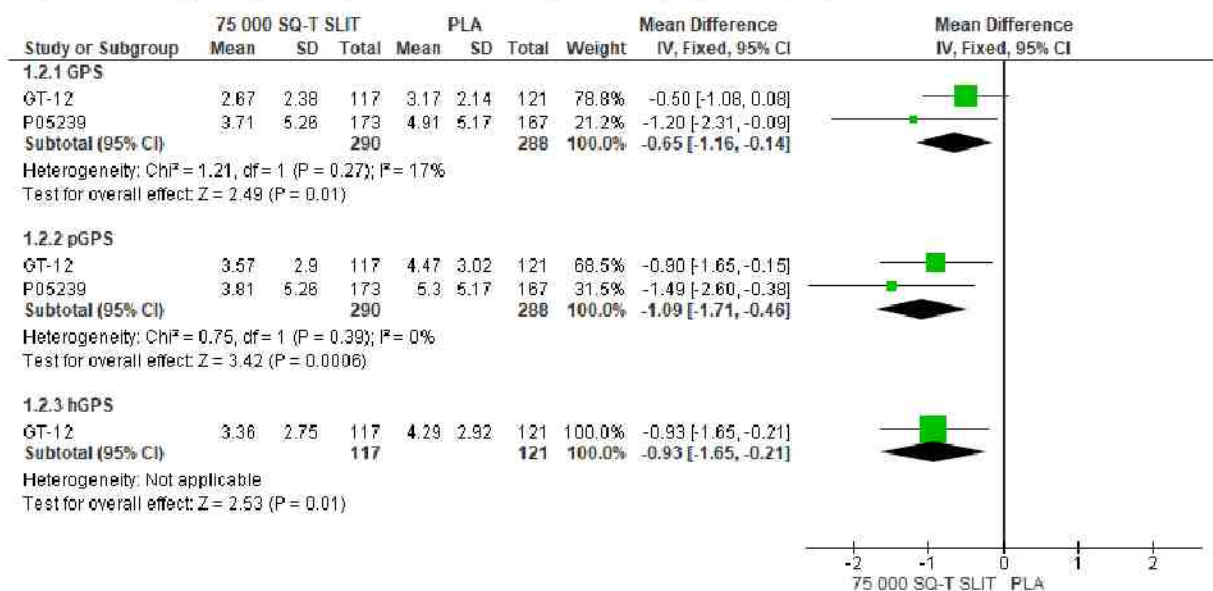
Tab. 27. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i/lub zapalenia spojówek (DSS).

Badanie	Ni/ Nk	75 000 SQ-T SLIT	PLA	MD [95%CI]	p	MDp [95%CI], p
<b>GPS</b>						
P05239	173/ 167	3,71 <sup>^</sup> (5,26)	4,91 (5,17)	-1,20 [-2,31; -0,09]	0,03	-1,20‡ [-1,95; -0,45], p=0,005
GT-12	117/ 121	2,67 (2,38)	3,17 (2,14)	-0,50 [-1,08; 0,08]	ns	p=0,0195
<b>Metaanaliza</b>				<b>-0,65 [-1,16, -0,14]</b>	<b>0,01</b>	
<b>pGPS</b>						
P05239	173/ 167	3,81 (5,26)	5,30 (5,17)	-1,49 [-2,60; -0,38]	0,008	-1,49 [-2,30; -0,67], p<0,001
GT-12	117/ 121	3,57 (2,90)	4,47 (3,02)	-0,90 [-1,65; -0,15]	0,02	p=0,0139
<b>Metaanaliza</b>				<b>-1,09 [-1,71, -0,46]</b>	<b>0,0006</b>	
<b>hGPS</b>						
GT-12	117/ 121	3,36 (2,75)	4,29 (2,92)	-0,93 [-1,65; -0,21]	0,01	p=0,0071

GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); hGPS - okres z wysokim poziomem pylenia traw (ang. *high-level grass pollen season*); pGPS - szczytowy okres pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*).

<sup>^</sup> Wdrożenie leczenia 75 000 SQ-T SLIT nie wpłynęło istotnie na redukcję objawów astmy (wynik DSS związany z astmą wynosił odpowiednio 0,86 i 1,08 dla grupy 75 000 SQ-T SLIT i PLA (p=ns)), co świadczy o dobrej kontroli astmy u chorych włączonych do udziału w badaniu; ‡ w tym w grupie 75 000 SQ-T SLIT odnotowano o 28% większą poprawę w zakresie objawów dotyczących oczu oraz o 23% większą poprawę w zakresie objawów dotyczących nosa w porównaniu z grupą placebo.

Rys. 12. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i/lub zapalenia spojówek (MD).



GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); hGPS - okres z wysokim poziomem pylenia traw (ang. *high-level grass pollen season*); pGPS - szczytowy okres pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*).



### 5.1.3 Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa (nDSS)

W ramach przeprowadzonej analizy skuteczności zaobserwowano, że średni wynik nDSS był istotnie statystycznie niższy w grupie 75 000 SQ-T SLIT w odniesieniu do grupy placebo:

- w trakcie pGPS: MD=-0,63 [95%CI: -1,18; -0,08], p=0,02;
- w trakcie hGPS: MD=-0,61 [95%CI: -1,13; -0,09], p=0,02.

Analizując cały GPS, średni wynik nDSS również był niższy w grupie 75 000 SQ-T SLIT, jednakże według przeprowadzonych analiz różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie: MD=-0,37 [95%CI: -0,80; 0,06], p=na - istotność statystyczną wspomnianej różnicy uzyskali jednak autorzy publikacji (p=0,0461).

Tab. 28. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Mediana nasilenia objawów alergicznego nieżyty nosa (nDSS).

Badanie	Ni/Nk	75 000 SQ-T SLIT	PLA
GPS			
GT-12	117/ 121	1,60	2,08
pGPS			
GT-12	117/ 121	2,20	2,73
hGPS			
GT-12	117/ 121	2,04	2,73

GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); hGPS - okres z wysokim poziomem pylenia traw (ang. *high-level grass pollen season*); pGPS - szczytowy okres pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*).

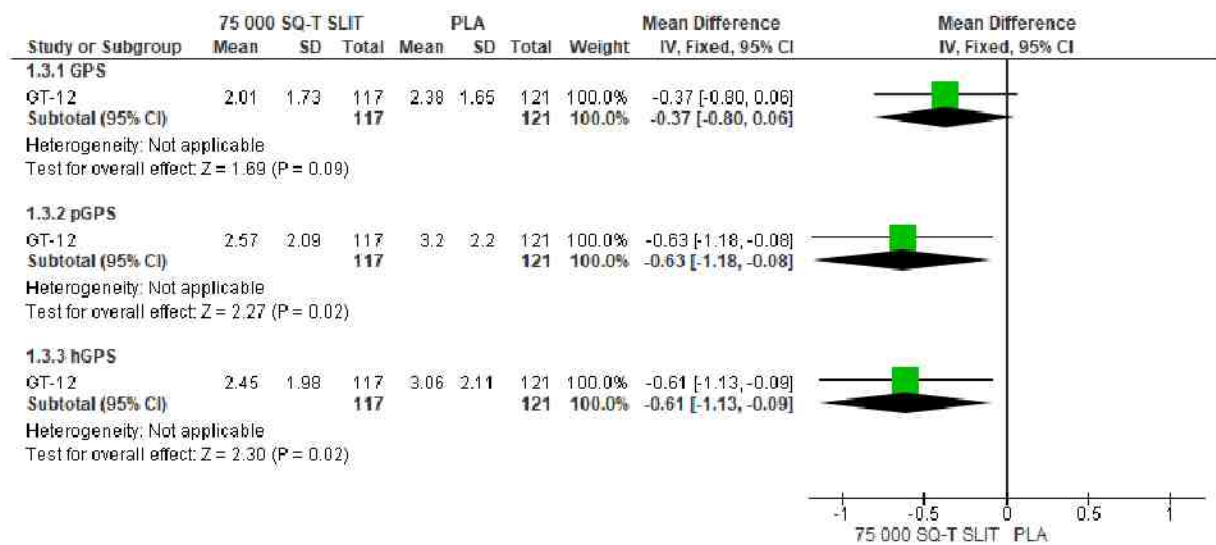
Tab. 29. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Średnie (SD) nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa (nDSS).

Badanie	Ni/Nk	75 000 SQ-T SLIT	PLA	MD [95%CI]	p	MDp [95%CI], p
GPS						
GT-12	117/ 121	2,01 (1,73)	2,38 (1,65)	-0,37 [-0,80; 0,06]	ns	p=0,0461
pGPS						
GT-12	117/ 121	2,57 (2,09)	3,20 (2,20)	-0,63 [-1,18; -0,08]	0,02	p=0,0199
hGPS						
GT-12	117/ 121	2,45 (1,98)	3,06 (2,11)	-0,61 [-1,13; -0,09]	0,02	p=0,0163

GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); hGPS - okres z wysokim poziomem pylenia traw (ang. *high-level grass pollen season*); pGPS - szczytowy okres pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*).



Rys. 13. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa (MD).



GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); hGPS - okres z wysokim poziomem pylenia traw (ang. *high-level grass pollen season*); pGPS - szczytowy okres pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*).

## 5.1.4 Średnie nasilenie objawów zapalenia spojówek (eDSS)

Średnie nasilenie objawów zapalenia spojówek było istotnie statystycznie w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do grupy placebo sezonu z wysokim poziomem pylenia traw: MD=-0,32 [95%CI: -0,59; -0,05], p=0,02. Z kolei w trakcie całego GPS i pGPS wynik eDSS był porównywalny w obydwu grupach:

- GPS: MD=-0,13 [95%CI: -0,32; 0,06], p=ns;
- pGPS: MD=-0,27 [95%CI: -0,55; 0,01], p=ns.

Tab. 30. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Mediana nasilenia objawów zapalenia spojówek (eDSS).

Badanie	Ni/Nk	75 000 SQ-T SLIT	PLA
<b>GPS</b>			
GT-12	117/ 121	0,38	0,54
<b>pGPS</b>			
GT-12	117/ 121	0,80	0,93
<b>hGPS</b>			
GT-12	117/ 121	0,61	0,96

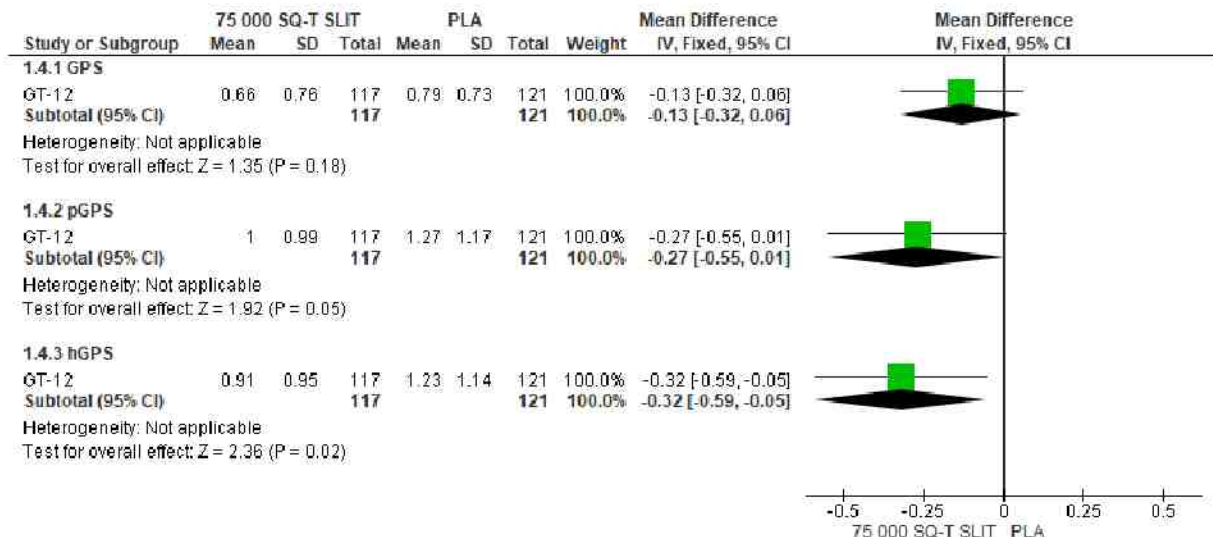
GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); hGPS - okres z wysokim poziomem pylenia traw (ang. *high-level grass pollen season*); pGPS - szczytowy okres pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*).

Tab. 31. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Średnie (SD) nasilenie objawów zapalenia spojówek (eDSS).

Badanie	Ni/Nk	75 000 SQ-T SLIT	PLA	MD [95%CI]	p	MDp [95%CI], p
<b>GPS</b>						
GT-12	117/ 121	0,66 (0,76)	0,79 (0,73)	-0,13 [-0,32; 0,06]	ns	p=ns
<b>pGPS</b>						
GT-12	117/ 121	1,00 (0,99)	1,27 (1,17)	-0,27 [-0,55; 0,01]	ns	p=ns
<b>hGPS</b>						
GT-12	117/ 121	0,91 (0,95)	1,23 (1,14)	-0,32 [-0,59; -0,05]	0,02	p=ns

GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); hGPS - okres z wysokim poziomem pylenia traw (ang. *high-level grass pollen season*); pGPS - szczytowy okres pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*).

Rys. 14. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Średnie (SD) nasilenie objawów zapalenia spojówek (MD).



GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); hGPS - okres z wysokim poziomem pylenia traw (ang. *high-level grass pollen season*); pGPS - szczytowy okres pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*).

## 5.1.5 Średnie zużycie leków przeciwalergicznyc (DMS)

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy wykazano, że w średnie zużycie leków przeciwalergicznyc w trakcie szczytowego okresu pylenia traw, było istotnie statystycznie mniejsze w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do grupy placebo: MD=-0,77 [95%CI: -1,44; -0,10], p=0,02.

Średnie wyniki DMS dla GPS i hGPS były niższe w grupie ocenianej interwencji, jednak różnice w porównaniu do grupy placebo nie osiągnęły istotności statystycznej:

- GPS: MD=-0,41 [95%CI: -0,95; 0,13], p=ns;
- hGPS: MD=-0,85 [95%CI: -1,93; 0,23], p=ns.

Tab. 32. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Mediana zużycia leków przeciwalergicznych (DMS).

Badanie	Ni/Nk	75 000 SQ-T SLIT	PLA
GPS			
P05239	173/ 167	0,12#†	0,64#†
GT-12	117/ 121	0,78	1,19
pGPS			
P05239	173/ 167	0,00	0,44
GT-12	117/ 121	0,87	2,40
hGPS			
GT-12	117/ 121	0,64	1,83

GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); hGPS - okres z wysokim poziomem pylenia traw (ang. *high-level grass pollen season*); pGPS - szczytowy okres pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*).

† Wynik skorygowano za pomocą modelu ANOCA, uwzględniając obecność astmy, przyporządkowanie do grupy oraz miejsce leczenia; # rozstęp międzykwartyłowy odpowiednio dla grupy interwencji oraz placebo 1,22; 2,30, p=0,006.

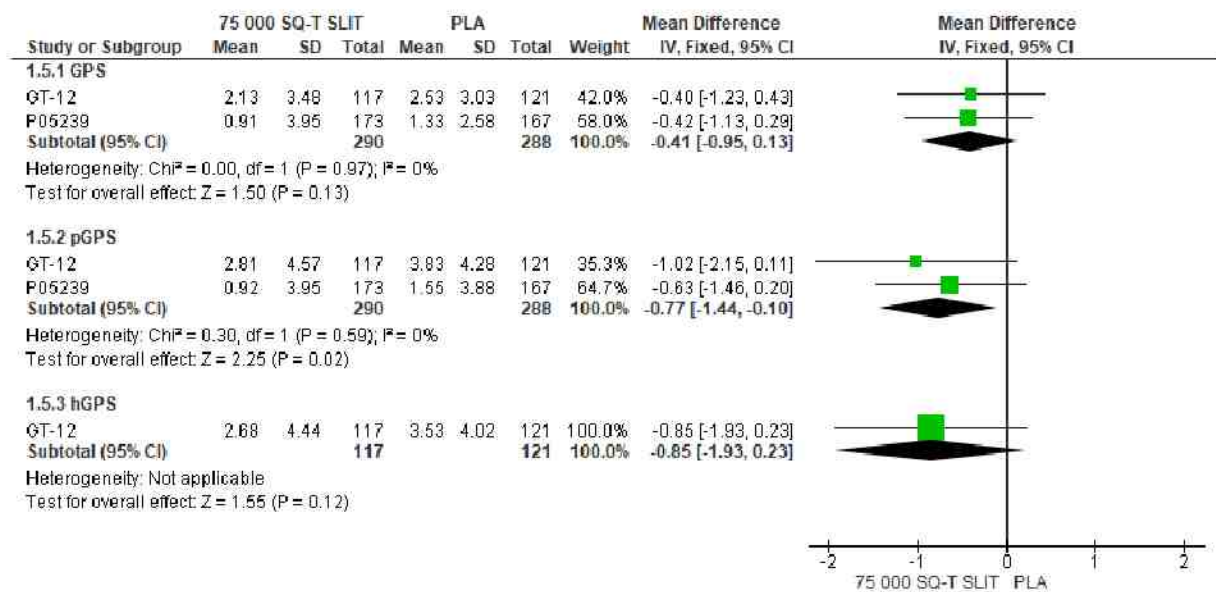
Tab. 33. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Średnie zużycie leków przeciwalergicznych (DMS).

Badanie	Ni/Nk	75 000 SQ-T SLIT	PLA	MD [95%CI]	p	MDp [95%CI], p
GPS						
P05239	173/ 167	0,91 (3,95)	1,33 (2,58)	-0,42 [-1,13; 0,29]	ns	-0,42 [-0,88; 0,03], p=ns
GT-12	117/ 121	2,13 (3,48)	2,53 (3,03)	-0,40 [-1,23; 0,43]	ns	p=0,0156
<b>Metaanaliza</b>				-0,41 [-0,95; 0,13]	ns	
pGPS						
P05239	173/ 167	0,92 (3,95)	1,55 (3,88)	-0,63 [-1,46; 0,20]	ns	-0,63 [-1,26; 0,00], p=0,05
GT-12	117/ 121	2,81 (4,57)	3,83 (4,28)	-1,02 [-2,15; 0,11]	ns	p=0,0013
<b>Metaanaliza</b>				-0,77 [-1,44; -0,10]	0,02	
hGPS						
GT-12	117/ 121	2,68 (4,44)	3,53 (4,02)	-0,85 [-1,93; 0,23]	ns	p=0,0016

GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); hGPS - okres z wysokim poziomem pylenia traw (ang. *high-level grass pollen season*); pGPS - szczytowy okres pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*); MDp [95%CI] - średnia różnica pomiędzy grupami podana w publikacji, dotyczącej danego badania.



Rys. 15. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Średnie zużycie leków przeciwalergicznych (DMS).



GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); hGPS - okres z wysokim poziomem pylenia traw (ang. *high-level grass pollen season*); pGPS - szczytowy okres pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*).

### 5.1.6 Jakość życia według kwestionariusza RQLQ

Analiza skuteczności wykazała, że jakość życia chorych według kwestionariusza RQLQ jest istotnie statystycznie lepsza w przypadku stosowania 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do placebo, zarówno w trakcie całego sezonu pylenia traw, jak i jego szczytowego okresu:

- GPS: MD=-0,32 [95%CI: -0,60; -0,04], p=0,02;
- pGPS: MD=-0,72 [95%CI: -1,27; -0,17], p=0,01.

Tab. 34. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Mediana jakości życia według kwestionariusza RQLQ.

Badanie	Ni/Nk	75 000 SQ-T SLIT	PLA
<b>GPS</b>			
P05239	40/ 46	1,36	1,69
<b>pGPS</b>			
P05239	40/ 46	0,95	1,65

GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); pGPS - szczytowy okres pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*).

Tab. 35. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Średnia jakość życia według kwestionariusza RQLQ.

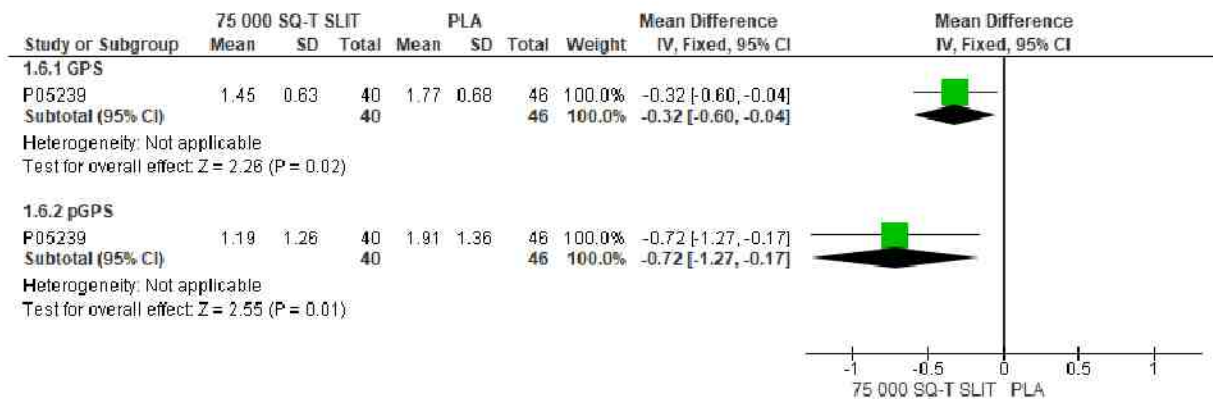
Badanie	Ni/Nk	75 000 SQ-T SLIT	PLA	MD [95%CI]	p	MDp [95%CI], p
<b>GPS</b>						
P05239	40/ 46	1,45 (0,63)	1,77 (0,68)	-0,32 [-0,60; -0,04]	0,02	-0,32 [-0,60; -0,03], p=0,04



Badanie	Ni/Nk	75 000 SQ-T SLIT	PLA	MD [95%CI]	p	MDp [95%CI], p
pGPS						
P05239	40/ 46	1,19 (1,26)	1,91 (1,36)	-0,72 [-1,27; -0,17]	0,01	-0,72 [-1,22; -0,22], p=0,005

GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); pGPS - szczytowy okres pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*).

Rys. 16. Średnia jakość życia według kwestionariusza RQLQ (MD).



GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); pGPS - szczytowy okres pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*).

## 5.1.7 Leki ratunkowe

W badaniu GT-12 pacjenci w przypadku występowania objawów mieli dostęp do leków ratunkowych tj. loratydyny w tabletkach, kropli do oczu zawierających lewokabastynę, budesonidu w aerozolu do nosa, salbutamolu w aerozolu, inhalatora z flutykazonem oraz tabletek zawierających prednizon, które podawane były w zależności od czasu trwania i nasilenia objawów.

### 5.1.7.1 Stosowane leki ratunkowe

W badaniu GT-12 w grupie 75 000 SQ-T SLIT raportowano istotnie statystycznie mniejsze zużycie leków ratunkowych łącznie w porównaniu do grupy placebo (73% vs 88%): OR=0,38 [95%CI: 0,19; 0,74], p=0,005; RD=-0,15 [95%CI: -0,25; -0,05], p=0,003; NNT<sub>81 dni=7</sub> [95%CI: 5; 21] w trakcie sezonu pylenia traw.

Ponadto w trakcie sezonu pylenia traw, istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych z grupy 75 000 SQ-T SLIT w odniesieniu do grupy placebo stosował następujące leki ratunkowe:

- loratydynę (60% vs 77%): OR=0,45 [95%CI: 0,26; 0,79], p=0,005; RD=-0,17 [95%CI: -0,29; -0,05], p=0,004; NNT<sub>81 dni=6</sub> [95%CI: 4; 9];
- budesonid (45% vs 62%): OR=0,51 [95%CI: 0,30; 0,85], p=0,01; RD=-0,17 [95%CI: -0,29; -0,04], p=0,009; NNT<sub>81 dni=6</sub> [95%CI: 4; 24].

U porównywalnego odsetka pacjentów w obydwu grupach odnotowano stosowanie:

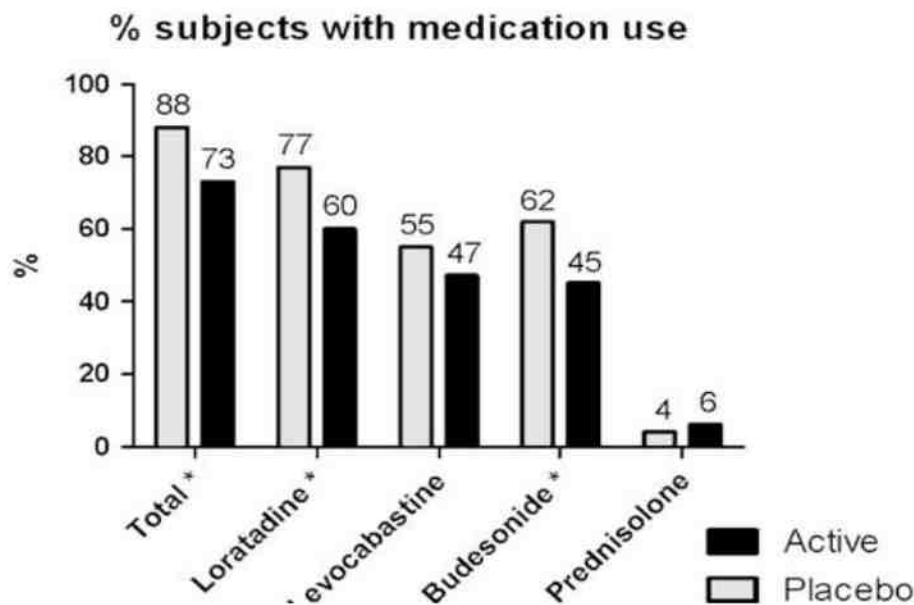
- lewokabastyny (47% vs 55%): OR=0,71 [95%CI: 0,43; 1,19], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,21; 0,04], p=ns; NNT<sub>81 dni=na</sub>;

- prednizolonu (6% vs 4%): OR=1,48 [95%CI: 0,46; 4,79], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,04; 0,07], p=ns; NNT<sub>81 dni</sub>=na.

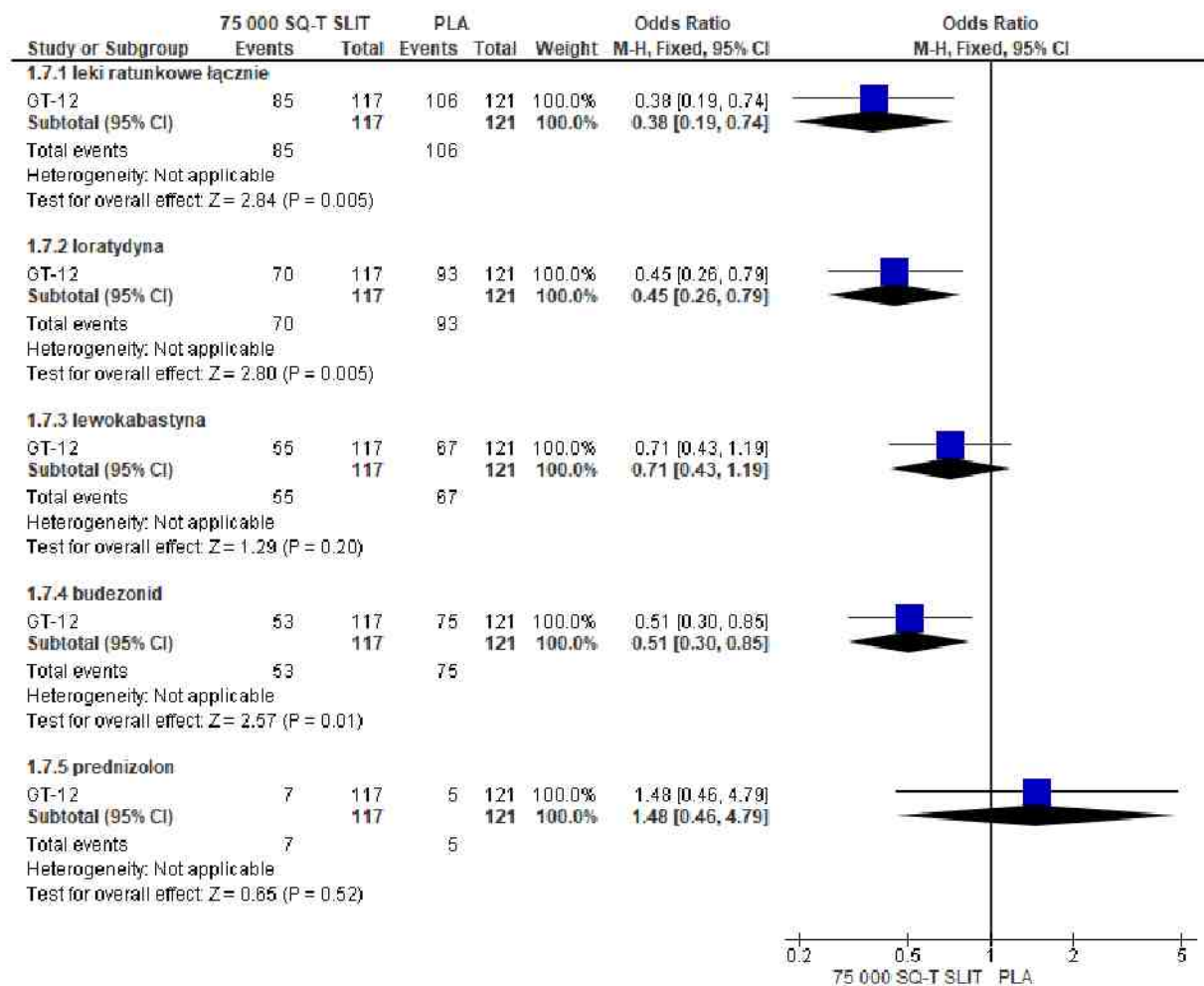
Tab. 36. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Stosowane leki ratunkowe.

Punkt końcowy	ni (%) /nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	P	NNT [95% CI]
leki ratunkowe łącznie	85* (73)/ 106* (88)	117/ 121	0,38 [0,19; 0,74]	0,005	-0,15 [-0,25; -0,05]	0,003	7 [5; 21]
loratydyna	70* (60)/ 93* (77)	117/ 121	0,45 [0,26; 0,79]	0,005	-0,17 [-0,29; -0,05]	0,004	6 [4; 9]
lewokabastyna	55* (47)/ 67* (55)	117/ 121	0,71 [0,43; 1,19]	ns	-0,08 [-0,21; 0,04]	ns	na
budezonid	53* (45)/ 75* (62)	117/ 121	0,51 [0,30; 0,85]	0,01	-0,17 [-0,29; -0,04]	0,009	6 [4; 24]
prednizolon	7* (6)/ 5* (4)	117/ 121	1,48 [0,46; 4,79]	ns	0,02 [-0,04; 0,07]	ns	na

Rys. 17. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Stosowane leki ratunkowe - badanie GT-12.



Rys. 18. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Stosowane leki ratunkowe (OR).



### 5.1.7.2 Liczba dni, w których stosowano leki ratunkowe.

Analiza skuteczności, przeprowadzona w oparciu o wyniki badania GT-12 wykazała, że liczba dni, w których stosowano wszystkie leki ratunkowe łącznie (w trakcie GPS) w całej populacji FAS była istotnie statystycznie mniejsza w grupie 75 000 SQ-T SLIT w odniesieniu do grupy placebo (25% vs 32%): OR=0,71 [95%CI: 0,66; 0,76], p<0,00001; RD=-0,07 [95%CI: -0,08; -0,06], p<0,00001; NNT<sub>15 910 dni</sub>=15 [95%CI: 13; 18].

Liczba dni, w których stosowano następujące leki ratunkowe również istotnie statystycznie mniejsza w grupie 75 000 SQ-T SLIT w odniesieniu do grupy placebo

- loratydyna (20% vs 27%): OR=0,68 [95%CI: 0,63; 0,73], p<0,00001; RD=-0,07 [95%CI: -0,08; -0,06], p<0,00001; NNT<sub>15 910 dni</sub>=15 [95%CI: 13; 18];
- lewokabastyna (6% vs 10%): OR=0,57 [95%CI: 0,51; 0,65], p<0,00001; RD=-0,04 [95%CI: -0,05; -0,03], p<0,00001; NNT<sub>15 910 dni</sub>=25 [95%CI: 21; 32];
- budezonid (10% vs 11%): OR=0,90 [95%CI: 0,81; 0,99], p=0,04; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,0005], p=0,04; NNT<sub>15 910 dni</sub>=100 [95%CI: 52; 1831];



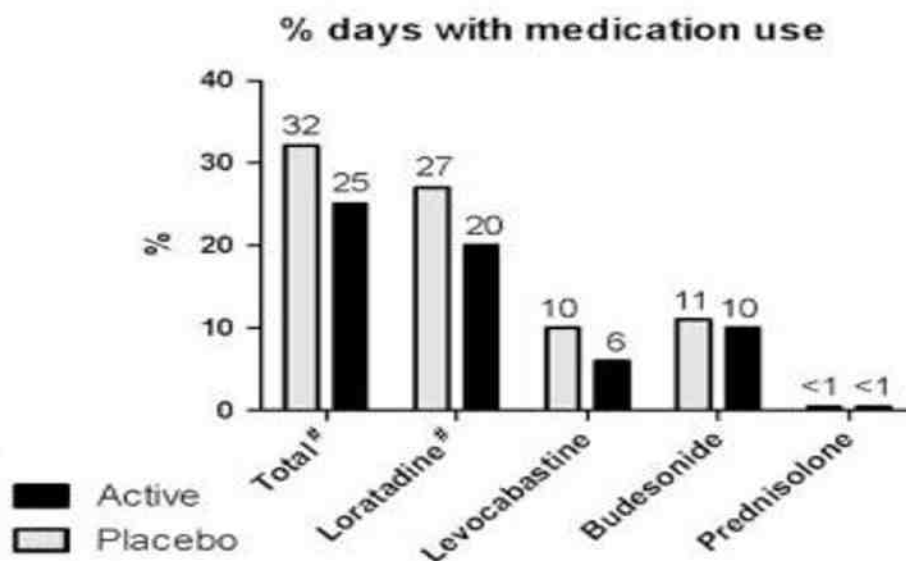
Spśród ocenianych leków, z porównywalną częstością w obydwu grupach stosowano jedynie prednizolon (<1% vs <1%): OR=1,00 [95%CI: 0,73; 1,37], p=ns; RD=-0,00 [95%CI: -0,003; 0,003], p=ns; NNT<sub>15 910 dni</sub> =na.

Tab. 37. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Liczba dni w trakcie GPS, w których stosowano leki ratunkowe - wyniki dla całej populacji FAS.

Punkt końcowy	ni (%) /nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
leki ratunkowe łącznie	1 951* (25)/ 2 594* (32)	7 803/ 8 107	0,71 [0,66; 0,76]	<0,00 001	-0,07 [-0,08; -0,06]	<0,0 0001	15 [13; 18]
loratydyna	1 561* (20)/ 2 189* (27)	7 803/ 8 107	0,68 [0,63; 0,73]	<0,00 001	-0,07 [-0,08; -0,06]	<0,0 0001	15 [13; 18]
lewokabastyna	468* (6)/ 811* (10)	7 803/ 8 107	0,57 [0,51; 0,65]	<0,00 001	-0,04 [-0,05; -0,03]	<0,0 0001	25 [21; 32]
budezonid	780* (10)/ 892* (11)	7 803/ 8 107	0,90 [0,81; 0,99]	0,04	-0,01 [-0,02; -0,0005]	0,04	100 [52; 1831]
prednizolon	75* (<1)/ 78* (<1)	7 803/ 8 107	1,00 [0,73; 1,37]	ns	-0,00 [-0,003; 0,003]	ns	na

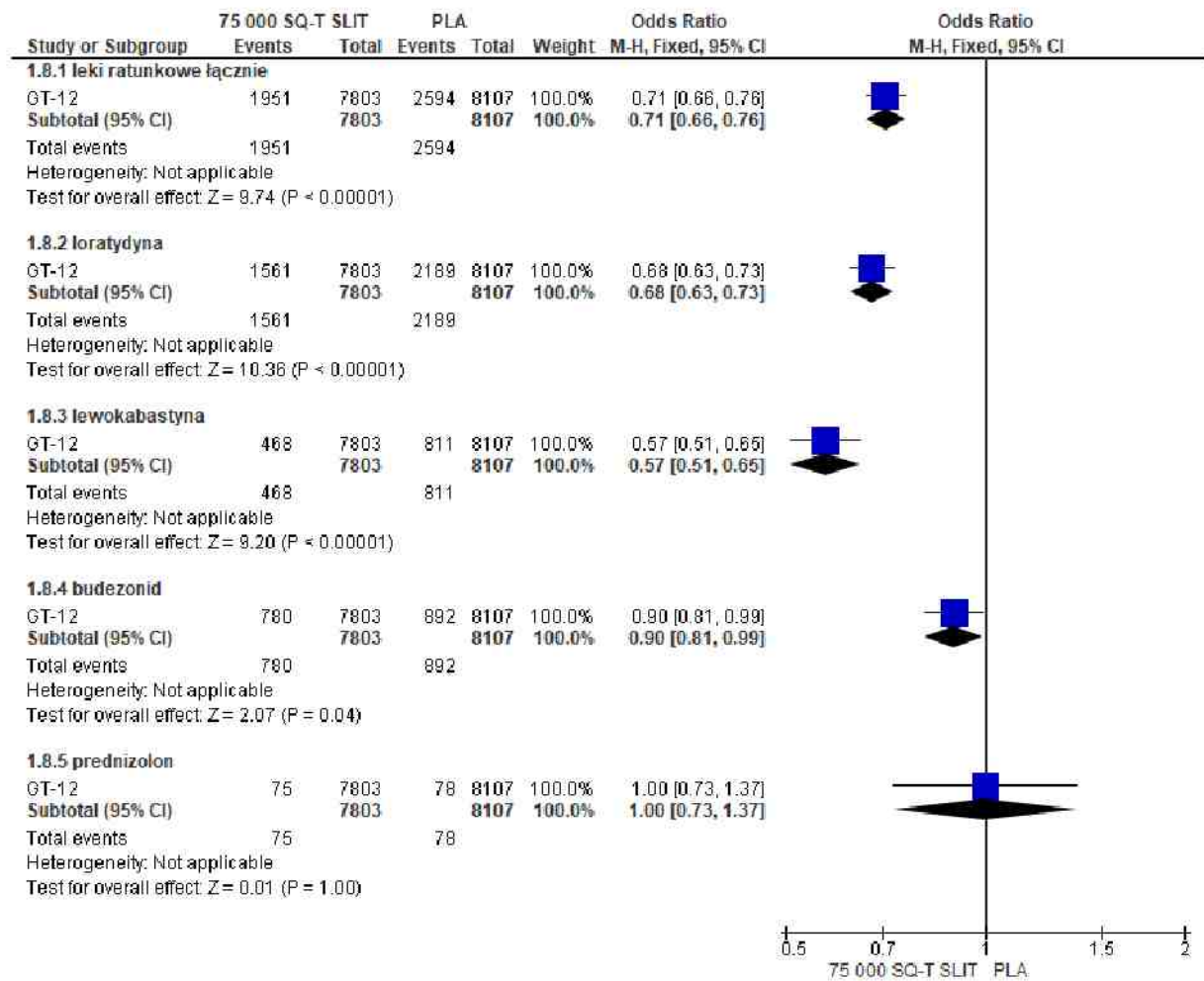
\* Obliczono na podstawie podanych wartości procentowych - średnia łączna liczba dni terapii w grupie 75 000 SQ-T SLIT wynosiła 200, a w grupie PLA 202.

Rys. 19. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Liczba dni, w których stosowano leki ratunkowe - badanie GT-12.

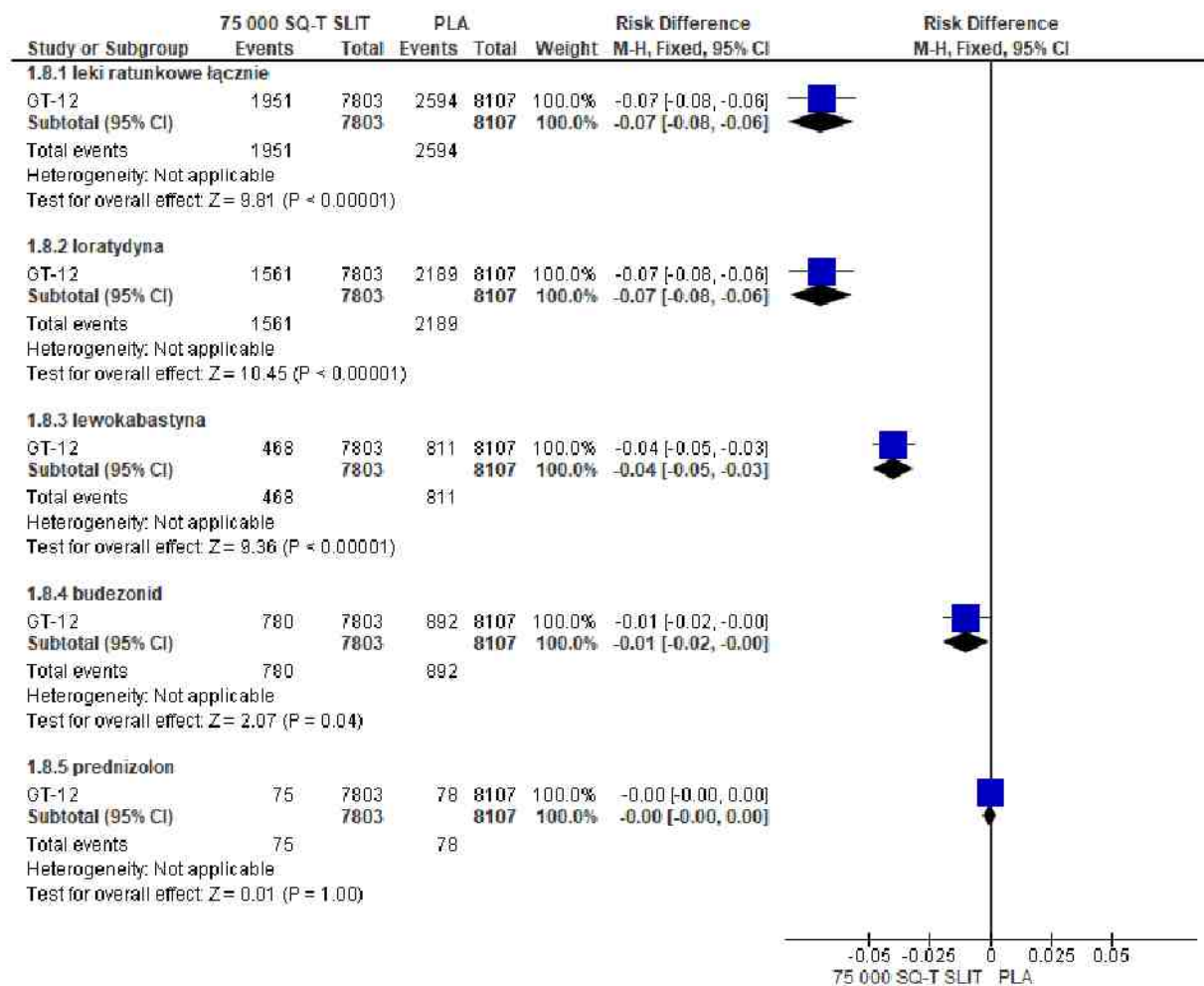




Rys. 20. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Liczba dni, w których stosowano leki ratunkowe - wyniki dla całej populacji FAS (OR).



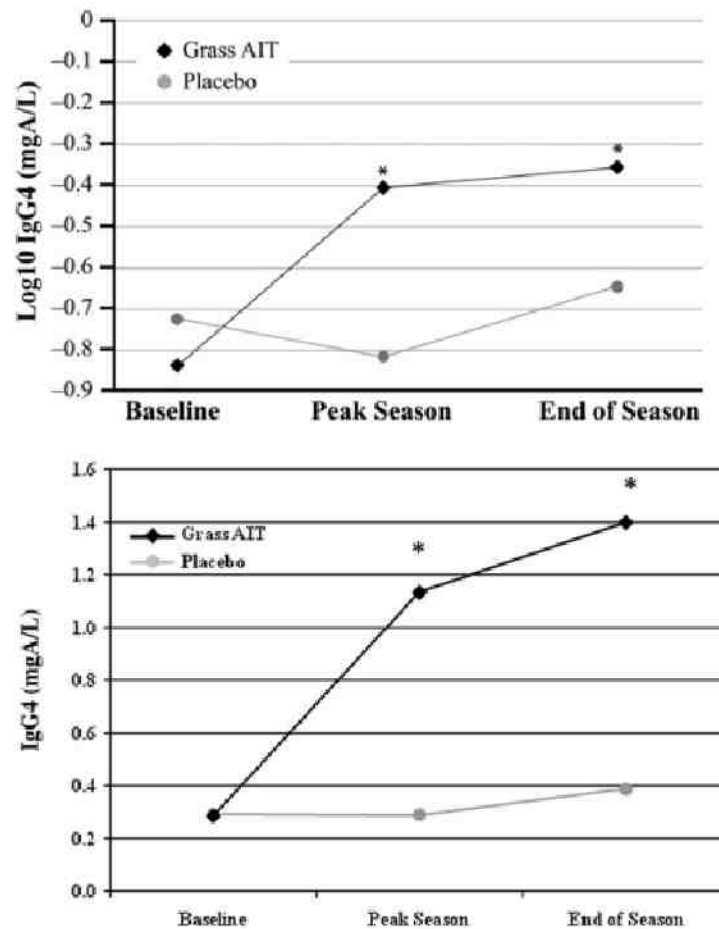
Rys. 21. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Liczba dni, w których stosowano leki ratunkowe - wyniki dla całej populacji FAS (RD).



## 5.1.8 Parametry laboratoryjne

Poziom IgG<sub>4</sub> specyficznych dla *Phleum pratense* oraz średniego efektu inhibycyjnego czynników blokujących IgE na początku badania był zbliżony w obydwu grupach w badaniu P05239. Poziomy obydwu parametrów rosły w miarę upływu czasu (z wyjątkiem chwilowego spadku w trakcie pGPS w grupie placebo). W trakcie szczytowego okresu pylenia traw (pGPS) średni poziom IgG<sub>4</sub> był istotnie statystycznie (p<0,001) wyższy w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do grupy placebo i utrzymał się do końca trwania badania. Poziom IgG<sub>4</sub> w grupie interwencji wzrósł o 32 kU/L po 7,3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia - patrz Rys. 22. Analogiczna sytuacja dotyczyła również poziomu średniego efektu inhibycyjnego czynników blokujących IgE - raportowano wzrost poziomu czynników blokujących IgE we wszystkich analizowanych punktach czasowych w obydwu grupach (z wyjątkiem niewielkiego spadku w obydwu grupach pod koniec GPS). Różnica pomiędzy grupami (istotnie statystycznie wyższy poziom omawianych czynników w grupie 75 000 SQ-T SLIT) była istotna statystycznie podczas każdej z wizyt, a wspomniany efekt inhibycyjnego czynników blokujących IgE wzrósł o 0,25 po 7,3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia - patrz Rys. 23.

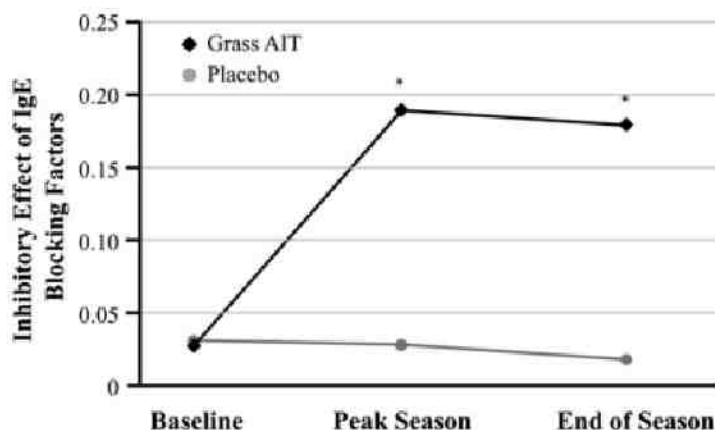
Rys. 22. Zmiana od wartości wyjściowych średniego poziomu IgG4 specyficznych dla Phl p5 w badaniu P05239.



mgA - miligramy specyficznego dla antygeny przeciwciała.

\*  $p < 0,001$  dla porównania vs placebo.

Rys. 23. Zmiana od wartości wyjściowych średniego efektu inhibicyjnego czynników blokujących IgE w badaniu P05239.



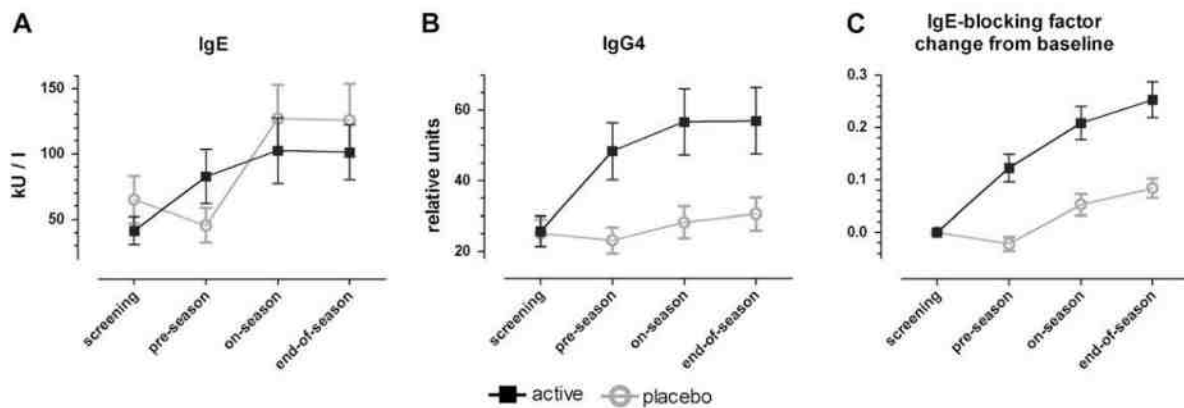
\*  $p < 0,001$  dla porównania vs placebo.

Poddając analizie zmianę poziomów IgE w przebiegu badania GT-12, można zauważyć, że są one przesunięte względem siebie w zależności od grupy i generalnie wykazują trend wzrostowy. W przebiegu krzywej IgE w grupie interwencji obserwowany jest stopniowy



wzrost. W przypadku grupy placebo, poziom IgE nagle rośnie (powyżej maksymalnego poziomu odnotowanego w grupie interwencji) wraz z nadejściem sezonu pylenia traw (z wyjątkiem chwilowego spadku w trakcie pGPS) - patrz Rys. 24 A. Na Rys. 24 B można zaobserwować z kolei prawie stały poziom IgG<sub>4</sub> w przebiegu całego badania w grupie placebo, przy czym w grupie 75 000 SQ-T SLIT zauważalny jest stopniowy wzrost poziomu analizowanego parametru i jego stabilizacja pod koniec GPS. Różnice w poziomach IgG<sub>4</sub> były istotne statystycznie pomiędzy grupami podczas każdej wizyty ( $p < 0,001$ ). W przypadku zmiany poziomu czynnika blokującego IgE, jego poziom w grupie placebo był stały prawie do rozpoczęcia sezonu pylenia traw. W trakcie GPS nastąpił niewielki wzrost. W grupie interwencji poziom czynnika blokującego IgE rósł w sposób ciągły od rozpoczęcia terapii. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie podczas każdej z wizyt - patrz Rys. 24 C.

Rys. 24. Zmiana poziomu A) IgE; B) IgG<sub>4</sub>; C) średniego efektu inhibicyjnego czynników blokujących IgE w przebiegu badania GT-12.



## 5.2 Badanie długookresowe

W ramach długookresowej oceny skuteczności standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T na liofilizat doustny (Grazax®) w porównaniu z placebo w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw dzieci oceniano następujące punkty końcowe:

- występowanie astmy zgodnie z predefiniowanymi kryteriami;
- występowanie objawów astmy i/lub stosowanie leków przeciwastmatycznych ( $\pm$  dodatni wynik próby rozkurczowej/ stosowanie ICS) - w różnych subpopulacjach oraz w trakcie GPS i poza GPS;
- występowanie poszczególnych objawów astmy (duszność, ucisk w klatce piersiowej, kaszel, świszczący oddech);
- ocena objawów ARC za pomocą skali ARC VAS;
- DMS;
- parametry laboratoryjne (zmiana całkowitego poziomu IgE, specyficznych IgE, IgG<sub>4</sub> i zmiana średnicy bąbla).

Wyniki dotyczące skuteczności raportowano w populacji FAS (ang. *full analysis set*), obejmujących wszystkich pacjentów podanych randomizacji. Niektóre z wyników raportowano również w populacji chorych, którzy odbyli wywiad przeprowadzony w trakcie wizyty zimowej w 5. roku okresu obserwacji, który dotyczył historii leczenia astmy, bądź w różnych subpopulacjach m.in. dotyczących chorych ze zdiagnozowaną astmą lub bez.

Tab. 38. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badanie GAP.

Punkt końcowy	Parametr	75 000 SQ-T SLIT		PLA	
		Wynik	N	Wynik	N
<b>Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji</b>					
Astma zdiagnozowana zgodnie z predefiniowanymi kryteriami <sup>^</sup>	n (%)	34 (9)	398	39 (9)	414
	HR [95%CI], p	0,9 [0,57; 1,43], p=ns			
Występowanie objawów astmy i stosowanie leków przeciwastmatycznych u chorych ze zdiagnozowaną astmą <sup>^^</sup>	n (%)	14 (41)	34	29 (74)	39
Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych od ostatniej wizyty do końca trwania badania†	n (%)	59 (16)	377	81 (20)	398
	OR [95%CI], p	0,66 [0,45; 0,97], p=0,036			
Stosowanie leków przeciwastmatycznych	n, (%)	64** (16,1)	398	99** (24,0)	414
	OR [95%CI], p; NNT†	0,337 [0,171; 0,665], p=0,002; NNT <sub>2 lata</sub> =11			
Występowanie objawów astmy i stosowanie leków przeciwastmatycznych	n, (%)	51** (12,8)	398	89** (21,5)	414
	OR [95%CI], p; NNT†	OR=0,278 [0,136; 0,568], p=0,0004; NNT <sub>2 lata</sub> =10			
Występowanie objawów astmy i stosowanie leków przeciwastmatycznych u chorych bez zdiagnozowanej astmy#	n (%)	25 (7)	364	41 (11)	375
Występowanie objawów astmy, stosowanie leków przeciwastmatycznych i dodatni wynik próby rozkurczowej‡	n, (%)	21** (5,3)	398	42** (10,2)	414
	OR [95%CI], p	OR=0,177 [0,045; 0,692], p=0,013			
Występowanie objawów astmy, stosowanie ICS i dodatni wynik próby rozkurczowej‡	n, (%)	10** (2,6)	398	27** (6,5)	414
	OR [95%CI], p	OR=0,117 [0,045; 0,692], p=0,013			
<b>Występowanie objawów astmy</b>					
jakikolwiek objawy	n (%)	98* (24,7)	398	134* (32,3)	414
	OR [95%CI], p; NNT†	OR=0,548 [0,334; 0,899], p=0,017; NNT <sub>2 lata</sub> =12			
duszność	n (%)	54* (13,5)	398	89* (21,5)	414
	OR, p	OR=0,37, p=0,0025			
ucisk w klatce piersiowej	n (%)	35* (8,9)	398	65* (15,7)	414
	OR, p	OR=0,34, p=0,0033			
kaszel	n (%)	59* (14,8)	398	67* (16,3)	414
	OR, p	OR=0,82, p=ns			
świszczący oddech	n (%)	39* (9,9)	398	71* (17,2)	414

Punkt końcowy	Parametr	75 000 SQ-T SLIT	PLA		
	OR, p	OR=0,28, p=0,0012			
<b>Wyniki dla 5-letniego okresu trwania badania</b>					
Występowanie objawów astmy	OR, p	OR=0,71, p=0,025			
Stosowanie leków przeciwastmatycznych	OR, p	OR=0,72, p=0,047			
Występowanie objawów astmy i stosowanie leków przeciw-astmatycznych	OR, p	OR=0,67, p=0,028			
<b>Pozostałe wyniki</b>					
<b>Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciw-astmatycznych</b>					
rok 1	n (%)	61* (16,1)	398	72* (18,0)	414
	OR, p	OR=0,81, p=ns			
rok 2	n (%)	75* (20,0)	398	104* (26,1)	414
	OR, p	OR=0,59, p=0,041			
rok 3	n (%)	60* (15,9)	398	92* (23,0)	414
	OR, p	OR=0,51, p=0,015			
rok 4	n (%)	71* (18,8)	398	107* (26,9)	414
	OR, p	OR=0,48, p=0,0061			
rok 5	n (%)	68* (18,1)	398	109* (27,4)	414
	OR, p	OR=0,44, p=0,0026			
<b>Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciw-astmatycznych oceniane podczas wizyt zimowych (poza GPS)</b>					
rok 1	n (%)	35* (8,7)	398	25* (6,0)	414
	OR, p	OR=1,69, p=ns			
rok 2	n (%)	47* (11,8)	398	43* (10,5)	414
	OR, p	OR=1,22, p=ns			
rok 3	n (%)	35* (8,9)	398	57* (13,7)	414
	OR, p	OR=0,54, p=ns			
rok 4	n (%)	33* (8,2)	398	58* (13,9)	414
	OR, p	OR=0,44, p=0,016			
rok 5	n (%)	34* (8,6)	398	67* (16,2)	414
	OR, p	OR=0,37, p=0,0027			
<b>Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciw-astmatycznych oceniane podczas wizyt letnich (w trakcie GPS)</b>					
rok 1	n (%)	39* (9,7)	398	58* (14)	414
	OR, p	OR=0,57, p=ns			
rok 2	n (%)	52* (13,0)	398	91* (22,1)	414
	OR, p	OR=0,40, p=0,0014			
rok 3	n (%)	44* (11,1)	398	67* (16,2)	414
	OR, p	OR=0,54, p=0,048			
rok 4	n (%)	54* (13,5)	398	96* (23,1)	414



Punkt końcowy	Parametr	75 000 SQ-T SLIT		PLA	
	OR, p	OR=0,37, p=0,00064			
rok 5	n (%)	62* (15,6)	398	88* (21,2)	414
	OR, p	OR=0,55, p=0,042			
<b>Stosowanie leków przeciwastmatycznych</b>					
rok 1	n (%)	38* (9,6)	398	34 (8,2)	414
	OR, p	OR=1,36, p=ns			
rok 2	n (%)	50* (12,5)	398	53 (12,8)	414
	OR, p	OR=0,93, p=ns			
rok 3	n (%)	48* (12,1)	398	59 (14,2)	414
	OR, p	OR=0,66, p=ns			
rok 4	n (%)	44* (11,1)	398	81 (19,5)	414
	OR, p	OR=-0,24, p=0,0010			
rok 5	n (%)	43* (10,9)	398	79 (19)	414
	OR, p	OR=0,24, p=0,0011			
<b>Wynik ARC VAS w trakcie GPS</b>					
rok 1	średnia [95%CI]	19,4 [15,9; 22,9]	398	25,5 [21,9; 29,1]	414
	MD [95%CI], rD, p	MD=6,1 [2,7; 9,4], rD=24, p<0,001			
rok 2	średnia [95%CI]	20,3 [16,8; 23,9]	398	28,8 [25,1; 32,5]	414
	MD [95%CI], rD, p	MD=8.4 (5.0-11.9), rD=29, p<0,001			
rok 3	średnia [95%CI]	21,9 [18,3; 25,5]	398	31,1 [27,4; 34,8]	414
	MD [95%CI], rD, p	MD=9,23 [5,7; 12,8], rD=30, p<0,001			
rok 4	średnia [95%CI]	23,5 [19,9; 27,1]	398	30,3 [26,5; 34,0]	414
	MD [95%CI], rD, p	MD=6,7 [3,1; 10,3], rD=22, p<0,001			
rok 5	średnia [95%CI]	19,6 [16,0; 23,3]	398	25,5 [21,7; 29,3]	414
	MD [95%CI], rD, p	MD=5,8 [2,2; 9,4], rD=23, p=0,002			
Dzienny wynik ARC VAS w trakcie GPS 2015	średnia [95%CI]	15,2 [12,7; 17,9]	398	19,5 (16,9-22,4)	414
	MD [95%CI], RD, p	MD=4,37 [1,35; 7,40], RD=22, p=0,005			
DMS w trakcie GPS 2015	średnia [95%CI]	4,9 [3,9; 6,0]	398	6,7 (5,6-7,9)	414



Punkt końcowy	Parametr	75 000 SQ-T SLIT	PLA
	MD [95%CI], RD, p	MD=1,8 [0,9; 2,7], RD=27, p<0,001	

ARC VAS- wynik wizualnej skali analogowej dedykowanej ocenie intensywności objawów alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek (ang. *allergic rhinoconjunctivitis visual analog scale*); DMS - dobowe zużycie leków przeciwalergicznych (ang. *daily medication score*); GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); ICS - wziewne kortykosteroidy; rD - różnica względna, raportowana przez autorów publikacji (ang. *relative difference*).

‡ Oceniano na wizycie w trakcie GPS w 5. roku; \* obliczono na podstawie odsetków odczytach z wykresu zamieszczonego w publikacji; \*\* obliczono na podstawie podanych wartości procentowych; ^ łącznie 73 dzieci spełniało predefiniowane kryteria dotyczące diagnozy astmy, jednakże nie u wszystkich z nich występowały objawy astmy podczas kolejnych wizyt w trakcie 2-letniego okresu obserwacji; ^^ spośród 73 dzieci spełniających kryteria dotyczące diagnozy astmy, 51 zgłosiło objawy astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych w ciągu 2-letniego okresu obserwacji; # spośród 739 dzieci, niespełniających kryteriów rozpoznania astmy, 147 zgłaszało występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych w ciągu 2-letniego okresu obserwacji; & wynik próby rozkurczowej był uznawany za dodatni, kiedy obturacja oskrzeli była odwracalna, tj. FEV<sub>1</sub> poprawiał się o co najmniej 12%; † zależność NNT od konkretnego wieku dziecka w chwili randomizacji przedstawiono w Tab. 39.

Tab. 39. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badanie GAP. NNT dla poszczególnych parametrów w zależności od wieku w chwili randomizacji.

Parametr	Wiek w chwili randomizacji, lata								
	5	6	7	8	9	10	11	12	śr. (8,6)
NNT, wyst. objawów astmy	10	10	11	11	12	13	14	15	12
NNT, stosowanie leków przeciwastmatycznych	7	7	8	10	11	14	17	21	11
NNT, wyst. objawów astmy i stosowanie leków przeciwastmatycznych	6	7	8	9	11	13	16	20	10

## 5.2.1 Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji

### 5.2.1.1 Zdiagnozowana astma

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu GAP była ocena występowania astmy zgodnie z predefiniowanymi kryteriami (patrz rozdz. 4.2.1). W badaniu oszacowano, że ryzyko wystąpienia astmy (rozpoznanej według wspomnianych kryteriów) było zbliżone w obydwu grupach: HR=0,9 [95%CI: 0,57; 1,43], p=ns.

Analiza skuteczności wykazała, że u porównywalnego odsetka chorych w grupach 75 000 SQ-T SLIT i PLA zdiagnozowano astmę (9% vs 9%): OR=0,90 [95%CI: 0,55; 1,45], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,03], p=ns; NNT<sub>2 lata</sub>=na.

Pośród chorych ze zdiagnozowaną astmą, występowanie jej objawów i stosowanie leków przeciwastmatycznych raportowano u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych leczonych preparatem 75 000 SQ-T SLIT (41% vs 74%): OR=0,24 [95%CI: 0,09; 0,65], p=0,005; RD=-0,33 [95%CI: -0,55; -0,12], p=0,002; NNT<sub>2 lata</sub>=4 [95%CI: 2;9].

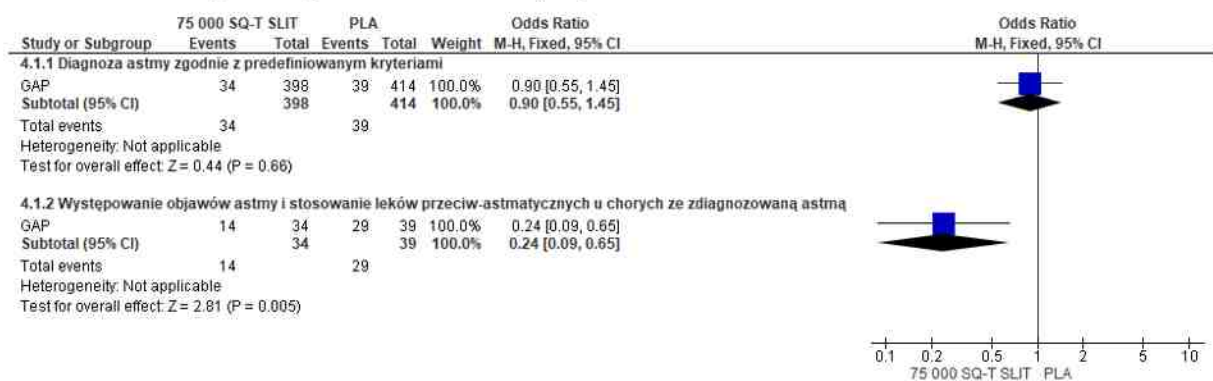
Tab. 40. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Zdiagnozowana astma.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
Astma zdiagnozowana zgodnie z predefiniowanym	34 (9) / 39 (9)	398 / 414	0,90 [0,55; 1,45]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na

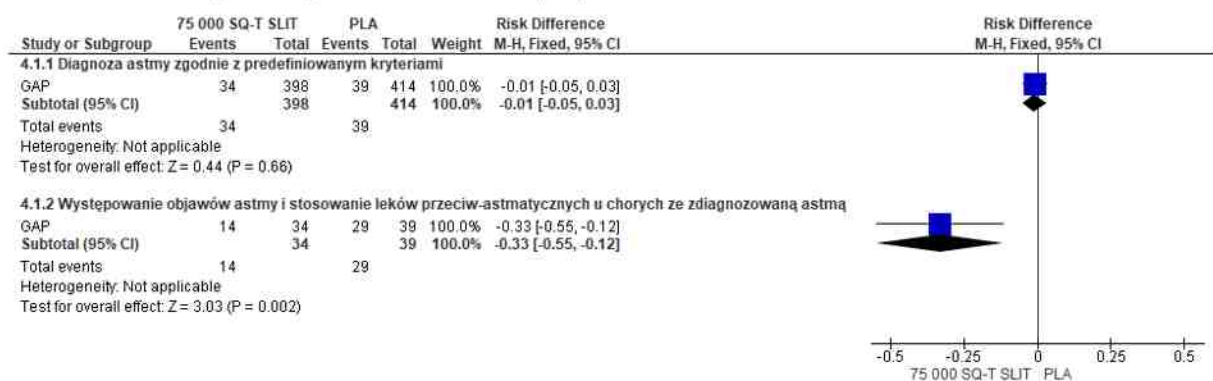
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	P	NNT [95% CI]
kryteriami <sup>^</sup>							
Występowanie objawów astmy i stosowanie leków przeciwastmatycznych u chorych ze zdiagnozowaną astmą <sup>^^</sup>	14 (41)/ 29 (74)	34/ 39	0,24 [0,09; 0,65]	0,005	-0,33 [-0,55; -0,12]	0,002	4 [2; 9]

<sup>^</sup> Łącznie 73 dzieci spełniało predefiniowane kryteria dotyczące diagnozy astmy, jednakże nie u wszystkich z nich występowały objawy astmy podczas kolejnych wizyt w trakcie 2-letniego okresu obserwacji; <sup>^^</sup> spośród 73 dzieci spełniających kryteria dotyczące diagnozy astmy, 51 zgłosiło objawy astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych w ciągu 2-letniego okresu obserwacji.

Rys. 25. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Zdiagnozowana astma (OR).



Rys. 26. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Zdiagnozowana astma (RD).



### 5.2.1.2 Stosowanie leków przeciwastmatycznych

Analiza skuteczności wykazała, że istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych przyjmujących 75 000 SQ-T SLIT wymagał stosowania leków przeciwastmatycznych w porównaniu z chorymi z grupy PLA (16% vs 24%): OR=0,61 [95%CI: 0,43; 0,87], p=0,006; RD=-0,08 [95%CI: -0,13; -0,02], p=0,005; NNT<sub>2 lata</sub>=13 [95%CI: 8; 43].

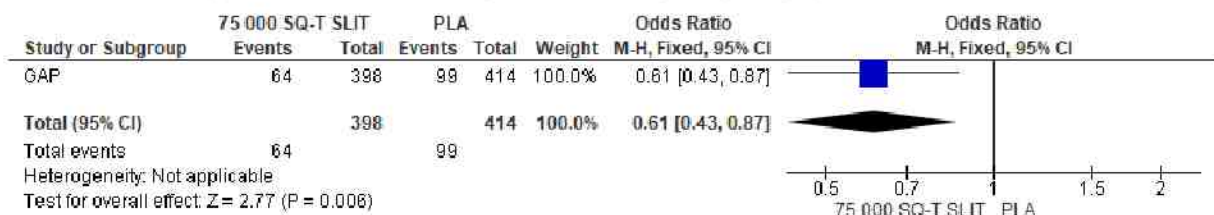


Tab. 41. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Stosowanie leków przeciwastmatycznych.

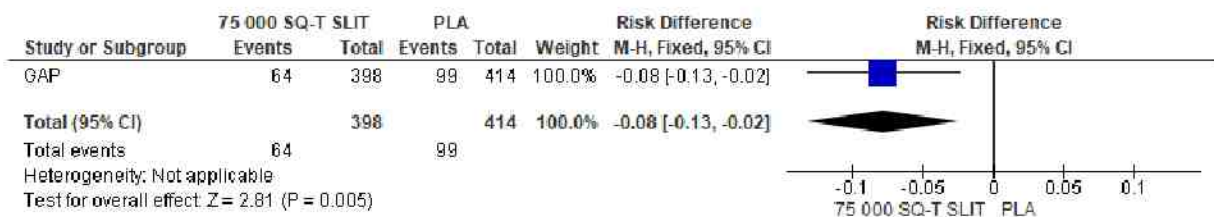
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR† [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT† [95% CI]
Stosowanie leków przeciwastmatycznych	64* (16)/ 99* (24)	398/ 414	0,61 [0,43; 0,87]	0,006	-0,08 [-0,13; -0,02]	0,005	13 [8; 43]

\* Obliczono na podstawie podanych wartości procentowych; † wskazane parametry raportowane przez autorów publikacji wynoszą: OR=0,337 [95%CI: 0,171; 0,665], p=0,002; NNT<sub>2 lata</sub>=11.

Rys. 27. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Stosowanie leków przeciwastmatycznych (OR).



Rys. 28. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Stosowanie leków przeciwastmatycznych (RD).



### 5.2.1.3 Występowanie objawów astmy i/lub stosowanie leków przeciwastmatycznych

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy skuteczności, występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych od ostatniej wizyty (w trakcie GPS w 5. roku) do końca trwania badania odnotowano u porównywalnego odsetkach chorych w grupach 75 000 SQ-T SLIT i PLA (16% vs 20%): OR=0,73 [95%CI: 0,50; 1,05], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,10; 0,01], p=ns; NNT<sub>2 lata</sub>=na.

U istotnie statystycznie mniejszego odsetkach chorych w grupie 75 000 SQ-T SLIT w trakcie 2-letniego okresu obserwacji zaobserwowano:

- występowanie objawów astmy i stosowanie leków przeciwastmatycznych (13% vs 22%): OR=0,54 [95%CI: 0,37; 0,78], p=0,001; RD=-0,09 [95%CI: -0,14; -0,04], p=0,0009; NNT<sub>2 lata</sub>=12 [95%CI: 8; 29];
- występowanie objawów astmy, stosowanie leków przeciwastmatycznych i dodatni wynik próby rozkurczowej (5% vs 10%): OR=0,49 [95%CI: 0,29; 0,85], p=0,01; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,01], p=0,009; NNT<sub>2 lata</sub>=21 [95%CI: 12; 82].

U nieznacznie (p=ns) mniejszego odsetkach pacjentów w grupie interwencji w trakcie 2-letniego okresu obserwacji odnotowano również:

- występowanie objawów astmy i stosowanie leków przeciw-astmatycznych u chorych bez zdiagnozowanej astmy (7% vs 11%): OR=0,60 [95%CI: 0,36; 1,01], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,0002], p=ns; NNT<sub>2 lata</sub>=na;
- występowanie objawów astmy, stosowanie ICS i dodatni wynik próby rozkurczowej (3% vs 7%): OR=0,72 [95%CI: 0,39; 1,31], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,05; 0,01], p=ns; NNT<sub>2 lata</sub>=na.

W poniższej tabeli przedstawiono dodatkowo wartości NNT oszacowane przez autorów publikacji, w zależności od wieku w chwili randomizacji. Liczba pacjentów, których trzeba leczyć (NNT), aby zapobiec jednemu dodatkowemu przypadkowi objawów astmy i stosowania leków na astmę w ciągu 2-letniego okresu obserwacji wzrastała wraz z wiekiem: NNT wynosiło 6 dla dzieci w wieku 5 lat i 20 dla dzieci w wieku 12 lat.

Tab. 42. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badanie GAP. NNT dla poszczególnych parametrów w zależności od wieku w chwili randomizacji.

Parametr	Wiek w chwili randomizacji, lata								
	5	6	7	8	9	10	11	12	śr. (8,6)
NNT, wyst. objawów astmy	10	10	11	11	12	13	14	15	12
NNT, stosowanie leków przeciwastmatycznych	7	7	8	10	11	14	17	21	11
NNT, wyst. objawów astmy i stosowanie leków przeciwastmatycznych	6	7	8	9	11	13	16	20	10



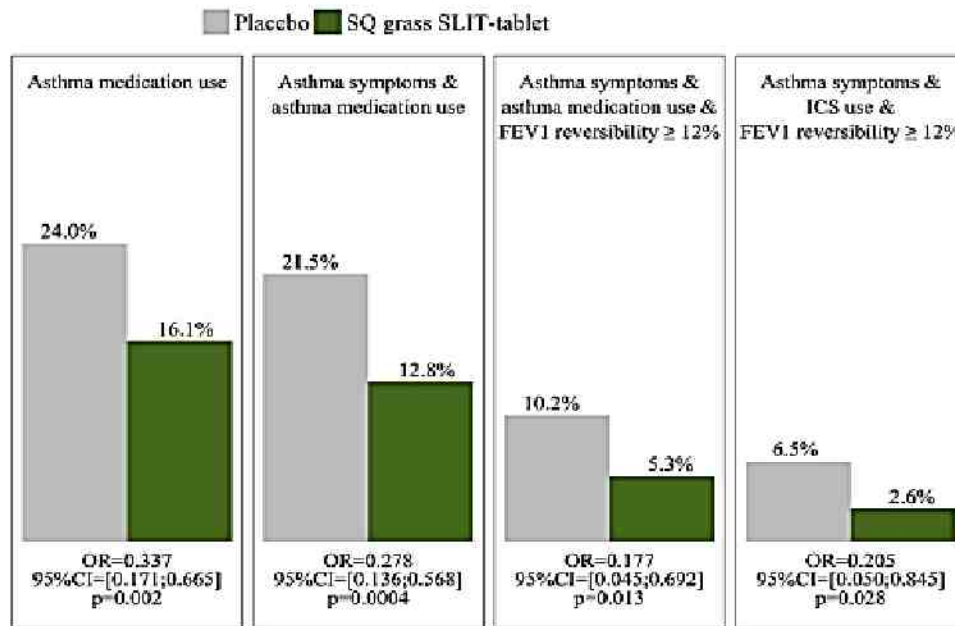
Tab. 43. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Występowanie objawów astmy i/lub stosowanie leków przeciwastmatycznych.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]	OR <sub>p</sub> [95%CI], p
Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych od ostatniej wizyty do końca trwania badania‡	59 (16)/ 81 (20)	377/ 398	0,73 [0,50; 1,05]	ns	-0,05 [-0,10; 0,01]	ns	na	0,66 [0,45; 0,97], p=0,036
Stosowanie leków przeciwastmatycznych	64* (16)/ 99* (24)	398/ 414	0,61 [0,43; 0,87]	0,006	-0,08 [-0,13; -0,02]	0,005	13 <sup>^</sup> [8; 43]	0,337 [0,171; 0,665], p=0,002
Występowanie objawów astmy i stosowanie leków przeciwastmatycznych	51* (13)/ 89* (22)	398/ 414	0,54 [0,37; 0,78]	0,001	-0,09 [-0,14; -0,04]	0,0009	12 <sup>†</sup> [8; 29]	0,278 [0,136; 0,568], p=0,0004
Występowanie objawów astmy i stosowanie leków przeciw-astmatycznych u chorych bez zdiagnozowanej astmy#	25 (7)/ 41 (11)	364/ 375	0,60 [0,36; 1,01]	ns	-0,04 [-0,08; 0,0002]	ns	na	bd
Występowanie objawów astmy, stosowanie leków przeciw-astmatycznych i dodatni wynik próby rozkurczowej&	21* (5)/ 42* (10)	398/ 414	0,49 [0,29; 0,85]	0,01	-0,05 [-0,09; -0,01]	0,009	21 [12; 82]	0,177 [0,045; 0,692], p=0,013
Występowanie objawów astmy, stosowanie ICS i dodatni wynik próby rozkurczowej&	10* (3)/ 27 (7)	398/ 414	0,72 [0,39; 1,31]	ns	-0,02 [-0,05; 0,01]	ns	na	0,117 [0,045; 0,692], p=0,013

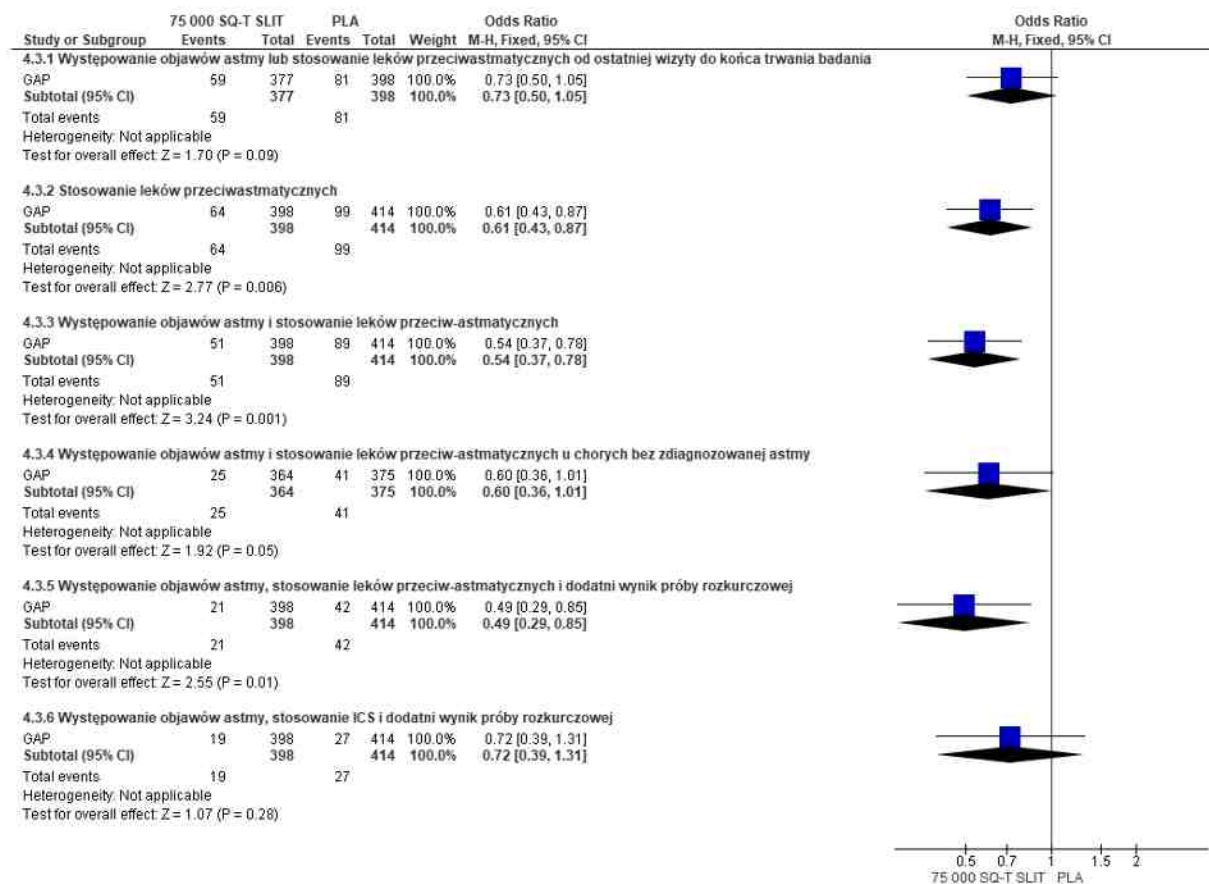
bd - brak danych; OR<sub>p</sub> - wartość OR raportowana przed autorów publikacji; NNT<sub>p</sub> - wartość NNT raportowana przez autorów publikacji.

<sup>^</sup> NNT<sub>2 lata</sub> raportowane w publikacji wynosiło 11; <sup>†</sup> NNT<sub>2 lata</sub> raportowane w publikacji wynosiło 10; ‡ oceniano na wizycie w trakcie GPS w 5. roku; # spośród 739 dzieci, niespełniających kryteriów rozpoznania astmy, 147 zgłaszało występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych w ciągu 2-letniego okresu obserwacji; & wynik próby rozkurczowej był uznawany za dodatni, kiedy obturacja oskrzeli była odwracalna, tj. FEV<sub>1</sub> poprawiał się o co najmniej 12%.

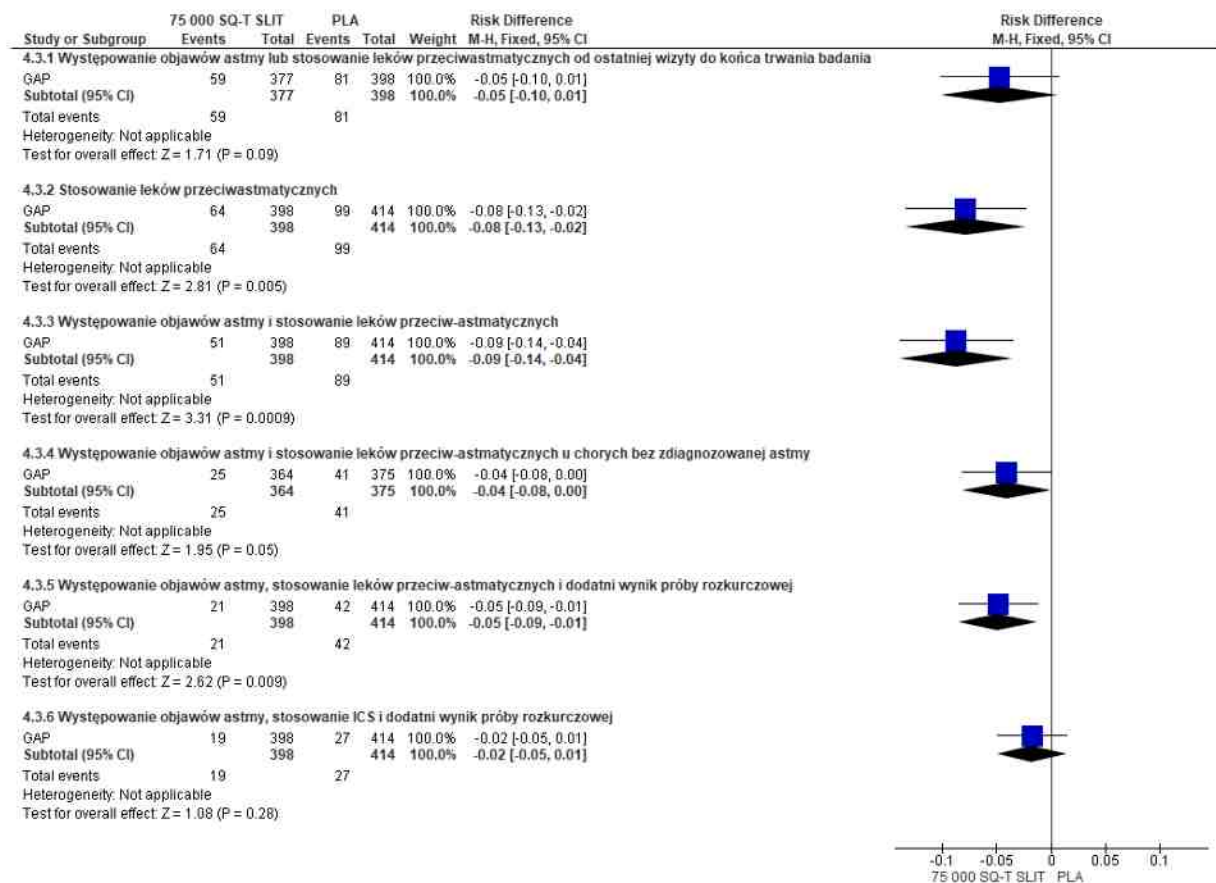
Rys. 29. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Występowanie objawów astmy i/lub stosowanie leków przeciwastmatycznych.



Rys. 30. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Występowanie objawów astmy i/lub stosowanie leków przeciwastmatycznych (OR).



**Rys. 31. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Występowanie objawów astmy i/lub stosowanie leków przeciwastmatycznych (RD).**



### 5.2.1.4 Występowanie poszczególnych objawów astmy

Analiza skuteczności wykazała, że u chorych z grupy 75 000 SQ-T SLIT jakiegokolwiek objawy astmy występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w porównaniu do chorych z grupy PLA (25% vs 3%): OR=0,68 [95%CI: 0,50; 0,93], p=0,01; RD=-0,08 [95%CI: -0,14; -0,02], p=0,01; NNT<sub>2 lata</sub>=13 [95%CI: 8; 65].

Ponadto w przebiegu badania zaobserwowano, że 3 z 4 ocenianych, poszczególnych objawów astmy również występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie 75 000 SQ-T SLIT:

- duszność (14% vs 22%): OR=0,57 [95%CI: 0,40; 0,83], p=0,003; RD=-0,08 [95%CI: -0,13; -0,03], p=0,003; NNT<sub>2 lata</sub>=13 [95%CI: 8; 37];
- ucisk w klatce piersiowej (9% vs 16%): OR=0,52 [95%CI: 0,33; 0,80], p=0,003; RD=-0,07 [95%CI: -0,11; -0,02], p=0,002; NNT<sub>2 lata</sub>=15 [95%CI: 9; 42];
- świszczący oddech (10% vs 17%): OR=0,52 [95%CI: 0,35; 0,80], p=0,002; RD=-0,07 [95%CI: -0,12; -0,03], p=0,002; NNT<sub>2 lata</sub>=14 [95%CI: 9; 38].

Jedynym z ocenianych objawów astmy, który występował z porównywalną częstością w obydwu grupach był kaszel (15% vs 16%): OR=0,90 [95%CI: 0,62; 1,32], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,06; 0,04], p=ns; NNT<sub>2 lata</sub>= na.

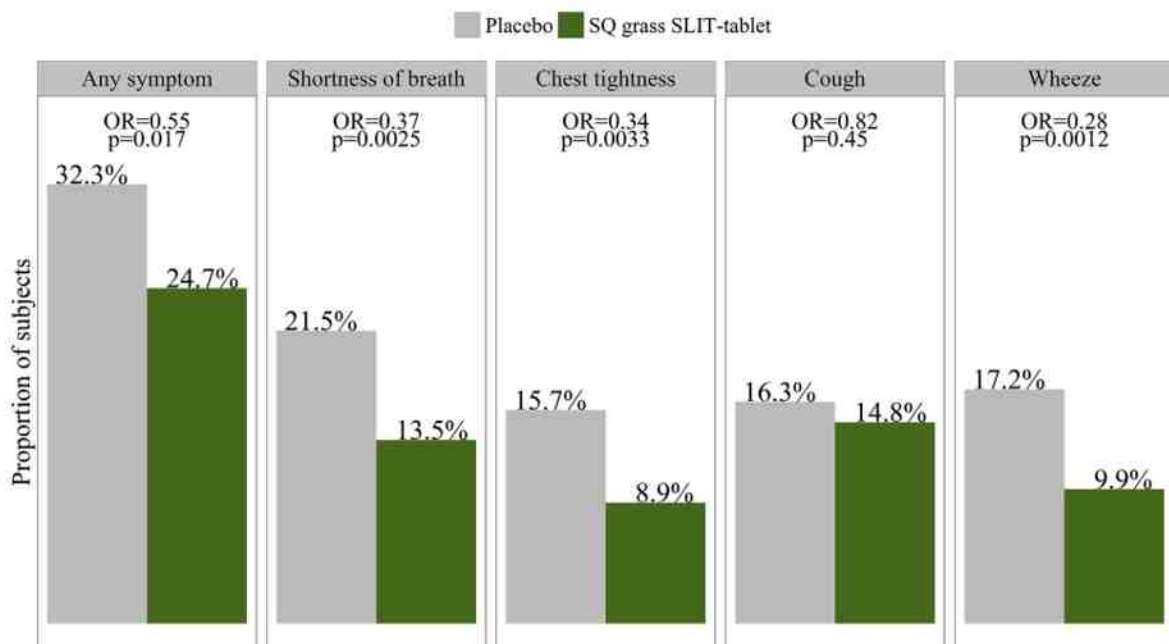


Tab. 44. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Występowanie poszczególnych objawów astmy.

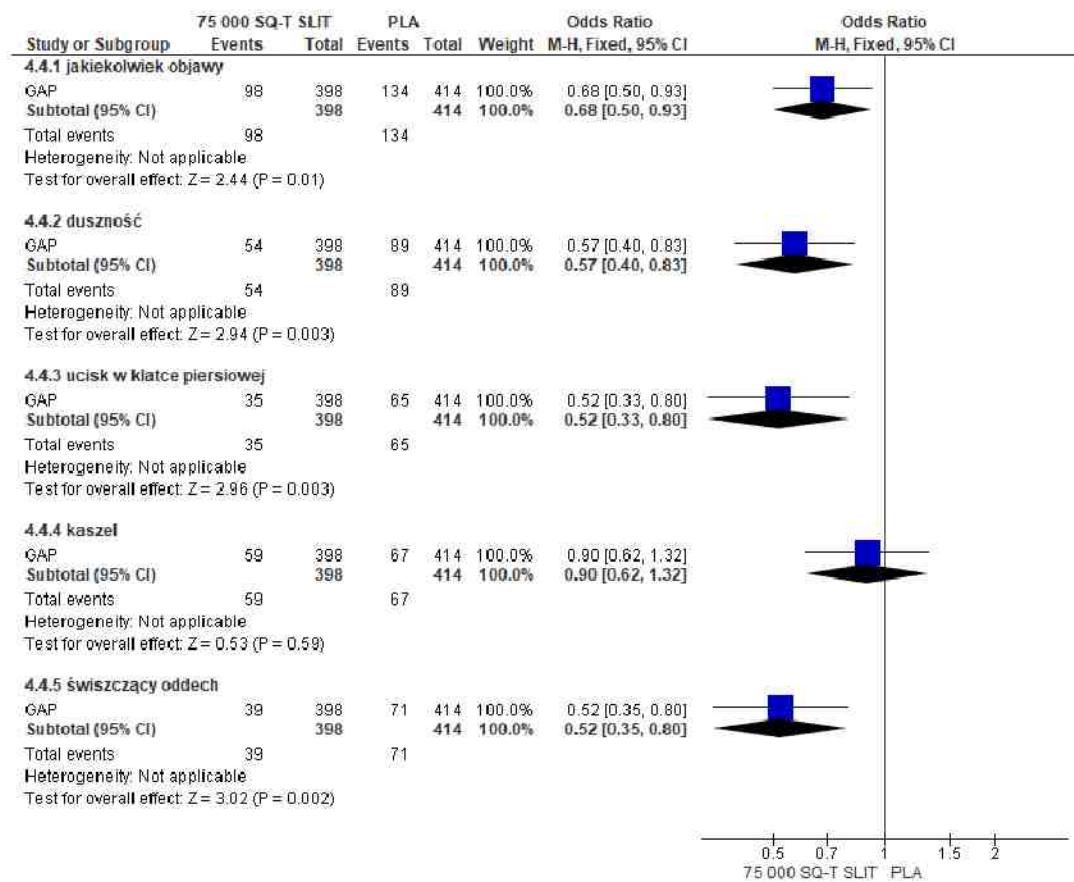
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]	OR <sub>p</sub> [95%CI]
jakikolwiek objawy	98* (25)/ 134* (37)	398/ 414	0,68 [0,50; 0,93]	0,01	-0,08 [-0,14; -0,02]	0,01	13 [8; 65]**	0,548 [0,334; 0,899], p=0,017
duszność	54* (14)/ 89* (22)	398/ 414	0,57 [0,40; 0,83]	0,003	-0,08 [-0,13; -0,03]	0,003	13 [8; 37]	0,37, p=0,0025
ucisk w klatce piersiowej	35* (9)/ 65* (16)	398/ 414	0,52 [0,33; 0,80]	0,003	-0,07 [-0,11; -0,02]	0,002	15 [9; 42]	0,34, p=0,0033
kaszel	59* (15)/ 67* (16)	398/ 414	0,90 [0,62; 1,32]	ns	-0,01 [-0,06; 0,04]	ns	na	0,82, p=ns
świszczący oddech	39* (10)/ 71* (17)	398/ 414	0,52 [0,35; 0,80]	0,002	-0,07 [-0,12; -0,03]	0,002	14 [9; 38]	0,28, p=0,0012

\* Obliczono na podstawie podanych wartości procentowych; \*\* NNT<sub>2 lata</sub> obliczone przez autorów publikacji=12.

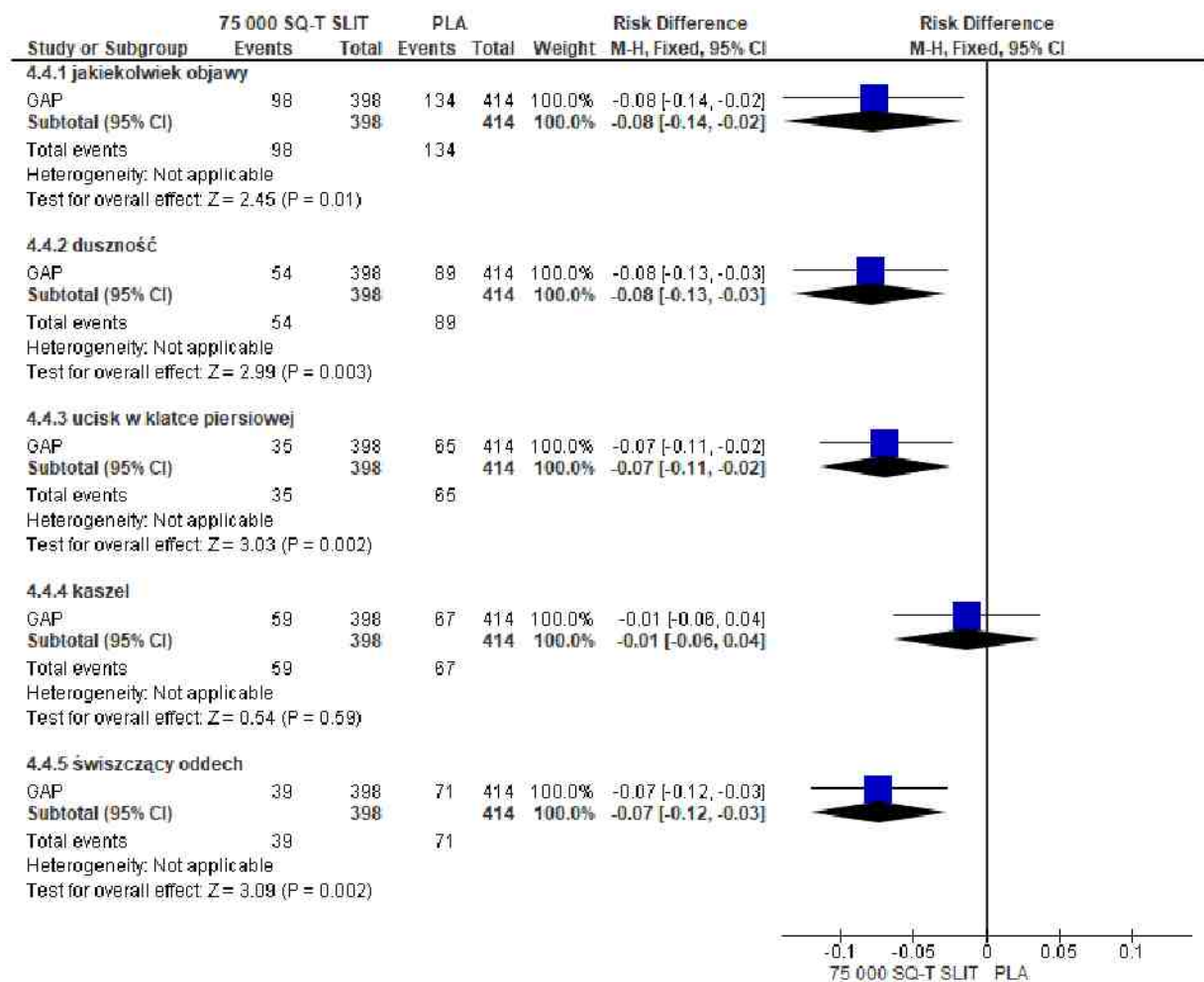
Rys. 32. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Występowanie poszczególnych objawów astmy.



Rys. 33. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Występowanie poszczególnych objawów astmy (OR).



Rys. 34. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Występowanie poszczególnych objawów astmy (RD).



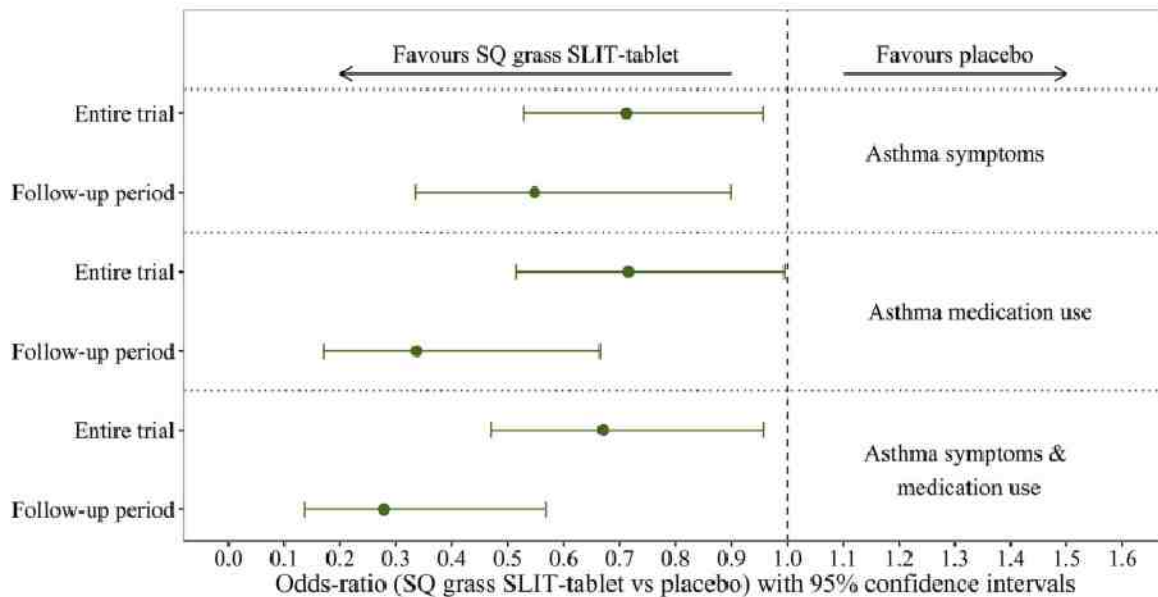
## 5.2.2 Wyniki dla 5-letniego okresu trwania badania

Poddając analizie dane pochodzące z całego 5-letniego okresu trwania badania GAP, wykazano, że objawy astmy występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu z PLA: OR=0,71, p=0,05. W grupie analizowanej interwencji istotnie statystycznie rzadziej stosowano również leki przeciwastmatyczne: OR=0,72, p=0,047.

Występowanie objawów astmy i stosowanie leków astmatycznych łącznie, także odnotowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie 75 000 SQ-T SLIT vs PLA: OR=0,67, p=0,028.



Rys. 35. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Występowanie objawów astmy i/lub przyjmowanie leków przeciwastmatycznych dla całego okresu trwania badania i dla 2-letniego okresu obserwacji.



## 5.2.3 Pozostałe wyniki

### 5.2.3.1 Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych

Przeprowadzona analiza skuteczności wykazała, że jedynie w 1. roku u porównywalnego odsetka chorych w grupach 75 000 SQ-T SLIT i PLA odnotowano występowanie objawów astmy lub stosowano leki przeciwastmatyczne (16% vs 18%): OR=0,86 [95%CI: 0,59; 1,25], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03], p=ns; NNT<sub>1 rok</sub>=na.

W pozostałych latach wykazano, że istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych przyjmujących ocenianą interwencję doświadczał objawów astmy lub stosował leki przeciwastmatyczne:

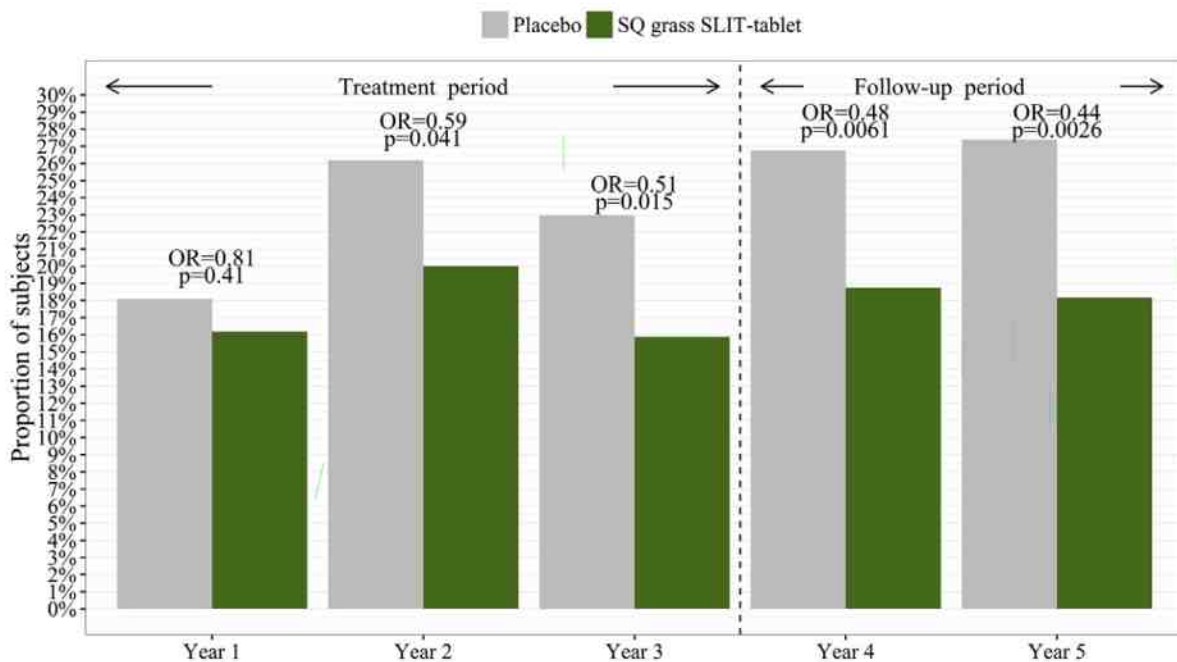
- rok 2 (20% vs 26%): OR=0,69 [95%CI: 0,49; 0,97], p=0,03; RD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,01], p=0,03; NNT<sub>1 rok</sub>=16 [95%CI: 9; 167];
- rok 3 (16% vs 23%): OR=0,62 [95%CI: 0,43; 0,89], p=0,009; RD=-0,07 [95%CI: -0,12; -0,02], p=0,009; NNT<sub>1 rok</sub>=14 [95%CI: 9; 55];
- rok 4 (19% vs 27%): OR=0,62 [95%CI: 0,44; 0,87], p=0,006; RD=-0,08 [95%CI: -0,14; -0,02], p=0,005; NNT<sub>1 rok</sub>=4 [95%CI: 4; 5];
- rok 5 (18% vs 27%): OR=0,58 [95%CI: 0,41; 0,81], p=0,002; RD=-0,09 [95%CI: -0,15; -0,04], p=0,001; NNT<sub>1 rok</sub>=11 [95%CI: 7; 28].

Tab. 45. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych.

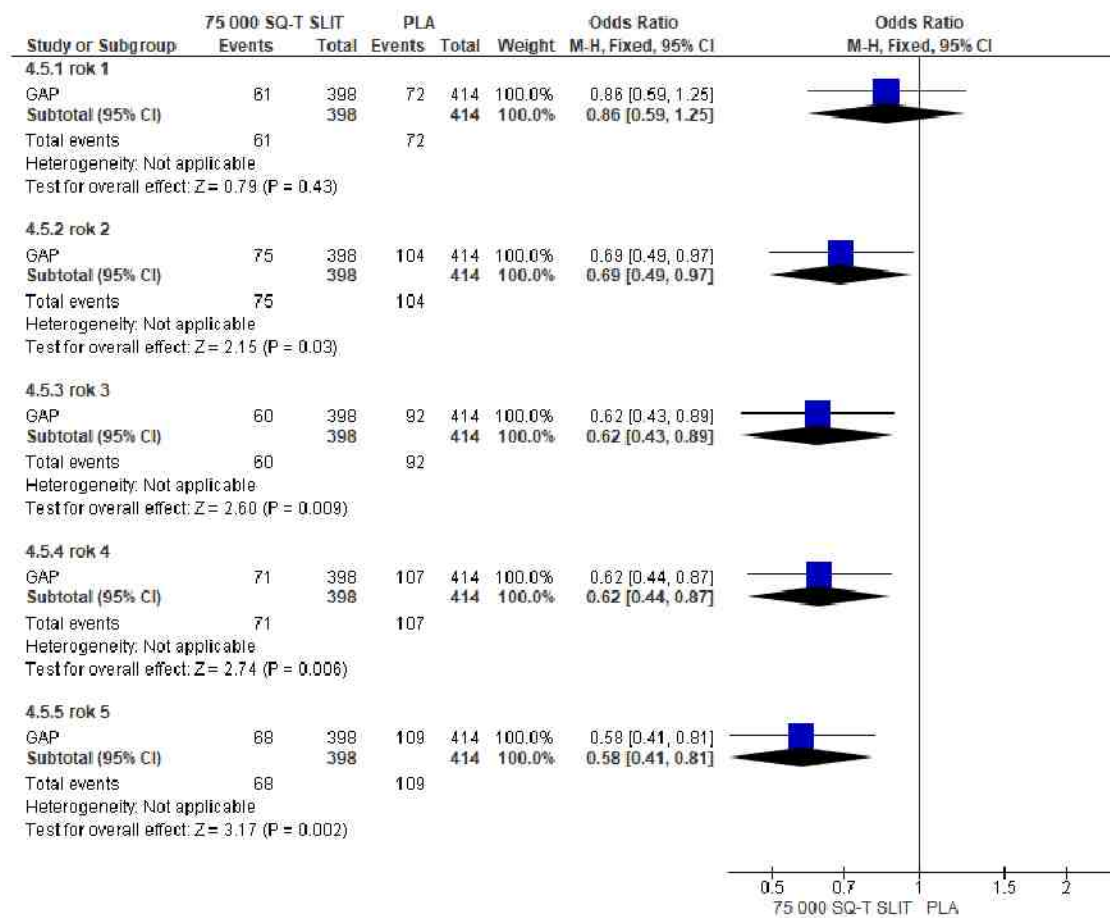
Rok analizy	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]	OR <sub>p</sub> , p
rok 1	61* (16)/ 72* (18)	398/ 414	0,86 [0,59; 1,25]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na	0,81, p=ns
rok 2	75* (20)/ 104* (26)	398/ 414	0,69 [0,49; 0,97]	0,03	-0,06 [-0,12; -0,01]	0,03	16 [9; 167]	0,59, p=0,041
rok 3	60* (16)/ 92 (23)	398/ 414	0,62 [0,43; 0,89]	0,009	-0,07 [-0,12; -0,02]	0,009	14 [9; 55]	0,51, p=0,015
rok 4	71* (19). 107* (27)	398/ 414	0,62 [0,44; 0,87]	0,006	-0,08 [-0,14; -0,02]	0,005	4 [4; 5]	0,48, p=0,0061
rok 5	68* (18)/ 109* (27)	398/ 414	0,58 [0,41; 0,81]	0,002	-0,09 [-0,15; -0,04]	0,001	11 [7; 28]	0,44, p=0,0026

\* Obliczono na podstawie odsetków odczytach z wykresu zamieszczonego w publikacji.

Rys. 36. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Odsetek pacjentów z objawami astmy/przyjmujących leki przeciwastmatyczne.

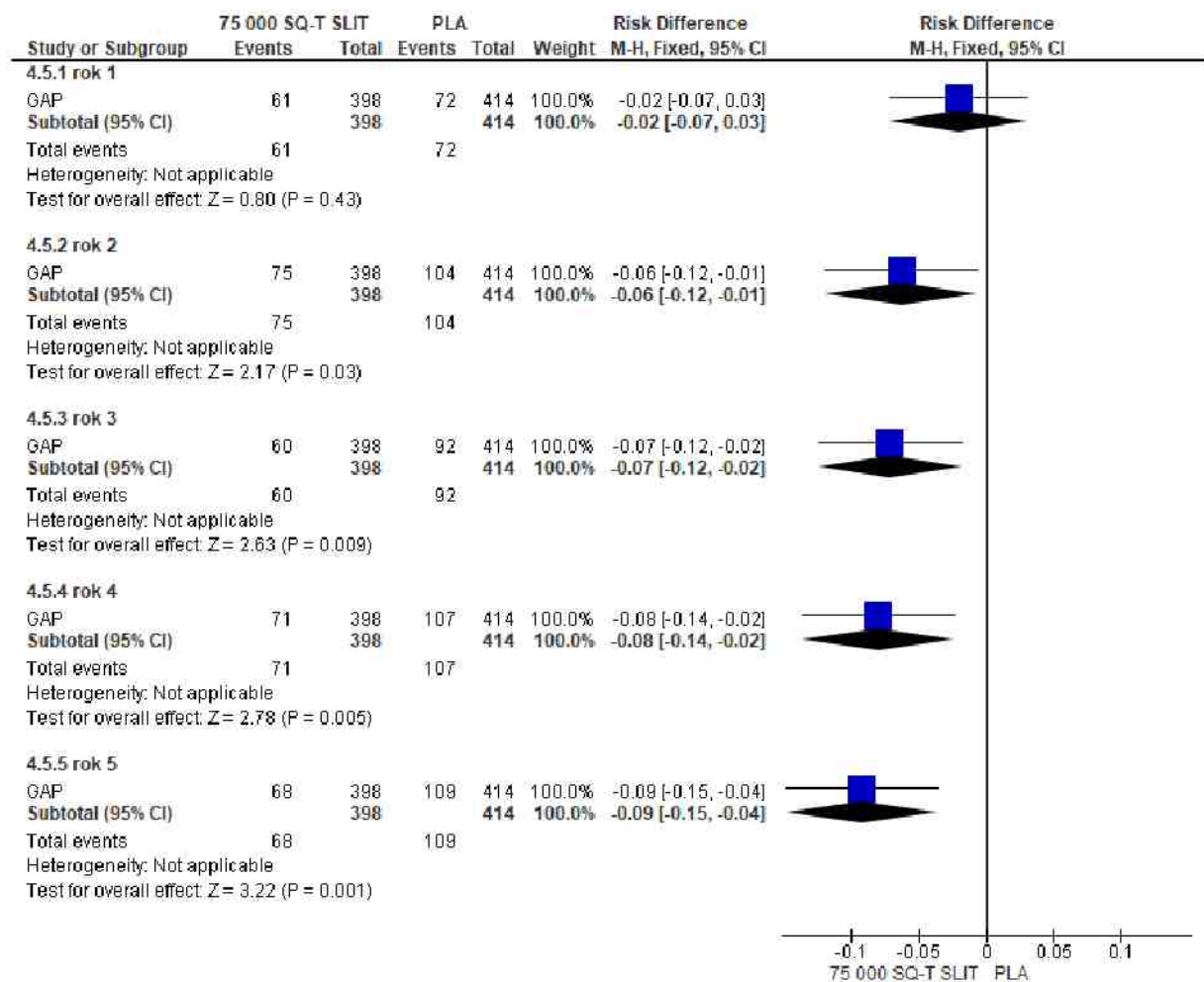


Rys. 37. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych (OR).





Rys. 38. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych (RD).



### 5.2.3.2 Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych oceniane podczas wizyt zimowych (poza GPS)

Analiza skuteczności, przeprowadzona w oparciu o wyniki zimowych (poza GPS) wizyt kontrolnych, wykazała, że od 3. roku trwania badania u chorych z grupy 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu z grupą PLA istotnie statystycznie rzadziej występowały objawy astmy lub stosowano leki przeciwastmatyczne:

- rok 3 (9% vs 14%): OR=0,60 [95%CI: 0,39; 0,94], p=0,03; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,01], p=0,02; NNT<sub>1rok</sub>=21 [95%CI: 11; 156];
- rok 4 (8% vs 14%): OR=0,55 [95%CI: 0,35; 0,87], p=0,01; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,01], p=0,009; NNT<sub>1rok</sub>=18 [95%CI: 10; 71];
- rok 5 (9% vs 16%): OR=0,48 [95%CI: 0,31; 0,75], p=,001; RD=-0,08 [95%CI: -0,12; -0,03], p=0,0008; NNT<sub>1rok</sub>=14 [95%CI: 9; 32].

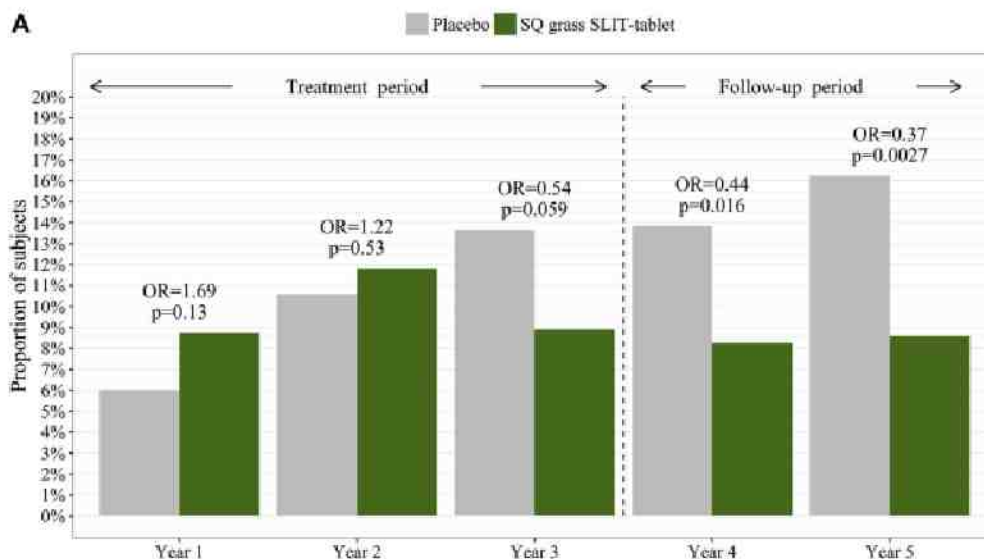
W 1. i 2. roku trwania badania, u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach odnotowano występowania objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych podczas wizyt zimowych:

- rok 1 (9% vs 6%): OR=1,50 [95%CI: 0,88; 2,56], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns; NNT<sub>1rok</sub>=na;
- rok 2 (12% vs 11%): OR=1,16 [95%CI: 0,75; 1,79], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,03; 0,06], p=ns; NNT<sub>1rok</sub>=na.

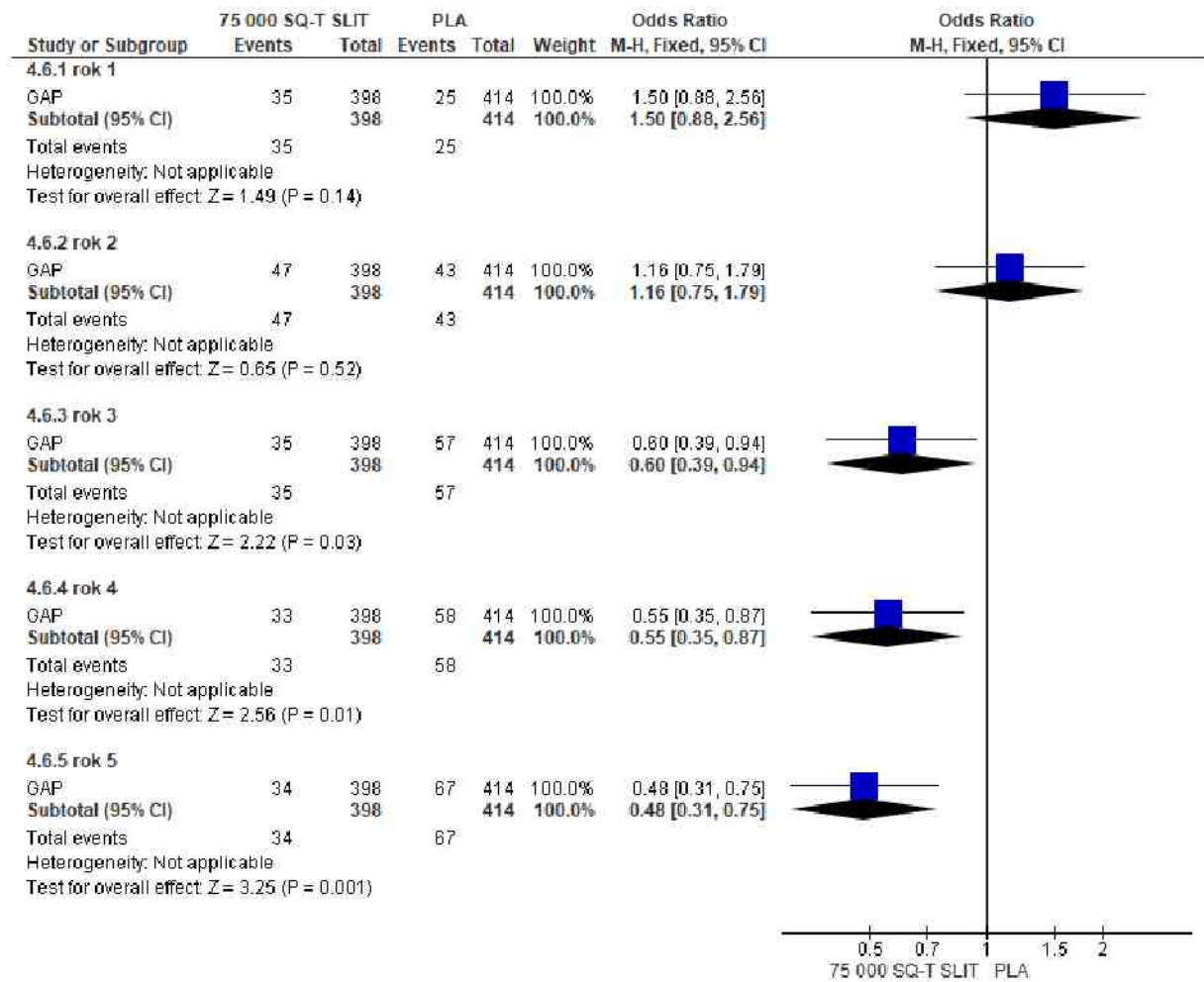
Tab. 46. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych oceniane podczas wizyt zimowych (poza GPS).

Rok	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]	OR <sub>p</sub> [95%CI]
rok 1	35* (9)/ 25* (6)	398/ 414	1,50 [0,88; 2,56]	ns	0,03 [-0,01; 0,06]	ns	na	OR=1,69, p=ns
rok 2	47* (12)/ 43* (11)	398/ 414	1,16 [0,75; 1,79]	ns	0,01 [-0,03; 0,06]	ns	na	OR=1,22, p=ns
rok 3	35* (9)/ 57* (14)	398/ 414	0,60 [0,39; 0,94]	0,03	-0,05 [-0,09; -0,01]	0,02	21 [11; 156]	OR=0,54, p=ns
rok 4	33* (8)/ 58* (14)	398/ 414	0,55 [0,35; 0,87]	0,01	-0,06 [-0,10; -0,01]	0,009	18 [10; 71]	OR=0,44, p=0,016
rok 5	34* (9)/ 67* (16)	398/ 414	0,48 [0,31; 0,75]	0,001	-0,08 [-0,12; -0,03]	0,0008	14 [9; 32]	OR=0,37, p=0,0027

Rys. 39. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Odsetek pacjentów z objawami astmy/przyjmujących leki przeciwastmatyczne - ocena podczas wizyt zimowych (poza GPS).

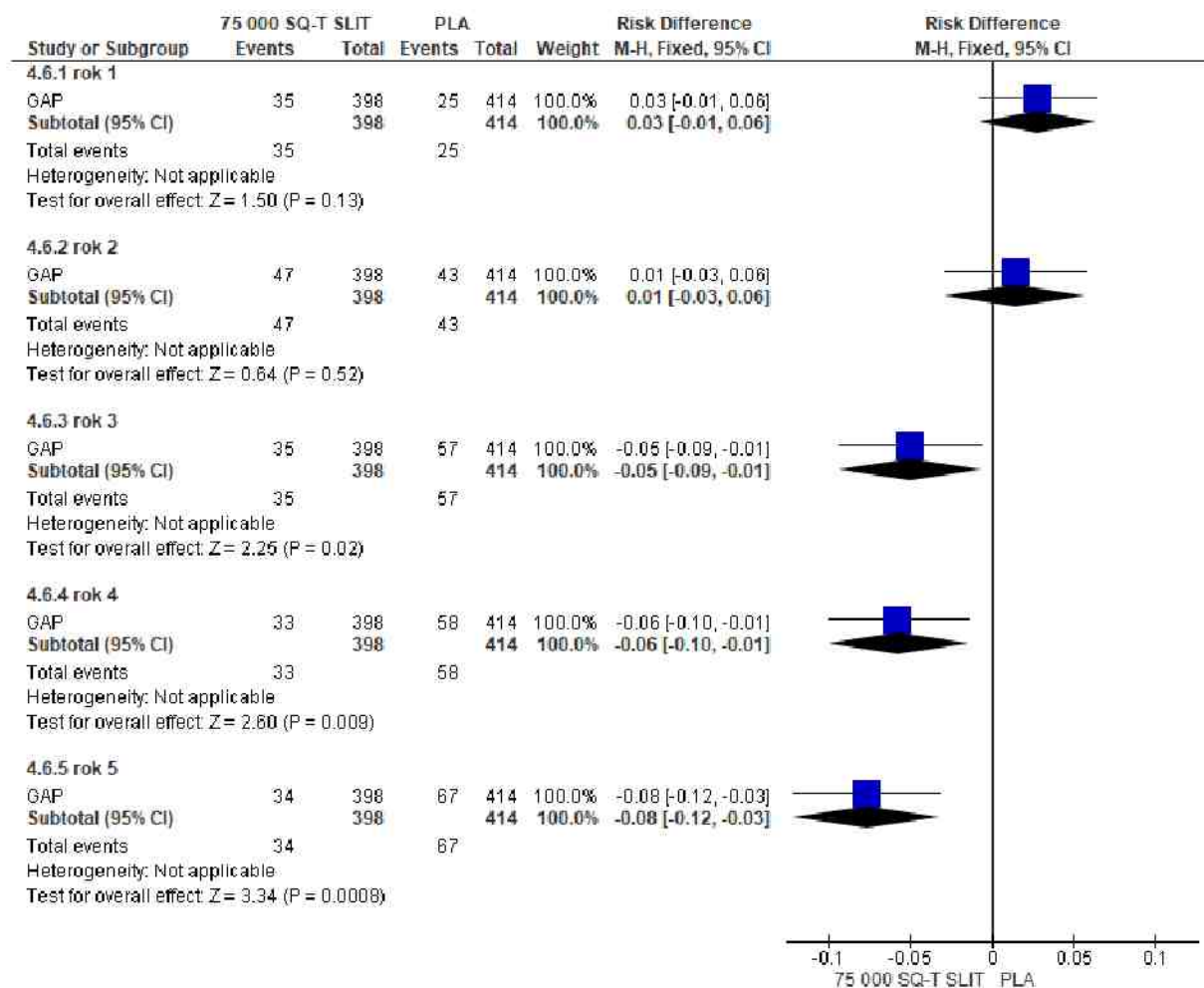


Rys. 40. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych oceniane podczas wizyt zimowych (poza GPS) (OR).





Rys. 41. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych oceniane podczas wizyt zimowych (poza GPS) (RD).



### 5.2.3.3 Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych oceniane podczas wizyt letnich (w trakcie GPS)

W przypadku analizy przeprowadzonej w oparciu o wyniki letnich (w trakcie GPS) wizyt kontrolnych, istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie 75 000 SQ-T doświadczał objawów astmy lub przyjmował leki przeciwastmatyczne w porównaniu do grupy placebo już od 2. roku terapii:

- rok 2 (13% vs 22%): OR=0,53 [95%CI:0,37; 0,77], p=0,001; RD=-0,09 [95%CI:-0,14; -0,04], p=0,0008; NNT<sub>1 rok</sub>=12 [95%CI:8; 27];
- rok 3 (11% vs 16%): OR=0,64 [95%CI:0,43; 0,97], p=0,03; RD=-0,05 [95%CI:-0,10; -0,004], p=0,03; NNT<sub>1 rok</sub>=20 [95%CI:11; 233];
- rok 4 (14% vs 23%): OR=0,52 [95%CI:0,36; 0,75], p=0,0005; RD=-0,10 [95%CI:-0,15; -0,04], p=0,0004; NNT<sub>1 rok</sub>=11 [95%CI:7; 24];

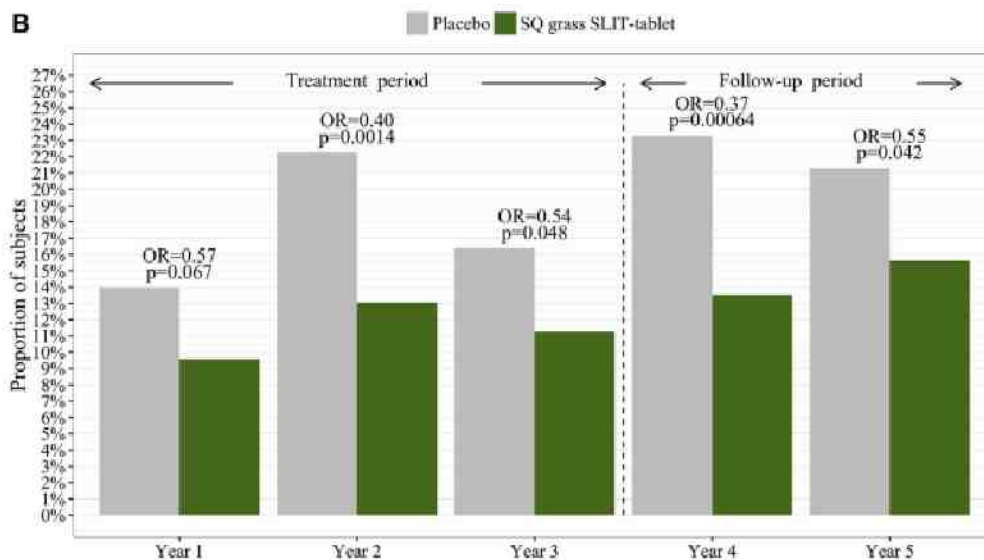
- rok 5 (16% vs 21%): OR=0,68 [95%CI:0,48; 0,98], p=0,04; RD=-0,06 [95%CI:-0,11; -0,004], p=0,04; NNT<sub>1rok</sub>=18 [95%CI:10; 274].

Jedynie w pierwszym roku terapii występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych (oceniane podczas wizyt letnich tj. w trakcie GPS) było porównywalne w obydwu grupach (10% vs 14%): OR=0,67 [95%CI:0,43; 1,03], p=ns; RD=-0,04 [95%CI:-0,09; 0,002], p=ns; NNT<sub>1rok</sub>=na.

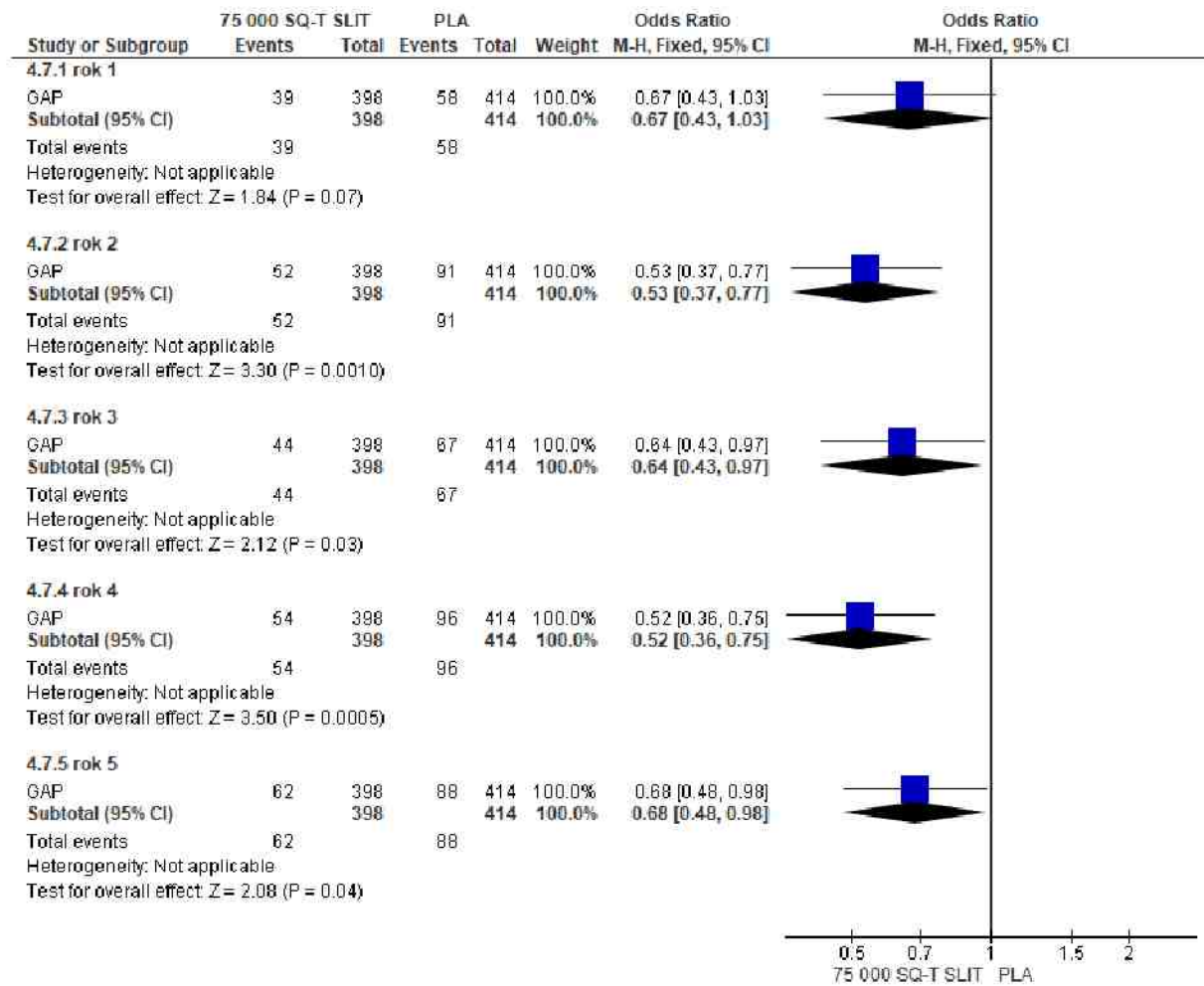
Tab. 47. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych oceniane podczas wizyt letnich (w trakcie GPS).

Rok	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]	OR <sub>p</sub> [95%CI]
rok 1	39* (10)/ 58* (14)	398/ 414	0,67 [0,43; 1,03]	ns	-0,04 [-0,09; 0,002]	ns	na	0,57, p=ns
rok 2	52* (13)/ 91* (22)	398/ 414	0,53 [0,37; 0,77]	0,001	-0,09 [-0,14; -0,04]	0,0008	12 [8; 27]	0,40, p=0,0014
rok 3	44* (11)/ 67* (16)	398/ 414	0,64 [0,43; 0,97]	0,03	-0,05 [-0,10; -0,004]	0,03	20 [11;233]	0,54, p=0,048
rok 4	54* (14)/ 96* (23)	398/ 414	0,52 [0,36; 0,75]	0,0005	-0,10 [-0,15; -0,04]	0,0004	11 [7; 24]	0,37, p=0,00064
rok 5	62* (16)/ 88* (21)	398/ 414	0,68 [0,48; 0,98]	0,04	-0,06 [-0,11; -0,004]	0,04	18 [10; 274]	0,55, p=0,042

Rys. 42. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych oceniane podczas wizyt letnich (w trakcie GPS).

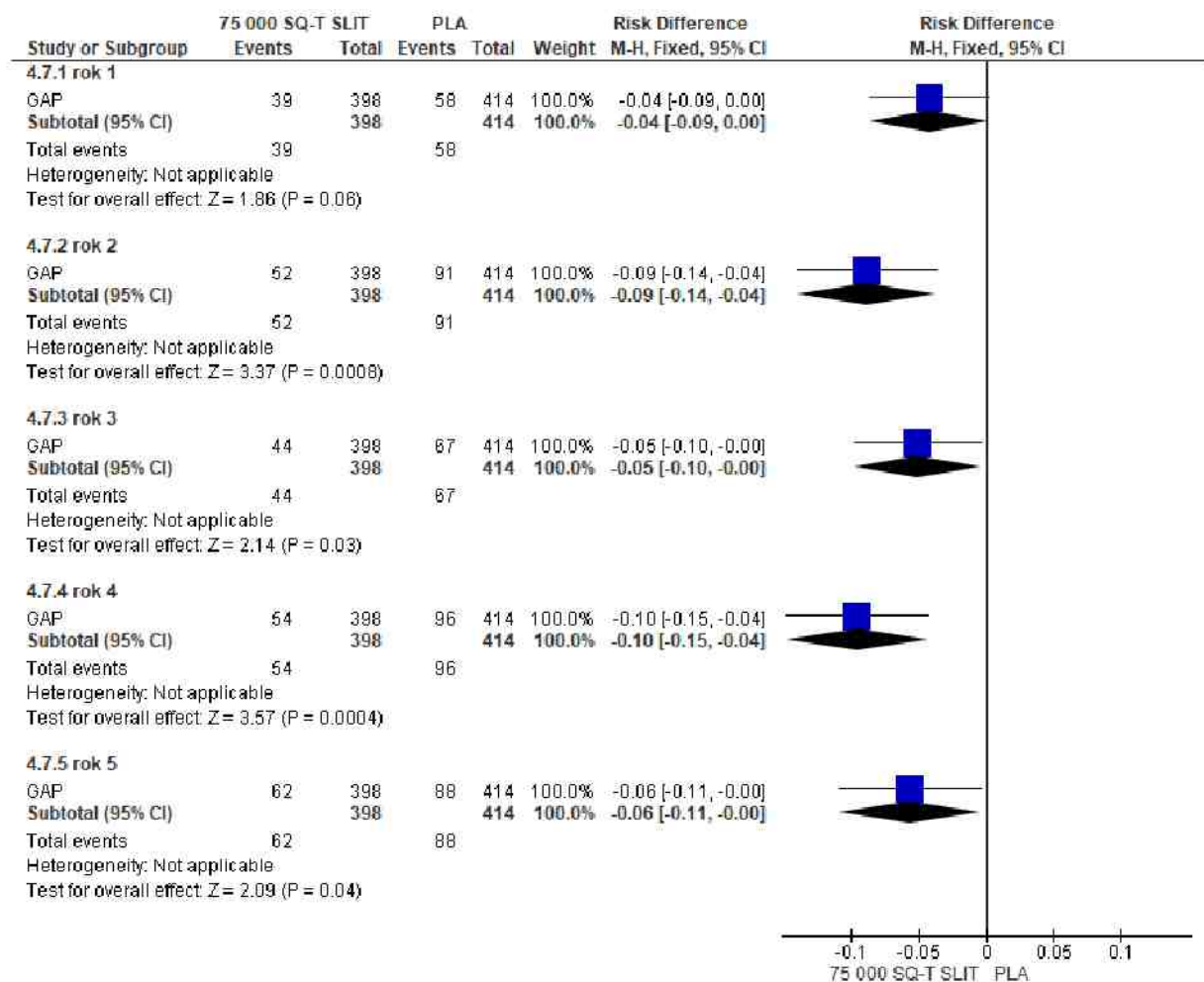


Rys. 43. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych oceniane podczas wizyt letnich (w trakcie GPS) (OR).





Rys. 44. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych oceniane podczas wizyt letnich (w trakcie GPS) (RD).



### 5.2.3.4 Stosowanie leków przeciwastmatycznych

Od 4. roku trwania badania, odsetek pacjentów przyjmujących leki przeciwastmatyczne był istotnie statystycznie mniejszy w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do placebo:

- rok 4 (11% vs 20%): OR=0,51 [95%CI:0,34; 0,76], p=0,0009; RD=-0,09 [95%CI:-0,13; -0,04], p=ns; NNT<sub>1rok</sub>=12 [95%CI:8; 28];
- rok 5 (11% vs 19%): OR=0,51 [95%CI:0,34; 0,77], p=0,001; RD=-0,08 [95%CI:-0,13; -0,03], p=ns; NNT<sub>1rok</sub>=13 [95%CI:8; 30].

W trakcie pierwszych trzech lat terapii, zbliżone odsetki chorych w obydwu grupach stosowały leki przeciwastmatyczne:

- rok 1 (10% vs 8%): OR=1,18 [95%CI:0,73; 1,92], p=ns; RD=0,01 [95%CI:-0,03; 0,05], p=ns; NNT<sub>1rok</sub>=na;
- rok 2 (13% vs 13%): OR=0,98 [95%CI:0,65; 1,48], p=ns; RD=-0,002 [95%CI:-0,05; 0,04], p=ns; NNT<sub>1rok</sub>=na;

- rok 3 (12% vs 14%): OR=0,83 [95%CI:0,55; 1,24], p=ns; RD=-0,02 [95%CI:-0,07; 0,02], p=ns; NNT<sub>1rok</sub>=na.

Tab. 48. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Stosowanie leków przeciwastmatycznych.

Rok	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]	OR <sub>p</sub> [95%CI]
rok 1	38* (10)/ 34* (8)	398/ 414	1,18 [0,73; 1,92]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na	1,36, p=ns
rok 2	50* (13)/ 53* (13)	398/ 414	0,98 [0,65; 1,48]	ns	-0,002 [-0,05; 0,04]	ns	na	0,93, p=ns
rok 3	48* (12)/ 59* (14)	398/ 414	0,83 [0,55; 1,24]	ns	-0,02 [-0,07; 0,02]	ns	na	0,66, p=ns
rok 4	44* (11)/ 81* (20)	398/ 414	0,51 [0,34; 0,76]	0,0009	-0,09 [-0,13; -0,04]	0,0007	12 [8; 28]	-0,24, p=0,0010
rok 5	43* (11)/ 79* (19)	398/ 414	0,51 [0,34; 0,77]	0,001	-0,08 [-0,13; -0,03]	0,0008	13 [8; 30]	0,24, p=0,0011

Rys. 45. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Stosowanie leków przeciwastmatycznych.

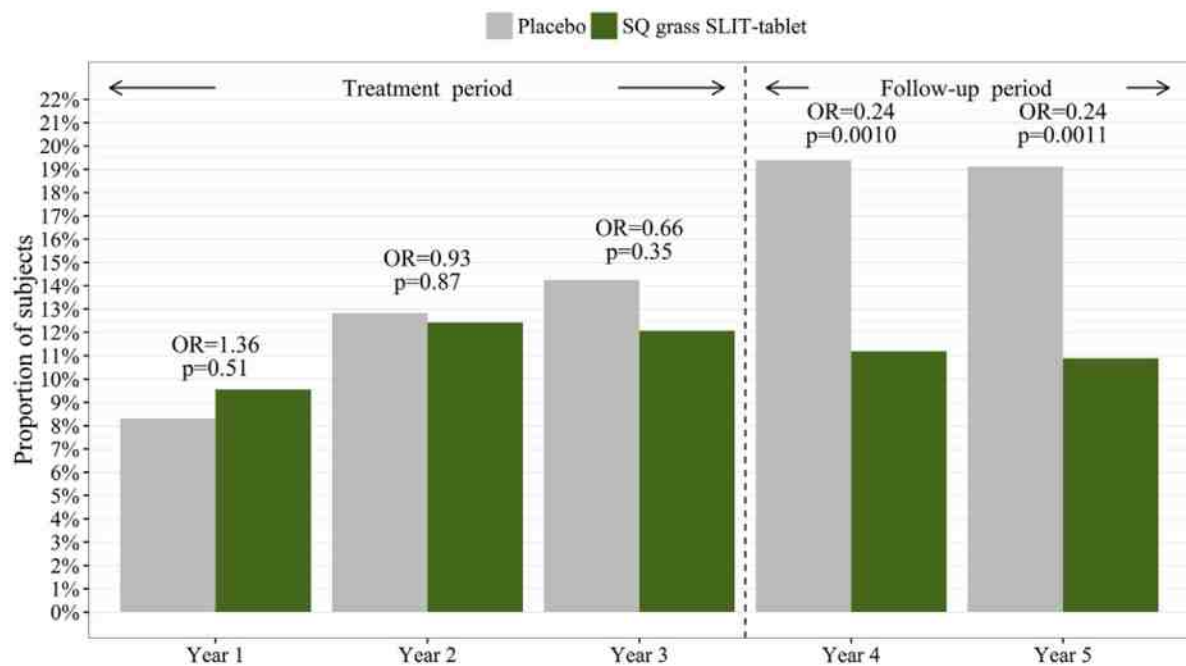
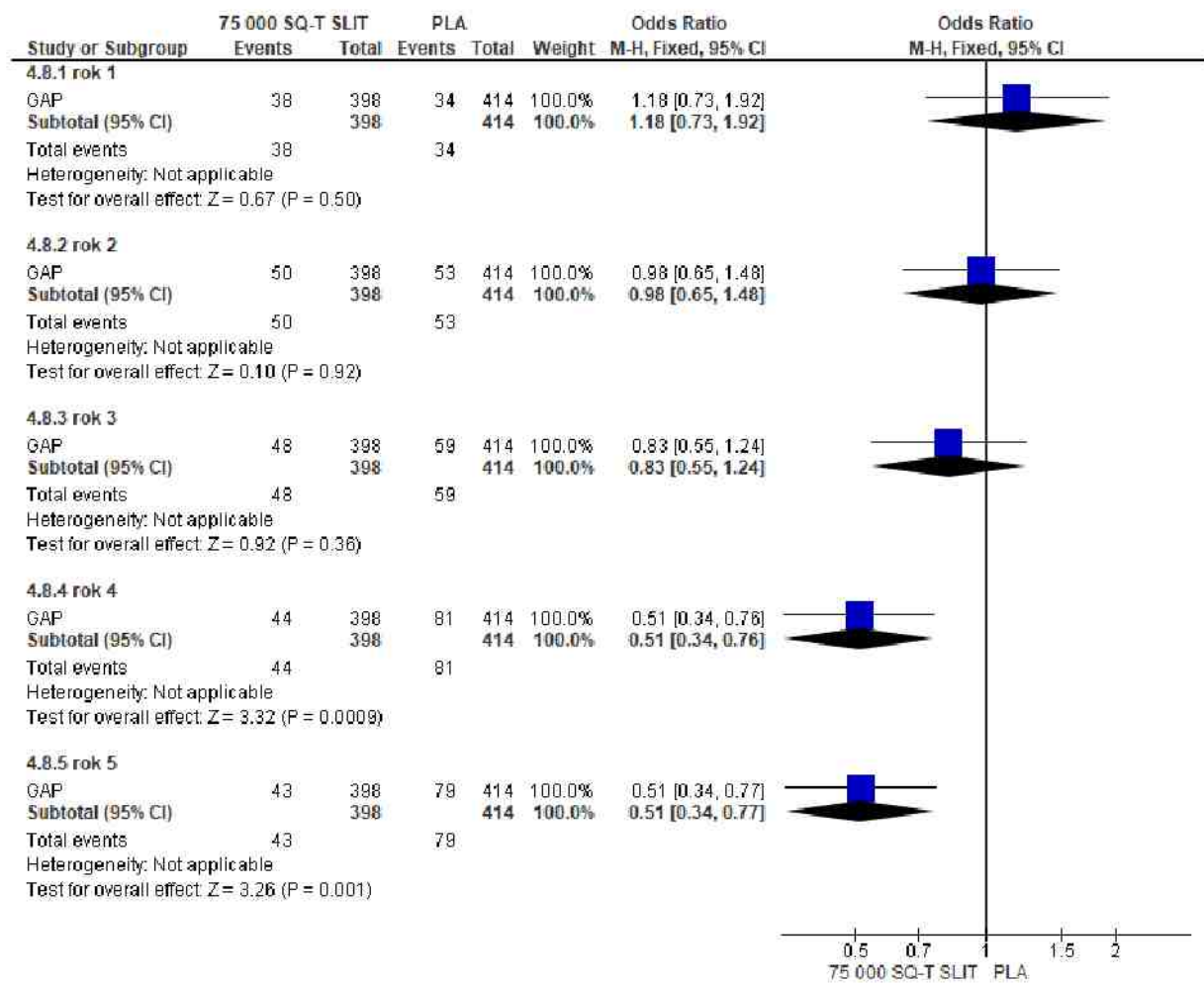


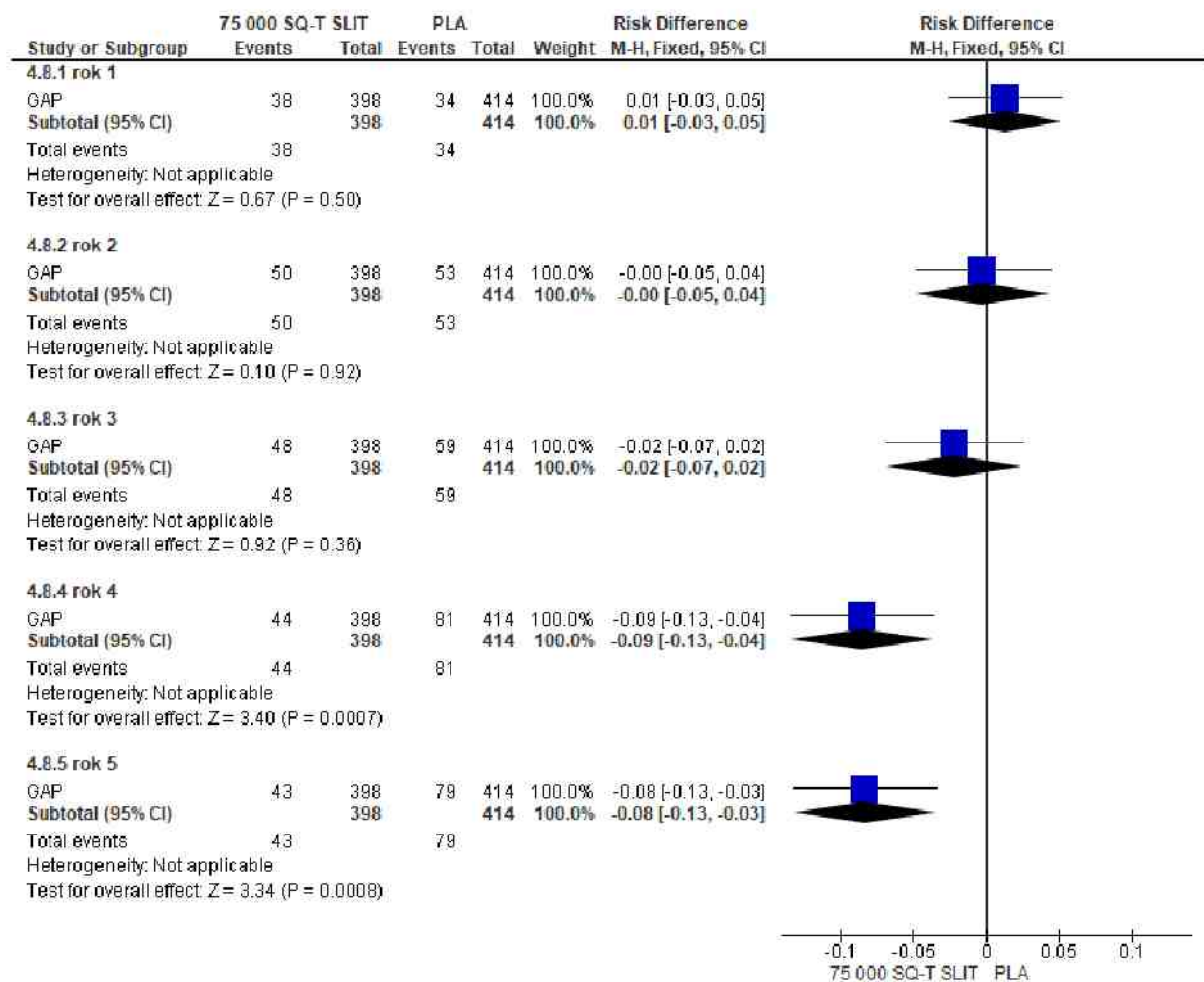
FIG E4. Proportion of subjects using asthma medication.

Rys. 46. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Stosowanie leków przeciwastmatycznych (OR).





Rys. 47. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Stosowanie leków przeciwastmatycznych (RD).



### 5.2.3.5 Wynik ARC VAS w trakcie GPS

W badaniu GAP, w ramach analizy skuteczności, dzieci co tydzień oceniały postrzeganie swoich objawów ARC w poprzednim tygodniu za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS). 0 oznaczało brak objawów, a 100 poważne objawy. Uśrednione roczne (ocena w trakcie GPS) wyniki ARC VAS, w każdym roku trwania badania były istotnie statystycznie lepsze w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do placebo:

- rok 1: MD=-6,10 [95%CI:-11,12; -1,08], p=0,02;
- rok 2: MD=-8,50 [95%CI:-13,66; -3,34], p=0,001;
- rok 3: MD=-9,20 [95%CI:-14,36; -4,04], p=0,0005;
- rok 4: MD=-6,80 [95%CI:-11,96; -1,64], p=0,01;
- rok 5: MD=-5,90 [95%CI:-11,21; -0,59], p=0,03.

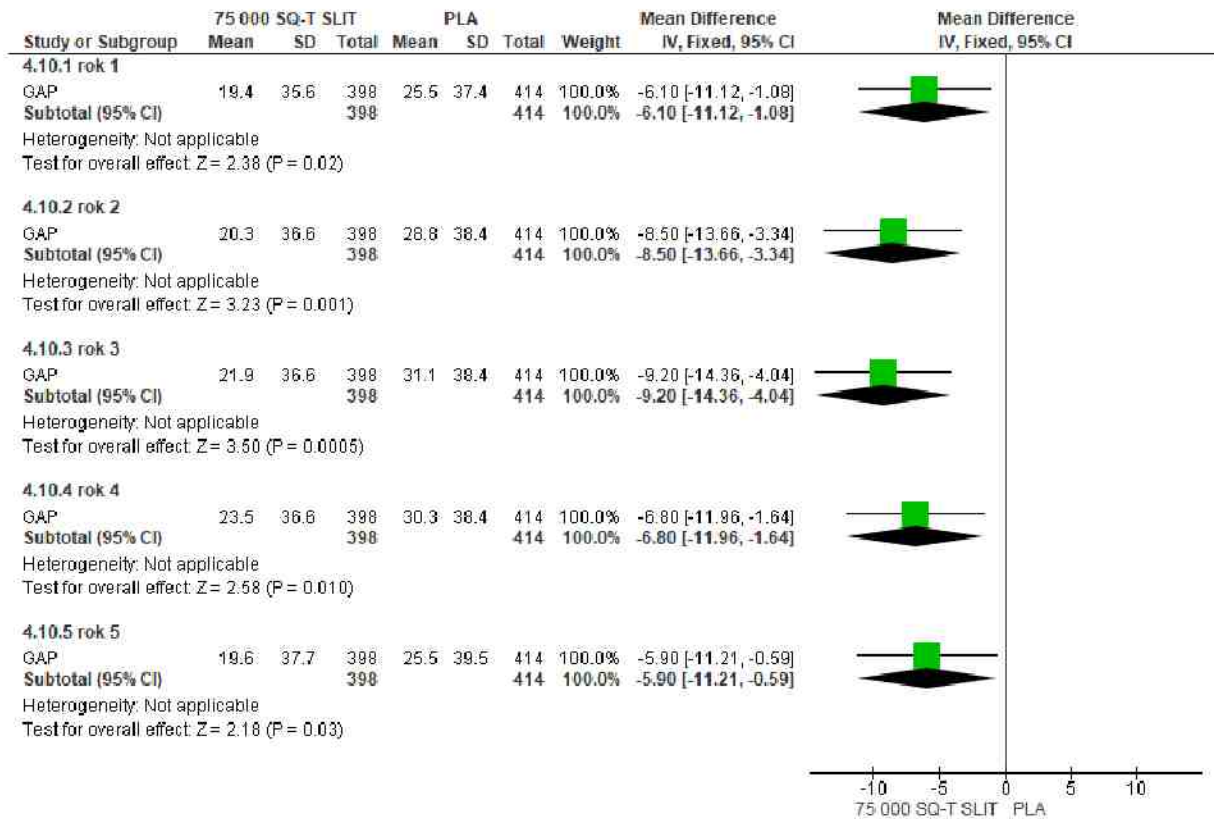
Tab. 49. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wynik ARC VAS oceniany w trakcie GPS.

Rok analizy	Ni/ Nk	MD [95%CI]	p	MD <sub>p</sub> [95%CI], rD, p
-------------	--------	------------	---	--------------------------------

Rok analizy	Ni/ Nk	MD [95%CI]	p	MD <sub>p</sub> [95%CI], rD, p
rok 1	398/ 414	-6,10 [-11,12; -1,08]	0,02	6,1 [2,7; 9,4], 24, p<0,001
rok 2	398/ 414	-8,50 [-13,66; -3,34]	0,001	8,4 [5,0; 11,9], 29, p<0,001
rok 3	398/ 414	-9,20 [-14,36; -4,04]	0,0005	9,23 [5,7; 12,8], 30, p<0,001
rok 4	398/ 414	-6,80 [-11,96; -1,64]	0,01	6,7 [3,1; 10,3], 22, p<0,001
rok 5	398/ 414	-5,90 [-11,21; -0,59]	0,03	5,8 [2,2; 9,4], 23, p=0,002

rD - różnica względna (ang. *relative difference*).

Rys. 48. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wynik ARC VAS oceniany w trakcie GPS.



### 5.2.3.6 Wyniki dla GPS 2015

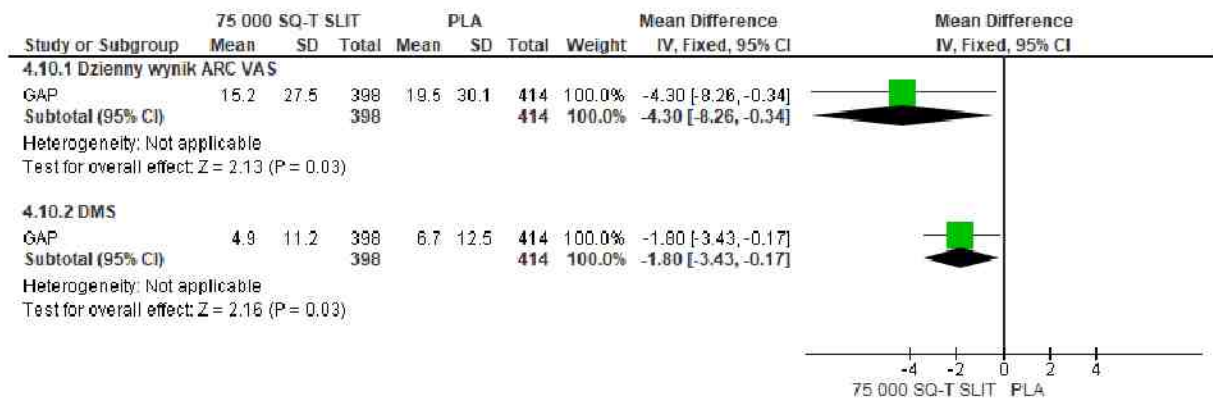
Analizy skuteczności przeprowadzone na podstawie wyników badania GAP obejmowały także ocenę dziennego wyniku objawów ARC według skali VAS oraz dziennego zapotrzebowania na leki w trakcie GPS 2015. W obydwu przypadkach, wspomniane parametry przemawiały za istotnie statystycznie większą skutecznością ocenianej interwencji w porównaniu do placebo:

- dzienny wynik ARC VAS: MD=-4,30 [95%CI:-8,26; -0,34], p=0,03;
- DMS: MD=-1,80 [95%CI:-3,43; -0,17], p=0,03.

Tab. 50. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wynik dla GPS 2015.

Punkt końcowy	Ni/ Nk	MD [95%CI]	p	MD <sub>p</sub> [95%CI], rD, p
Dzienny wynik ARC VAS	398/ 414	-4,30 [-8,26; -0,34]	0,03	4,37 [1,35; 7,40], 22, p=0,005
DMS	398/ 414	-1,80 [-3,43; -0,17]	0,03	1,8 [0,9; 2,7], 27, p<0,001

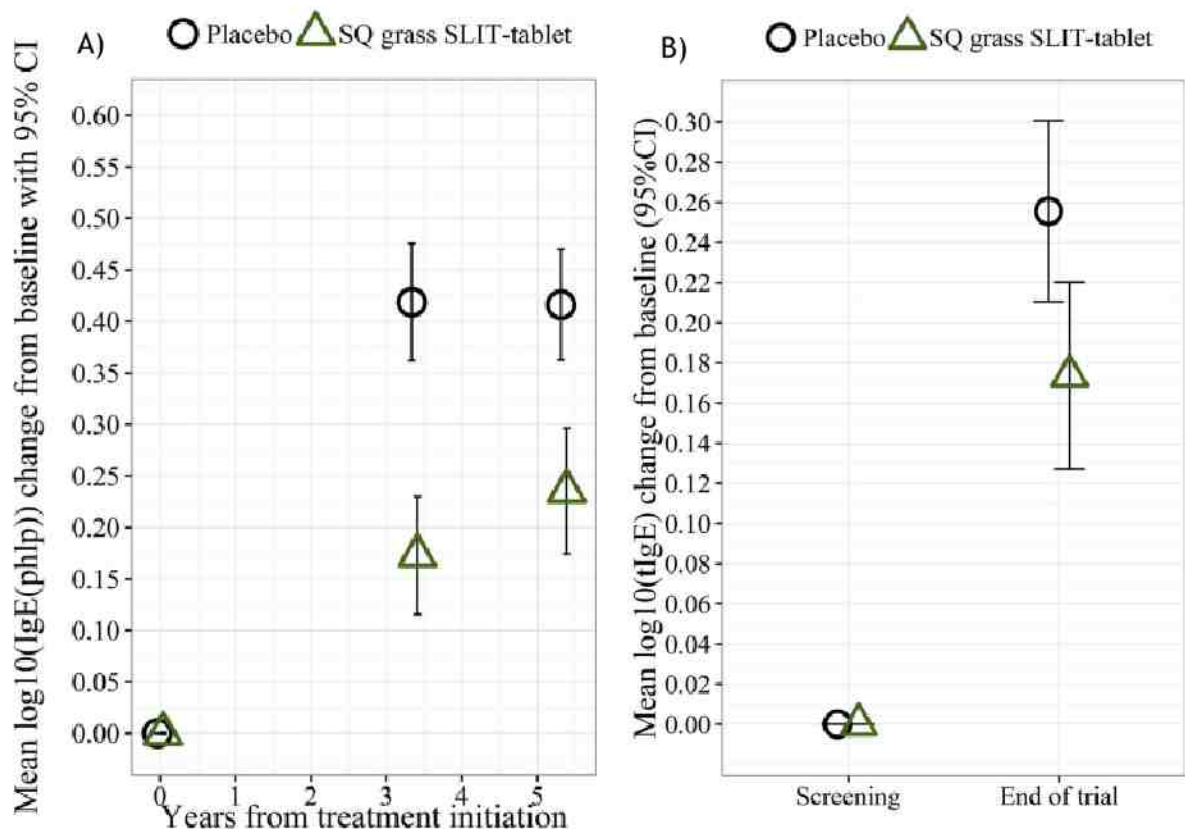
Rys. 49. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wynik dla GPS 2015 (MD).



### 5.2.3.7 Parametry laboratoryjne

W badaniu GAP oceniano również parametry laboratoryjne istotne w kontekście oceny skuteczności odczulania. Średni wzrost, zarówno poziomu specyficznych dla Ph p IgE ( $p < 0,001$ ) jak i całkowitego poziomu IgE ( $p < 0,05$ ) był istotnie statystycznie mniejszy w grupie pacjentów leczonych 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do grupy placebo - po 3 latach leczenia oraz po kolejnych 2 latach okresu obserwacji - patrz Rys. 50.

Rys. 50. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP: A) zmiana poziomu specyficznych IgE; B) zmiana całkowitego poziomu IgE.



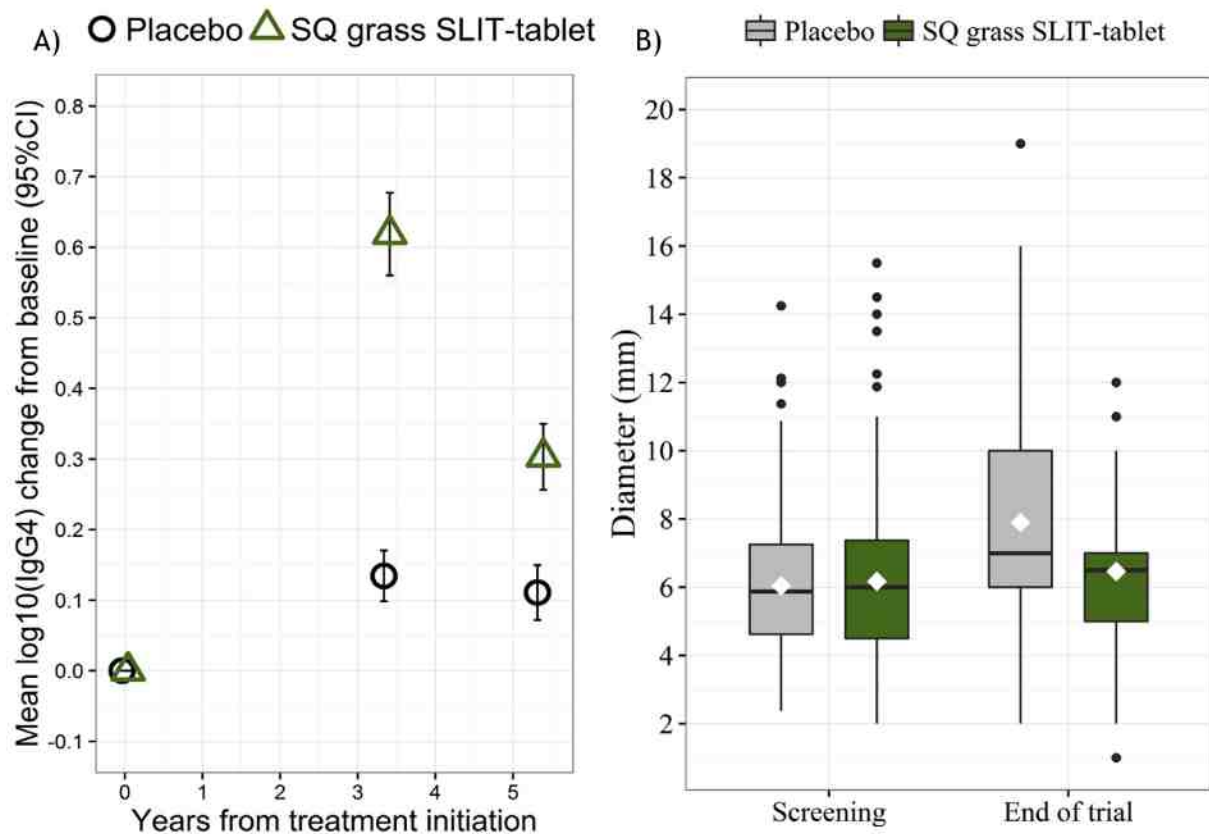
Średnie poziomu specyficznych IgG<sub>4</sub> na początku badania były zbliżone w obydwu grupach. Średnia zmiana poziomu specyficznych IgG<sub>4</sub> od poziomu wyjściowego była istotnie statystycznie większa w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do grupy placebo,



zarówno po 3 latach leczenia jak i kolejnych 2 latach okresu obserwacji ( $p < 0,001$ ) - patrz Rys. 51 A.

Opisanym powyżej zmianom w poziomach odpowiednich przeciwciał towarzyszyła również istotna statystycznie korzystniejsza zmiana w średnicy bąbla (punktowe testy skórne), który pojawił się po aplikacji alergenów pyłków traw na końcu badania ( $p < 0,05$ ) w grupie chorych leczonych 75 000 SQ-T SLIT vs PLA - patrz Rys. 51 B.

Rys. 51. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP: A) zmiana poziomu IgG<sub>4</sub>; B)



## 6 Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA u chorych z AR

Analizę bezpieczeństwa standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T na liofilizat doustny w porównaniu do placebo w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE przeprowadzono na podstawie wyników 2 badań sezonowych (P05239 i GT-12) oraz 1 badania długookresowego (GAP).

W analizie bezpieczeństwa nie uwzględniono wyników badania P08067, ponieważ raportowano w nim wyniki jedynie dla populacji w wieku od 5-65 lat, przy czym większość chorych stanowili pacjenci w wieku >18 roku życia, a więc niespełniający kryteriów włączenia do niniejszego raportu (wnioskowana populacja chorych obejmuje jedynie pacjentów w wieku od 5 do 18 lat).

### 6.1 Badanie sezonowe

W analizie bezpieczeństwa dla porównania 75 000 SQ-T SLIT vs PLA oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, sTRAEs) - łącznie i poszczególne;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w zależności od stopnia nasilenia tj. TRAEs o łagodnym nasileniu, TRAEs o umiarkowanym nasileniu i poważne TRAEs (ang. *severe treatment-related adverse events*, sTRAEs);
- zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs) - łącznie i poszczególne;
- zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia tj. AEs o łagodnym nasileniu, AEs o umiarkowanym nasileniu i poważne AEs (ang. *severe adverse events*, sAEs);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, srAEs) oraz zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie;
- zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia nasilenia tj. AEs o łagodnym nasileniu, AEs o umiarkowanym nasileniu i poważne sAEs (ang. *severe adverse events*, sAEs);
- czas do wystąpienia AEs;
- czas trwania AEs;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny;

- prawdopodobieństwo występowania zdarzeń niepożądanych na skutek leczenia tj. AEs prawdopodobnie związane z leczeniem, AEs być może związane z leczeniem, AEs raczej niezwiązane z leczeniem.

Analizy dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P05239 i GT-12 przeprowadzono w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku.

Czas trwania leczenia wynosił ok. 23 tyg. w badaniu P05239 oraz 29 tyg. w badaniu GT-12.

Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe.

Zdarzenie niepożądane	P05239		GT-12	
	75 000 SQ-T SLIT (N=175)	PLA (N=169)	75 000 SQ-T SLIT (N=126)	PLA (N=127)
TRAEs w zależności od stopnia nasilenia, n (%)	bd	bd	67 (53)	37 (29)
TRAEs o łagodnym nasileniu	bd	bd	63 (50)	27 (21)
TRAEs o umiarkowanym nasileniu	bd	bd	15 (12)	12 (9)
sTRAEs	bd	bd	1 (<1)	0 (0)
TRAEs występujące u ≥5% chorych, n (%)	122 (70)	43 (25)	51 (40)	8 (6)
świąd jamy ustnej	68 (39)	6 (4)	40 (32)	3 (2)
podrażnienie gardła	65 (37)	5 (3)	12 (10)	2 (2)
zapalenie jamy ustnej	26** (15)	2* (1)	bd	bd
ból jamy ustnej i gardła	14 (8)	4 (2)	bd	bd
świąd ucha	20 (11)	1 (<1)	bd	bd
obrzęk jamy ustnej	18 (10)	1 (<1)	bd	bd
świąd oczu	11 (6)	3 (2)	bd	bd
obrzęk warg	13 (7)	0	9 (7)	0
rumień gardła	13 (7)	3 (2)	bd	bd
<b>AEs w zależności od stopnia nasilenia</b>				
AEs o łagodnym nasileniu, n (%)	bd	bd	100 (79)	87 (69)
AEs o umiarkowanym nasileniu, n (%)	bd	bd	65 (52)	65 (51)
sAEs, n (%)	bd	bd	7 (6)	4 (3)
zapalenie wyrostka robaczkowego	bd	bd	0	1 (<1)
zapalenie krtani i tchawicy	bd	bd	0	1 (<1)
napad astmy	bd	bd	1 (<1)	1 (<1)
zapalenie migdałków	bd	bd	0	1 (<1)
świąd jamy ustnej, duszność i choroby języka	bd	bd	1 (<1)	0
zapalenie ucha środkowego	bd	bd	2 (2)	0
zapalenie nosogardła	bd	bd	1 (<1)	0
infekcja wirusowa, zaostrzenie astmy, napad astmy	bd	bd	1 (<1)	0
grypa	bd	bd	1 (<1)	0
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>				
srAEs, n (%)	0	4 (2)	2 (2)	2 (2)



Zdarzenie niepożądane		P05239		GT-12	
	ból brzucha	bd	bd	0	1 (<1)
	zapalenie wyrostka robaczkowego	bd	bd	0	1 (<1)
	astma i zaostrzenie astmy	bd	bd	1 (<1)	0
	astma	bd	bd	1 (<1)	0
AEs inne niż ciężkie, n (%)		bd	bd	109 (87)	106 (83)
AEs występujące u ≥5% chorych†		bd	bd	109 (87)	106 (83)
	świąd jamy ustnej	68 (39)	6 (4)	bd	bd
	podrażnienie gardła	65 (37)	5 (3)	bd	bd
	zapalenie jamy ustnej	26* (15)	2* (1)	bd	bd
	ból jamy ustnej i gardła	23 (13)	19 (11)	bd	bd
	świąd ucha	21 (12)	1 (<1)	bd	bd
	obrzęk jamy ustnej	19 (11)	1 (<1)	bd	bd
	ból głowy	19 (11)	20 (12)	bd	bd
	kaszel	16 (9)	19 (11)	bd	bd
	świąd oczu	15 (9)	4 (2)	bd	bd
	obrzęk warg	13 (7)	0	bd	bd
	rumień gardła	13 (7)	3 (2)	bd	bd
	zatkany nos	11 (6)	8 (5)	bd	bd
	kichanie	9 (5)	2 (1)	bd	bd
	zapalenie nosogardła	26 (15)	32 (19)	bd	bd
	URTI	21 (12)	22 (13)	bd	bd
	wirusowe URTI	11 (6)	12 (7)	bd	bd
	gorączka	9 (5)	12 (7)	bd	bd
Czas do wystąpienia AEs, mediana, dni (zakres)					
	świąd jamy ustnej	1 (1-75)	1 (1-2)	1 (1-2,5)	1 (1-33)
	obrzęk jamy ustnej	8 (1-163)	2 (2)	bd	bd
	podrażnienie gardła	1 (1-38)	1 (1-13)	2 (1-19)	1 (1-1)
	obrzęk gardła	1 (1-26)	-	bd	bd
	zapalenie jamy ustnej	1 (1-154)	53 (1-105)	bd	bd
	świąd ucha	1 (1-3)	1 (1)	bd	bd
	parestezje jamy ustnej	1 (1-3)	4,5 (2-7)	bd	bd
	kaszel	bd	bd	9 (1-21)	59 (46-169)
	obrzęk warg	bd	bd	3 (1-42)	-
Czas do wystąpienia AEs, średnia, dni					
	świąd jamy ustnej	bd	bd	12,6	11,7
	podrażnienie gardła	bd	bd	18,5	1,0
	kaszel	bd	bd	24,7	91,3
	obrzęk warg	bd	bd	19,3	-
Czas trwania AEs, mediana, dni (zakres)					
	świąd jamy ustnej	5 (1-192)	1,5 (1-5)	15 (0-93)	0

Zdarzenie niepożądane	P05239		GT-12	
obrzęk jamy ustnej	15 (1-116)	1 (1)		
podrażnienie gardła	4 (1-172)	2 (1-4)	21 (0-81)	0
obrzęk gardła	2 (1-13)	-	bd	bd
zapalenie jamy ustnej	2 (1-159)	1 (1)	bd	bd
świąd ucha	5 (1-185)	1 (1)	bd	bd
parestezje jamy ustnej	1 (1-6)	1 (1)	bd	bd
kaszel	bd	bd	20,5 (7-31)	14 (0-19)
obrzęk warg	bd	bd	1 (0-23)	-
Czas trwania AEs, średnia, dni				
świąd jamy ustnej	bd	bd	48,4	0
podrażnienie gardła	bd	bd	59,5	0
kaszel	bd	bd	20,2	11,0
obrzęk warg	bd	bd	31,9	-
AEs prowadzące do przerwania leczenia, n (%)				
	13 (7)	5 (3)	4	2
nieżyt żołądkowo-jelitowy	bd	bd	0	1 (<1)
alergiczny nieżyt nosa	bd	bd	0	1 (<1)
świąd jamy ustnej, duszność i choroby języka	bd	bd	1 (<1)	0
opuchnięta warga	bd	bd	1 (<1)	0
świąd jamy ustnej i ból głowy	bd	bd	1 (<1)	0
astma	bd	bd	1 (<1)	0
AEs wymagające zastosowania epinefryny, n (%)				
	2 (1)	1 (<1)		
Prawdopodobieństwo występowania na skutek leczenia, n (%)				
AEs prawdopodobnie związane z leczeniem	bd	bd	53 (42)	16 (13)
AEs być może związane z leczeniem	bd	bd	27 (21)	22 (17)
AEs raczej niezwiązane z leczeniem	bd	bd	94 (75)	95 (75)

AEs - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); bd - brak danych; srAEs - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); sAEs - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *severe adverse events*); sTRAEs - poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *severe treatment-related adverse events*); TRAEs - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*); URDI - zapalenie górnych dróg oddechowych (ang. *upper respiratory tract infection*).

\* Obliczono na podstawie podanych wartości procentowych; \*\* łagodny rumień tj. brak owrzodzenia czy infekcji; & w co najmniej 1 z grup.

Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Liczba poszczególnych zdarzeń niepożądanych w badaniu GT-12.

Zdarzenie niepożądane	GT-12	
	75 000 SQ-T SLIT (N=126)	PLA (N=127)
TRAEs w zależności od stopnia nasilenia, E	151	48
TRAEs o łagodnym nasileniu	116	35
TRAEs o umiarkowanym nasileniu	32	13
sTRAEs,	3	0
TRAEs*, E	7	10
świąd jamy ustnej	50	3
podrażnienie gardła	12	2
kaszel	6	5
obrzęk warg	9	0
<b>Nasilenie (ang. severity) AEs, E</b>		
AEs o łagodnym nasileniu	288	171
AEs o umiarkowanym nasileniu	126	103
sAEs	11	4
zapalenie wyrostka robaczkowego		1
zapalenie krtani i tchawicy		1
napad astmy	2	1
zapalenie migdałków		1
świąd jamy ustnej	1	
duszność	1	
choroby języka	1	
zapalenie ucha środkowego	2	
zapalenie nosogardła	1	
infekcja wirusowa	1	
zaostrzenie astmy	1	
grypa	1	
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane, E</b>		
srAEs	3	2
ból brzucha		1
zapalenie wyrostka robaczkowego		1
astma, zaostrzenie astmy	1	
astma	2	
AEs inne niż ciężkie	423	276
AEs*, E	426	278
<b>AEs prowadzące do przerwania leczenia, E</b>		
nieżyt żołądkowo-jelitowy		1
alergiczny nieżyt nosa		1
świąd jamy ustnej	1	



Zdarzenie niepożądane		GT-12	
	duszność	1	
	choroby języka	1	
	opuchnięta warga	1	
	świąd jamy ustnej	1	
	ból głowy	1	
	astma	1	
Prawdopodobieństwo występowania na skutek leczenia, E			
AEs prawdopodobnie związane z leczeniem		104	18
AEs być może związane z leczeniem		47	30
AEs raczej niezwiązane z leczeniem		275	230

AEs - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); srAEs - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); sAEs - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *severe adverse events*); E - liczba zdarzeń (ang. *events*); sTRAEs - poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *severe treatment-related adverse events*); TRAEs - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*).

\* Występujące u  $\geq 5\%$  chorych w co najmniej jednej z grup.

### 6.1.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w zależności od stopnia nasilenia

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie wyników badania GT-12 wykazała, że łącznie wszystkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAEs) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do placebo (53% vs 29%): OR=2,76 [95%CI: 1,64; 4,64],  $p=0,0001$ ; RD=0,24 [95%CI: 0,12; 0,36],  $p < 0,0001$ ; NNH<sub>29 tyg.</sub>=4 [95%CI: 2; 8].

Uwzględniając stopień nasilenia poszczególnych TRAEs, z porównywalną częstością w obydwu grupach występowały:

- poważne TRAEs (sTRAEs) (<1% vs 1%): OR=3,05 [95%CI: 0,12; 75,53],  $p=ns$ ; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03],  $p=ns$ ; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;
- TRAEs o umiarkowanym nasileniu (12% vs 9%): OR=1,30 [95%CI: 0,58; 2,89],  $p=ns$ ; RD=0,02 [95%CI: -0,05; 0,10],  $p=ns$ ; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na.

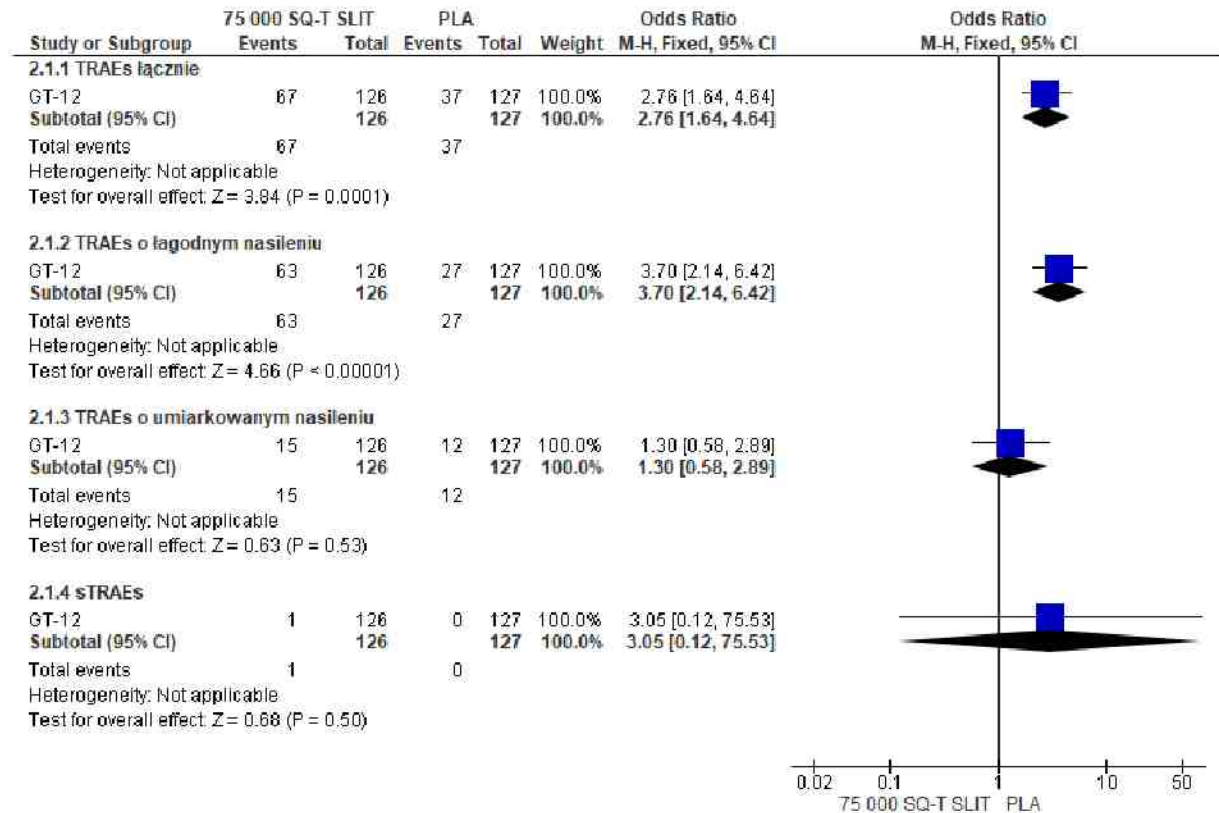
Z istotnie statystycznie większą częstością w grupie 75 000 SQ-T SLIT występowały TRAEs o łagodnym nasileniu (53% vs 29%): OR=3,70 [95%CI: 2,14; 6,42],  $p < 0,00001$ ; RD=0,29 [95%CI: 0,17; 0,40],  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>29 tyg.</sub>=3 [95%CI: 2; 5].

Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w zależności od stopnia nasilenia.

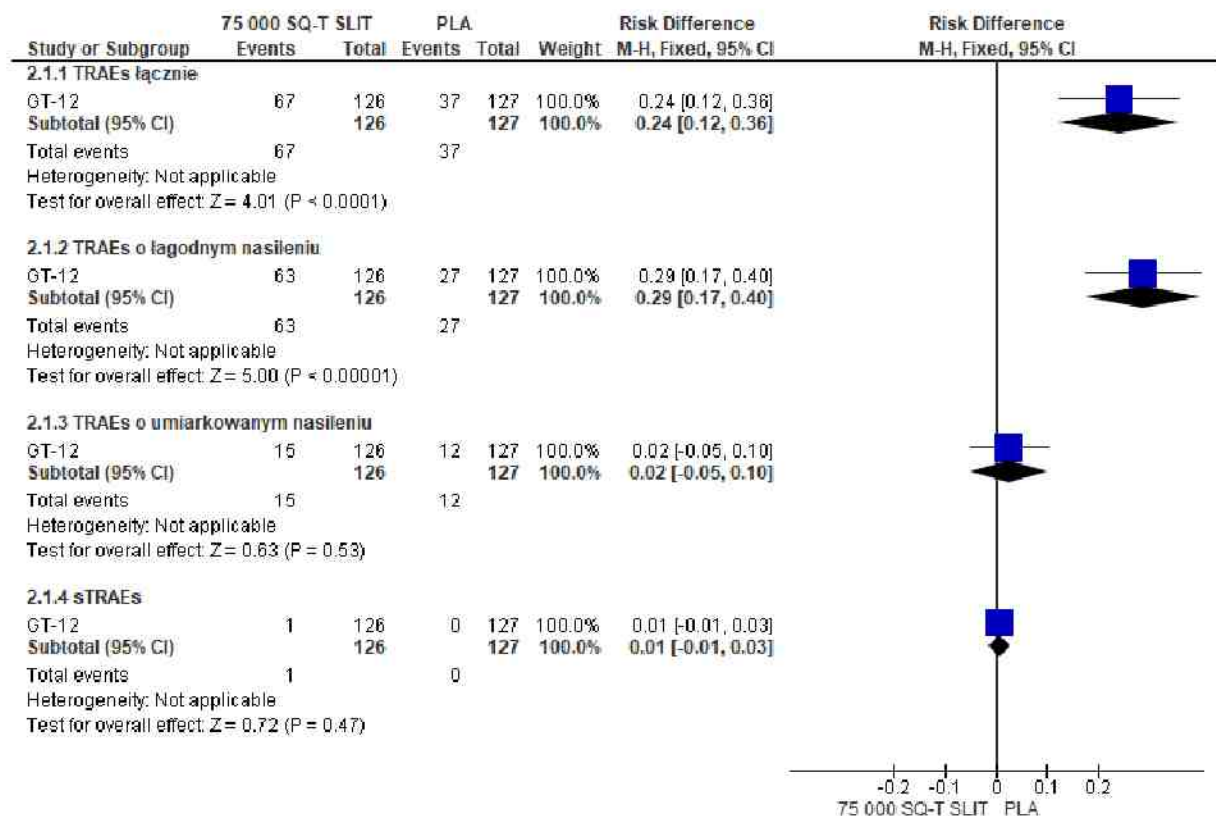
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
TRAEs łącznie	67 (53)/ 37 (29)	126/ 127	2,76 [1,64; 4,64]	0,0001	0,24 [0,12; 0,36]	<0,0001	4 [2; 8]
TRAEs o łagodnym nasileniu	63 (50)/ 27 (21)	126/ 127	3,70 [2,14; 6,42]	<0,00001	0,29 [0,17; 0,40]	<0,00001	3 [2; 5]
TRAEs o	15 (12)/	126/	1,30	ns	0,02	ns	na

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
umiarkowanym nasileniu	12 (9)	127	[0,58; 2,89]		[-0,05; 0,10]		
sTRAES	1 (<1)/ 0 (0)	126/ 127	3,05 [0,12; 75,53]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

Rys. 52. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w zależności od stopnia nasilenia (OR).



Rys. 53. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w zależności od stopnia nasilenia (RD).



## 6.1.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i występujące u co najmniej 5% chorych w jednej z grup występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu z PLA (57% vs 17%): OR=7,63 [95%CI: 5,08; 11,46],  $p < 0,00001$ ; RD=0,40 [95%CI: 0,33; 0,47],  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>26 tyg.</sub>=2 [95%CI: 2; 3], w tym poszczególne TRAEs tj.:

- świąd jamy ustnej (36% vs 3%): OR=17,96 [95%CI: 8,87; 36,36],  $p < 0,00001$ ; RD=0,33 [95%CI: 0,27; 0,39],  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>26 tyg.</sub>=3 [95%CI: 2; 3];
- podrażnienie gardła (25% vs 2%): OR=14,77 [95%CI: 6,68; 32,64],  $p < 0,00001$ ; RD=0,23 [95%CI: 0,18; 0,28],  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>26 tyg.</sub>=4 [95%CI: 3; 5];
- zapalenie jamy ustnej (15% vs 1%): OR=14,57 [95%CI: 3,40; 62,43],  $p = 0,0003$ ; RD=0,14 [95%CI: 0,08; 0,19],  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>23 tyg.</sub>=7 [95%CI: 5; 12];
- ból jamy ustnej i gardła (8% vs 2%): OR=3,59 [95%CI: 1,16; 11,13],  $p = 0,03$ ; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,10],  $p = 0,02$ ; NNH<sub>23 tyg.</sub>=17 [95%CI: 9; 99];
- świąd ucha (11% vs 1%): OR=21,68 [95%CI: 2,88; 163,44],  $p = 0,003$ ; RD=0,11 [95%CI: 0,06; 0,16],  $p < 0,0001$ ; NNH<sub>23 tyg.</sub>=9 [95%CI: 6; 16];
- obrzęk jamy ustnej (10% vs 1%): OR=19,26 [95%CI: 2,54; 145,98],  $p = 0,004$ ; RD=0,10 [95%CI: 0,05; 0,14],  $p < 0,0001$ ; NNH<sub>23 tyg.</sub>=10 [95%CI: 6; 19];



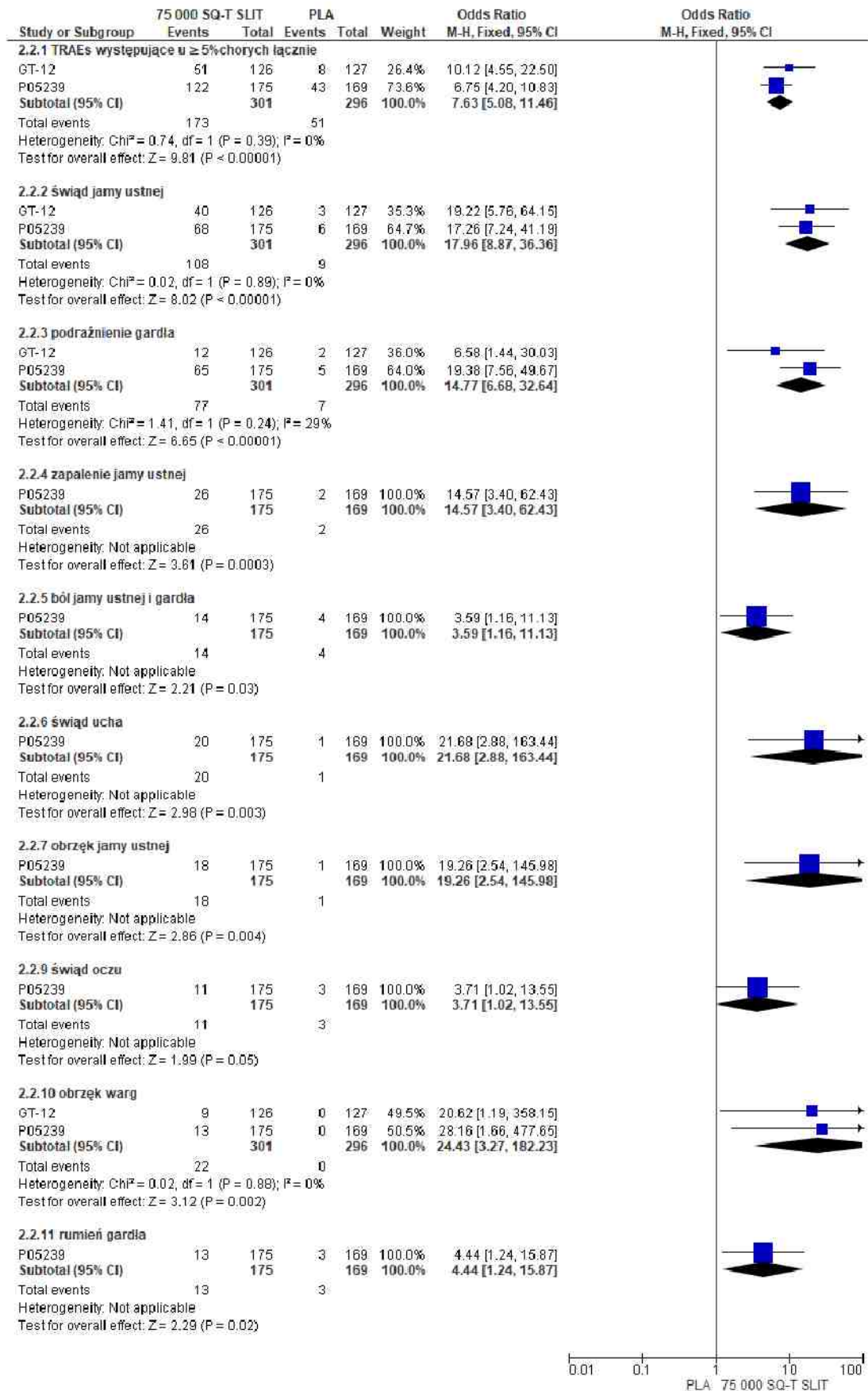
- świąd oczu (6% vs 2%): OR=3,71 [95%CI: 1,02; 13,55],  $p < 0,05$ ; RD=0,05 [95%CI: 0,004; 0,09],  $p = 0,02$ ; NNH<sub>23 tyg.</sub>=22 [95%CI: 11; 249];
- obrzęk warg (7% vs 0%): OR=24,43 [95%CI: 3,27; 182,23],  $p = 0,002$ ; RD=0,07 [95%CI: 0,04; 0,10],  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>26 tyg.</sub>=13 [95%CI: 9; 23];
- rumień gardła (7% vs 2%): OR=4,44 [95%CI: 1,24; 15,87],  $p = 0,02$ ; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,10],  $p = 0,01$ ; NNH<sub>23 tyg.</sub>=17 [95%CI: 9; 77].

Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u  $\geq 5\%$  chorych.

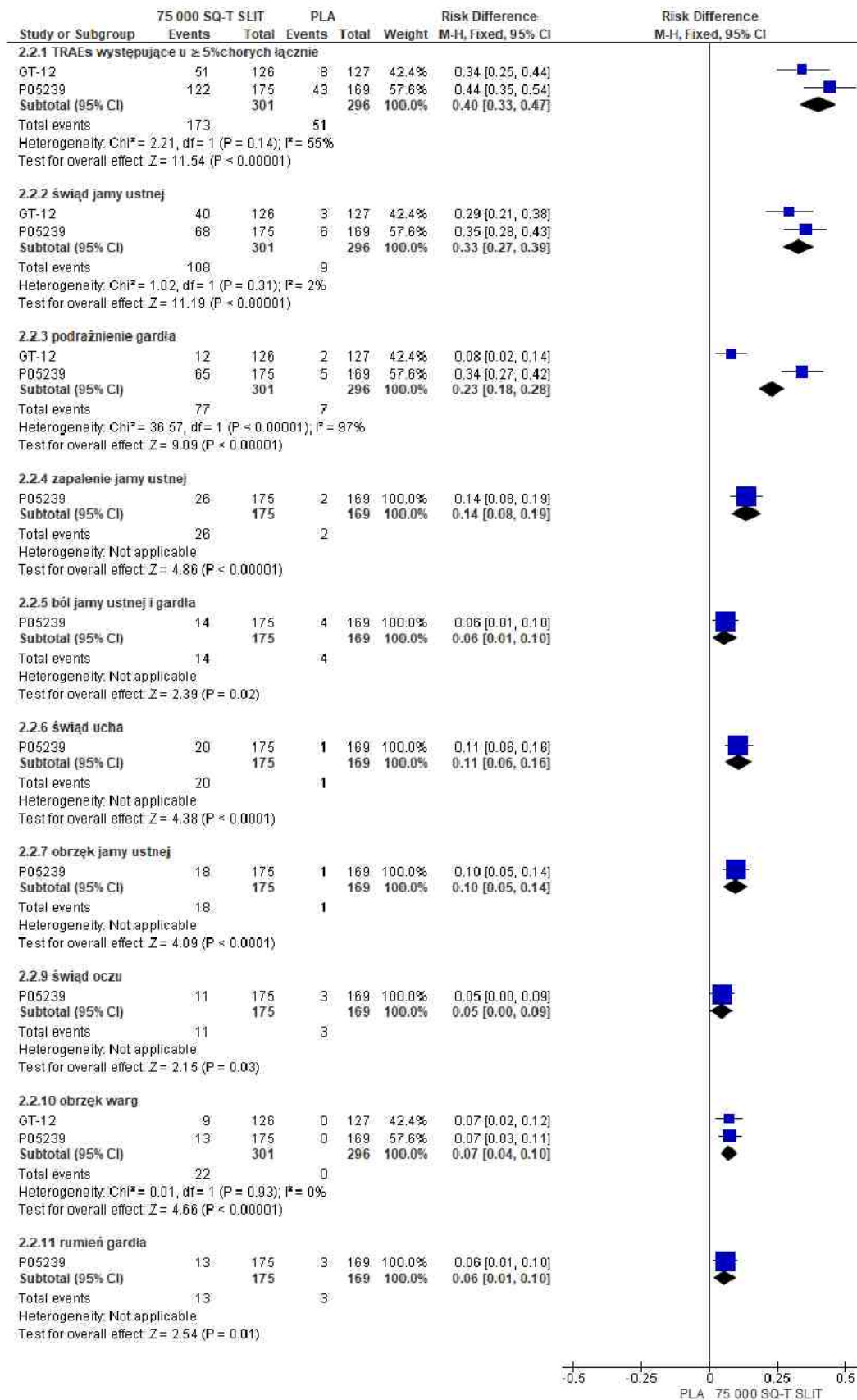
Punkt końcowy	Liczba badań	ni/nk	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
TRAEs występujące u $\geq 5\%$ chorych łącznie	2	173 (57)/ 51 (17)	301/ 296	7,63 [5,08; 11,46]	<0,00001	0,40 [0,33; 0,47]	<0,00001	2 [2; 3]
świąd jamy ustnej	2	108 (36)/ 9 (3)	301/ 296	17,96 [8,87; 36,36]	<0,00001	0,33 [0,27; 0,39]	<0,00001	3 [2; 3]
podrażnienie gardła	2	77 (26)/ 7 (2)	301/ 296	14,77 [6,68; 32,64]	<0,00001	0,23 [0,18; 0,28]	<0,00001	4 [3; 5]
zapalenie jamy ustnej	1	26 (15)/ 2 (1)	175/ 169	14,57 [3,40; 62,43]	0,0003	0,14 [0,08; 0,19]	<0,00001	7 [5; 12]
ból jamy ustnej i gardła	1	14 (8)/ 4 (2)	175/ 169	3,59 [1,16; 11,13]	0,03	0,06 [0,01; 0,10]	0,02	17 [9; 99]
świąd ucha	1	20 (11)/ 1 (<1)	175/ 169	21,68 [2,88; 163,44]	0,003	0,11 [0,06; 0,16]	<0,0001	9 [6; 16]
obrzęk jamy ustnej	1	18 (10)/ 1 (<1)	175/ 169	19,26 [2,54; 145,98]	0,004	0,10 [0,05; 0,14]	<0,0001	10 [6; 19]
świąd oczu	1	11 (6)/ 3 (2)	175/ 169	3,71 [1,02; 13,55]	<0,05	0,05 [0,004; 0,09]	0,03	22 [11; 249]
obrzęk warg	2	22 (7)/ 0	301/ 296	24,43 [3,27; 182,23]	0,002	0,07 [0,04; 0,10]	<0,00001	13 [9; 23]
rumień gardła	1	13 (7)/ 3 (2)	175/ 169	4,44 [1,24; 15,87]	0,02	0,06 [0,01; 0,10]	0,01	17 [9; 77]

**Rys. 54. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR).**





Rys. 55. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).



### 6.1.3 Zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia

Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu występowały ze zbliżoną częstością w grupach 75 000 SQ-T SLIT oraz PLA (52% vs 51%): OR=1,02 [95%CI: 0,62; 1,66], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,12; 0,13], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na.

W obydwu ocenianych ramionach z porównywalną częstością występowały także poważne zdarzenia niepożądane (ang. severe adverse events, sAEs) łącznie (6% vs 3%): OR=1,81 [95%CI: 0,52; 6,34], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,03; 0,07], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na, a także poszczególne sAEs, takie jak:

- zapalenie wyrostka robaczkowego (0% vs 1%): OR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,26], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;
- zapalenie krtani i tchawicy (0% vs 1%): OR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,26], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;
- napad astmy (1% vs 1%): OR=1,01 [95%CI: 0,06; 16,29], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;
- zapalenie migdałków (0% vs 1%): OR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,26], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;
- świąd jamy ustnej, duszność i choroby języka (1% vs 0%): OR=3,05 [95%CI: 0,12; 75,53], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;
- zapalenie ucha środkowego (2% vs 0%): OR=5,12 [95%CI: 0,24; 107,73], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,04], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;
- zapalenie nosogardła (1% vs 0%): OR=3,05 [95%CI: 0,12; 75,53], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;
- infekcja wirusowa, zaostrzenie astmy, napad astmy (1% vs 0%): OR=3,05 [95%CI: 0,12; 75,53], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;
- grypa (1% vs 0%): OR=3,05 [95%CI: 0,12; 75,53], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na.

Istotnie statystycznie częściej, w zakresie parametru bezwzględne, w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do placebo występowały zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu (79% vs 69%): OR=1,77 [95%CI: 1,00; 3,13], p=ns; RD=0,11 [95%CI: 0,001; 0,22], p<0,05; NNH<sub>29 tyg.</sub>= 9 [95%CI: 4; 780].

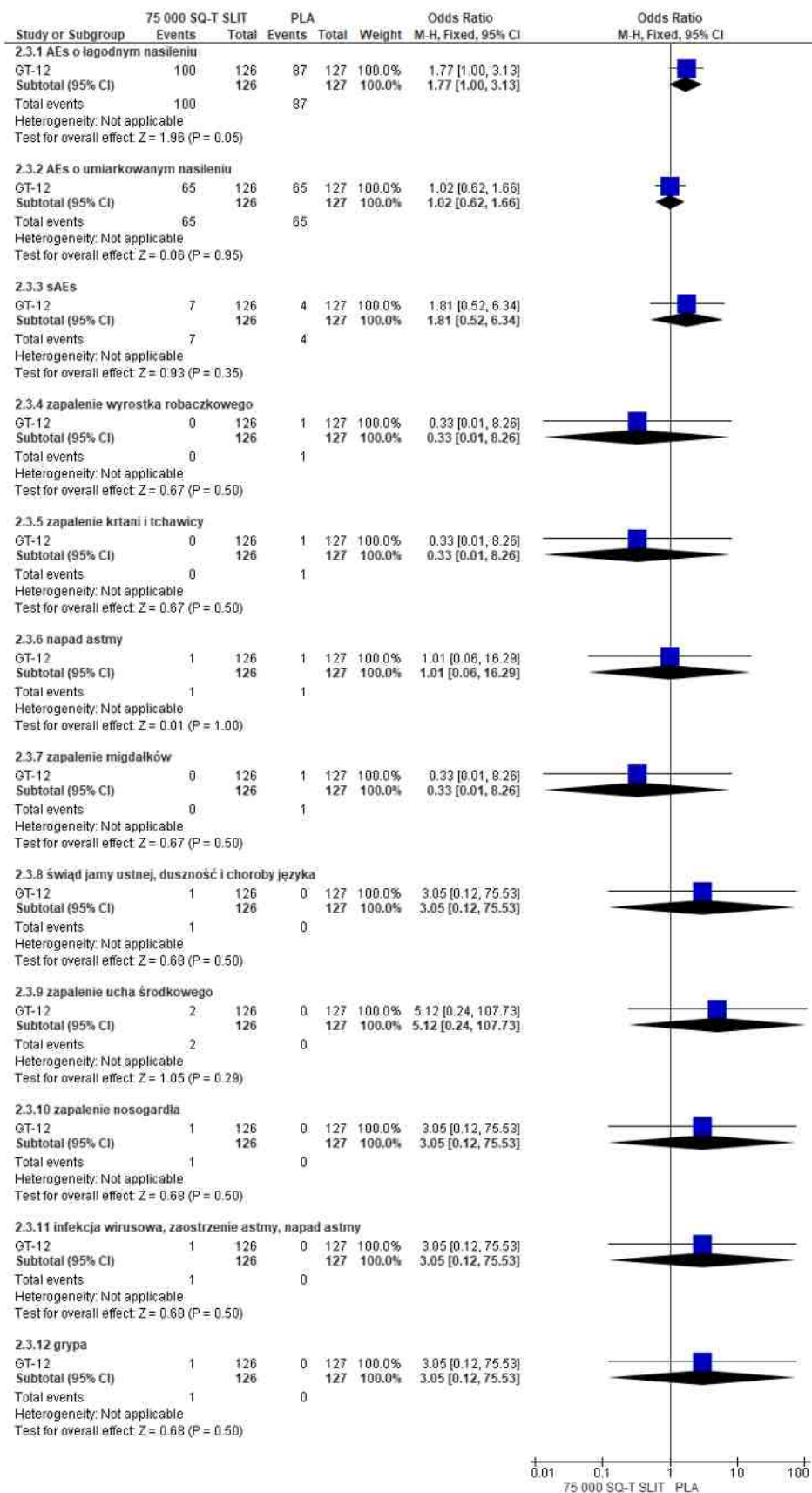
Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia.

AEs	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
AEs o łagodnym nasileniu	100 (79) / 87 (69)	126/ 127	1,77 [1,00; 3,13]	ns	0,11 [0,001; 0,22]	<0,05	9 [4; 780]
AEs o umiarkowanym nasileniu	65 (52) / 65 (51)	126/ 127	1,02 [0,62; 1,66]	ns	0,004 [-0,12; 0,13]	ns	na
sAEs	7 (6) / 4 (3)	126/ 127	1,81 [0,52; 6,34]	ns	0,02 [-0,03; 0,07]	ns	na

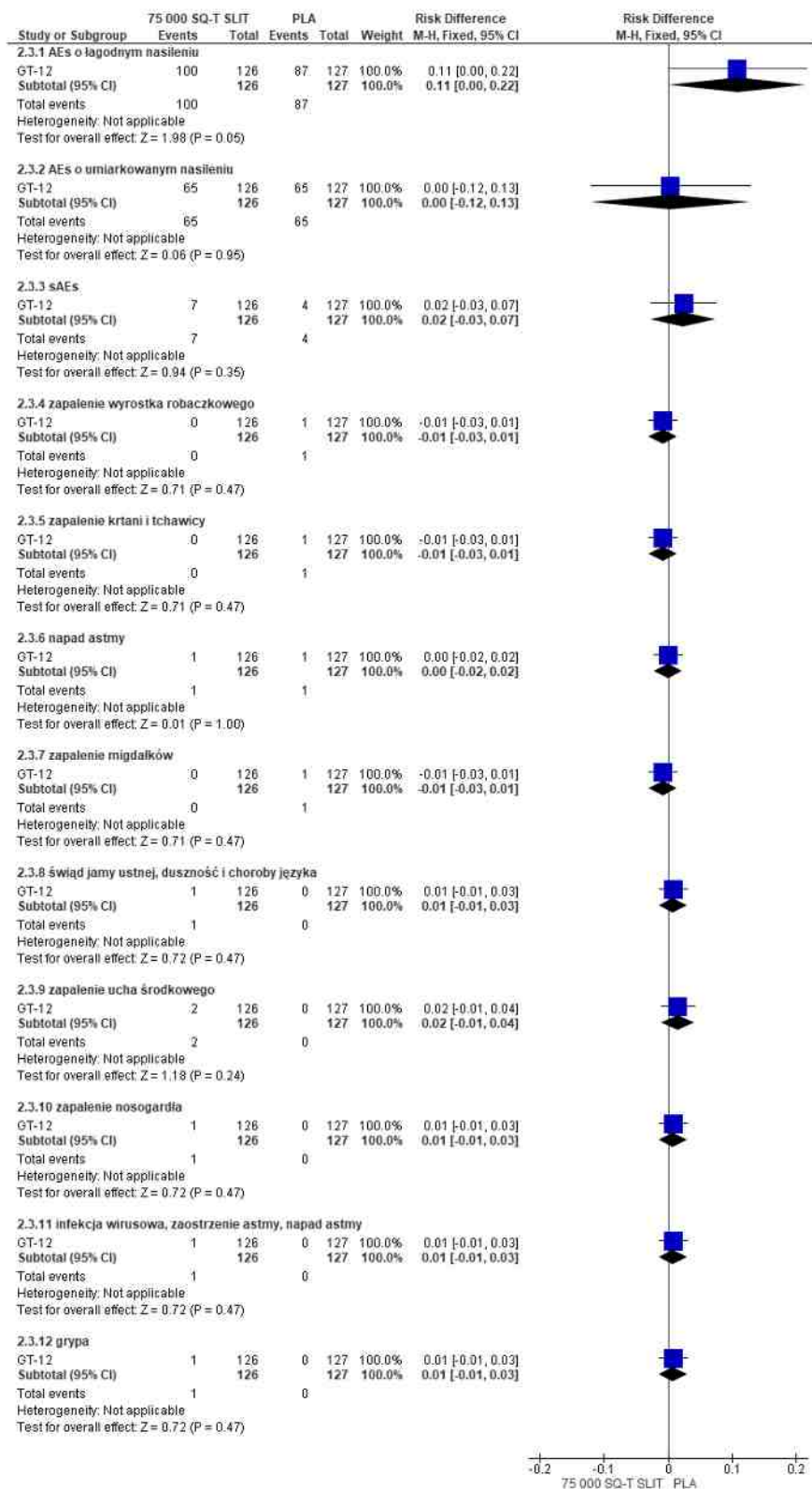


AEs	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
zapalenie wyrostka robaczkowego	0 / 1 (<1)	126/ 127	0,33 [0,01; 8,26]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
zapalenie krtani i tchawicy	0 / 1 (<1)	126/ 127	0,33 [0,01; 8,26]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
napad astmy	1 (<1) / 1 (<1)	126/ 127	1,01 [0,06; 16,29]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
zapalenie migdałków	0/ 1 (<1)	126/ 127	0,33 [0,01; 8,26]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
świąd jamy ustnej, duszność i choroby języka	1 (<1) /0	126/ 127	3,05 [0,12; 75,53]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
zapalenie ucha środkowego	2 (2) /0	126/ 127	5,12 [0,24; 107,73]	ns	0,02 [-0,01; 0,04]	ns	na
zapalenie nosogardła	1 (<1) /0	126/ 127	3,05 [0,12; 75,53]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
infekcja wirusowa, zaostrzenie astmy, napad astmy	1 (<1) /0	126/ 127	3,05 [0,12; 75,53]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
grypa	1 (<1) /0	126/ 127	3,05 [0,12; 75,53]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

Rys. 56. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia (OR).



Rys. 57. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia (RD).





## 6.1.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane

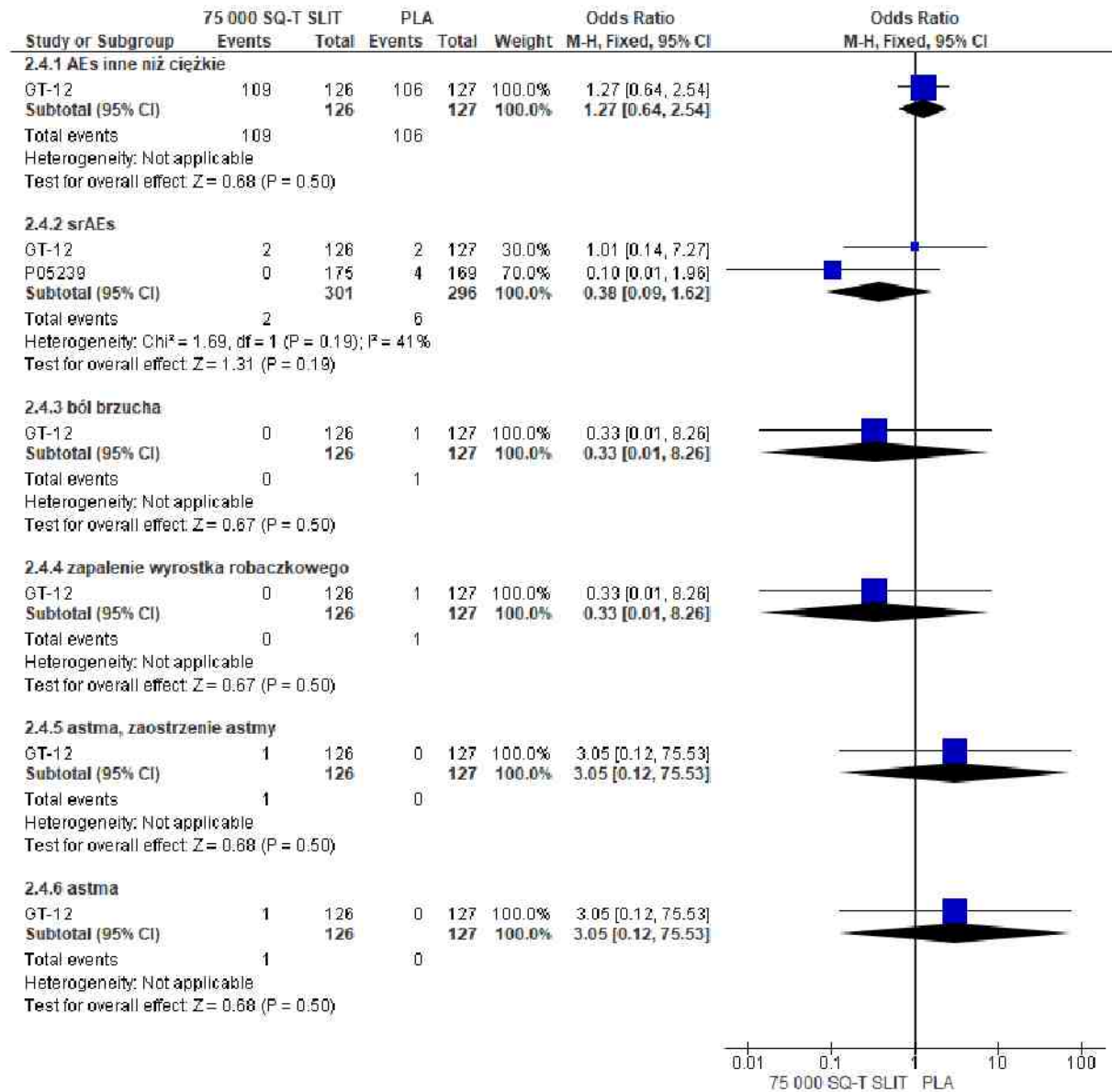
Uwzględniając w analizach ciężkość zdarzeń niepożądanych, zarówno ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, srAEs), jak i pozostałe zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w obydwu grupach:

- srAEs (<1% vs 2%): OR=0,38 [95%CI: 0,09; 1,62], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH<sub>26 tyg.</sub>=na;
  - ból brzucha (0% vs 1%): OR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,26], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;
  - zapalenie wyrostka robaczkowego (0% vs 1%): OR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,26], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH<sub>26 tyg.</sub>=na; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;
  - astma i zaostrzenie astmy (1% vs 0%): OR=3,05 [95%CI: 0,12; 75,53], p=na; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;
  - astma (1% vs 0%): OR=3,05 [95%CI: 0,12; 75,53], p=na; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;
- AEs inne niż ciężkie (87% vs 83%): OR=1,27 [95%CI: 0,64; 2,54], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,06; 0,12], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na.

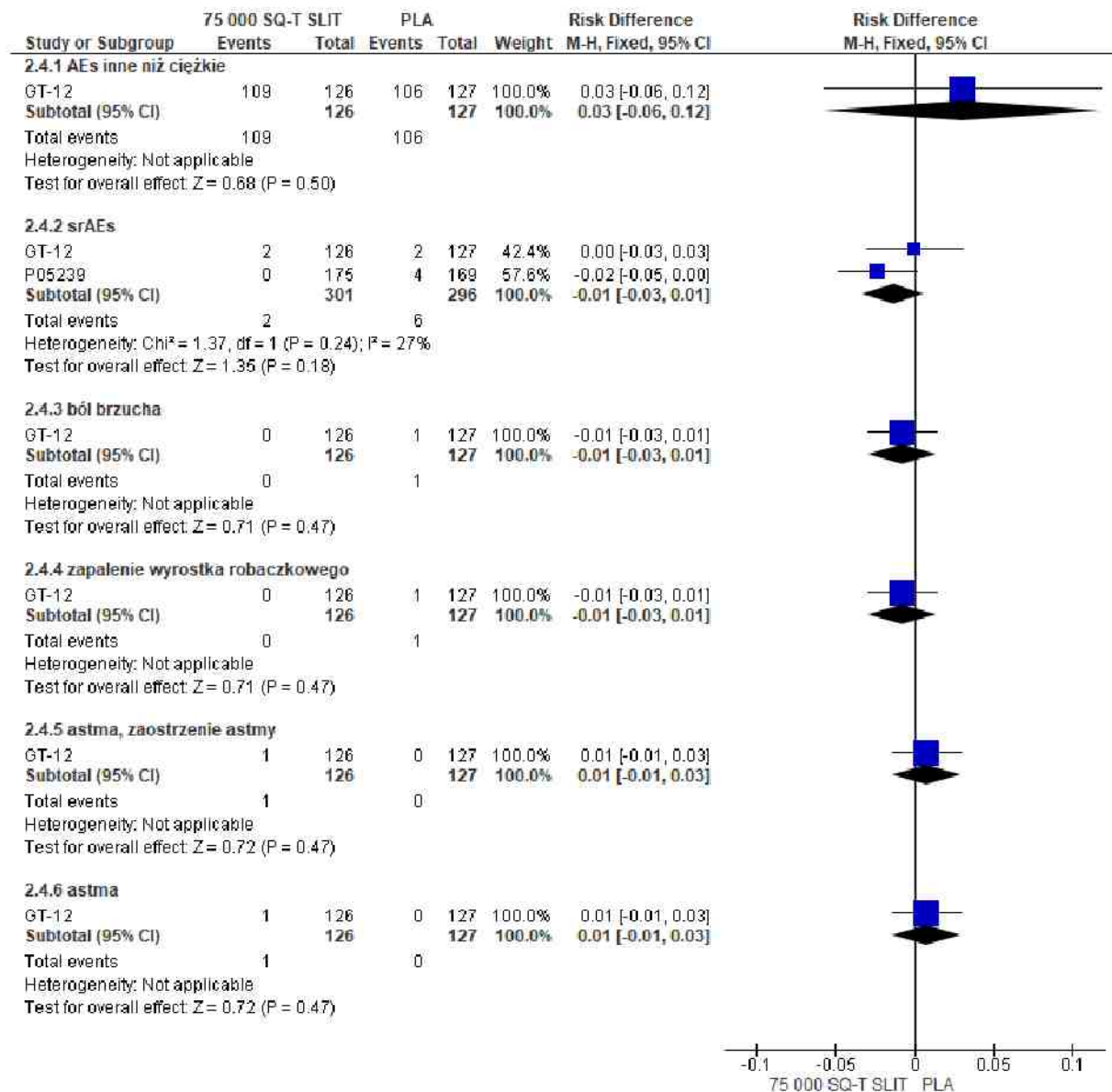
Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Liczba badań	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
srAEs	2	2 (<1)/ 6 (2)	301/ 296	0,38 [0,09; 1,62]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
ból brzucha	1	0 /1 (<1)	126/ 127	0,33 [0,01; 8,26]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
zapalenie wyrostka robaczkowego	1	0 /1 (<1)	126/ 127	0,33 [0,01; 8,26]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
astma i zaostrzenie astmy	1	1 (<1) /0	126/ 127	3,05 [0,12; 75,53]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
astma	1	1 (<1) /0	126/ 127	3,05 [0,12; 75,53]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
AEs inne niż ciężkie	1	109 (87)/ 106 (83)	126/ 127	1,27 [0,64; 2,54]	ns	0,03 [-0,06; 0,12]	ns	na

Rys. 58. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).



Rys. 59. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).



## 6.1.5 Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq 5\%$  łącznie w co najmniej jednej z grup w obydwu badaniach włączonych do analizy występowały ze zbliżoną częstością w obydwu grupach (87% vs 83%): OR=1,27 [95%CI: 0,64; 2,54], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,06; 0,12], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na. Z porównywalną częstością w obydwu grupach występowała ponadto większość poszczególnych zdarzeń niepożądanych:

- ból jamy ustnej i gardła (13% vs 11%): OR=1,19 [95%CI: 0,62; 2,28], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,05; 0,09], p=ns; NNH<sub>23 tyg.</sub>=na;
- parestezje jamy ustnej (4% vs 1%): OR=3,48 [95%CI: 0,71; 16,99], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns; NNH<sub>23 tyg.</sub>=na;
- ból głowy (11% vs 12%): OR=0,91 [95%CI: 0,47; 1,77], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,08; 0,06], p=ns; NNH<sub>23 tyg.</sub>=na;



- kaszel (9% vs 11%): OR=0,79 [95%CI: 0,39; 1,60], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p=ns; NNH<sub>23 tyg.</sub>=na;
- pokrzywka (4% vs 4%): OR=1,13 [95%CI: 0,37; 3,44], p= ns; RD=1,13 [95%CI: 0,37; 3,44], p=ns; NNH<sub>23 tyg.</sub>=na;
- zatłkany nos (6% vs 5%): OR=1,35 [95%CI: 0,53; 3,44], p= ns; RD=1,35 [95%CI: 0,53; 3,44], p=ns; NNH<sub>23 tyg.</sub>=na;
- kichanie (5% vs 1%): OR=4,53 [95%CI: 0,96; 21,27], p= ns; RD=4,53 [95%CI: 0,96; 21,27], p=ns; NNH<sub>23 tyg.</sub>=na;
- zapalenie nosogardła (15% vs 19%): OR=0,75 [95%CI: 0,42; 1,32], p= ns; RD=0,75 [95%CI: 0,42; 1,32], p=ns; NNH<sub>23 tyg.</sub>=na;
- URTI (12% vs 13%): OR=0,91 [95%CI: 0,48; 1,73], p= ns; RD=0,91 [95%CI: 0,48; 1,73], p=ns; NNH<sub>23 tyg.</sub>=na;
- wirusowe URTI (6% vs 7%): OR=0,88 [95%CI: 0,38; 2,05], p= ns; RD=0,88 [95%CI: 0,38; 2,05], p=ns; NNH<sub>23 tyg.</sub>=na;
- gorączka (5% vs 7%): OR=0,71 [95%CI: 0,29; 1,73], p= ns; RD=0,71 [95%CI: 0,29; 1,73], p=ns; NNH<sub>23 tyg.</sub>=na.

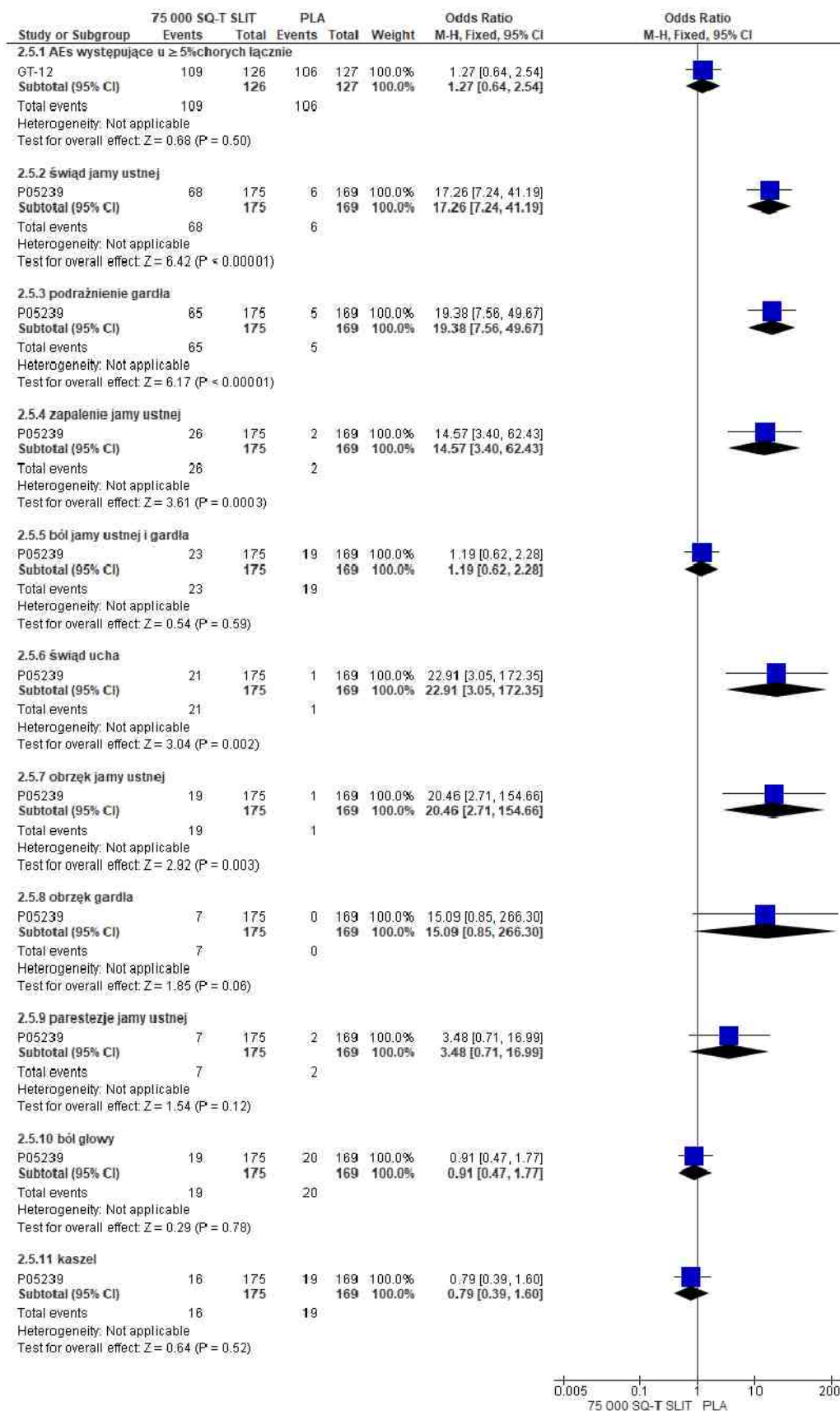
Istotnie statystycznie częściej w grupie 75 000 SQ-T SLIT występowały z kolei następujące poszczególne zdarzenia niepożądane:

- świąd jamy ustnej (39% vs 4%): OR=17,26 [95%CI: 7,24; 41,19], p<0,00001; RD=0,35 [95%CI: 0,28; 0,43], p<0,00001; NNH<sub>23 tyg.</sub>=2 [95%CI: 2;3];
- podrażnienie gardła (37% vs 3%): OR=19,38 [95%CI: 7,56; 49,67], p<0,00001; RD=0,34 [95%CI: 0,27; 0,42], p<0,00001; NNH<sub>23 tyg.</sub>=2 [95%CI: 2;3];
- zapalenie jamy ustnej (15% vs 1%): OR=14,57 [95%CI: 3,40; 62,43], p=0,0003; RD=0,14 [95%CI: 0,08; 0,19], p<0,00001; NNH<sub>23 tyg.</sub>=7 [95%CI: 5; 12];
- świąd ucha (12% vs 1%): OR=22,91 [95%CI: 3,05; 172,35], p=0,002; RD=0,11 [95%CI: 0,06; 0,16], p<0,00001; NNH<sub>23 tyg.</sub>=8 [95%CI: 6; 15];
- obrzęk jamy ustnej (11% vs 1%): OR=20,46 [95%CI: 2,71; 154,66], p=0,003; RD=0,10 [95%CI: 0,06; 0,15], p<0,0001; NNH<sub>23 tyg.</sub>=9 [95%CI: 6; 18];
- obrzęk gardła (4% vs 0%): OR=15,09 [95%CI: 0,85; 266,30], p=ns; RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,07], p=0,01; NNH<sub>23 tyg.</sub>=25 [95%CI: 14; 110];
- świąd oczu (9% vs 2%): OR=3,87 [95%CI: 1,26; 11,90], p=0,02; RD=3,87 [95%CI: 1,26; 11,90], p=0,02; NNH<sub>23 tyg.</sub>=16 [95%CI: 9; 68];
- obrzęk warg (7% vs 0%): OR=28,16 [95%CI: 1,66; 477,65], p=0,02; RD=28,16 [95%CI: 1,66; 477,65], p=0,02; NNH<sub>23 tyg.</sub>=13 [95%CI: 8; 29];
- rumień gardła (7% vs 2%): OR=4,44 [95%CI: 1,24; 15,87], p=0,02; RD=4,44 [95%CI: 1,24; 15,87], p=0,02; NNH<sub>23 tyg.</sub>=17 [95%CI: 9; 77];

Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące u ≥5% chorych.

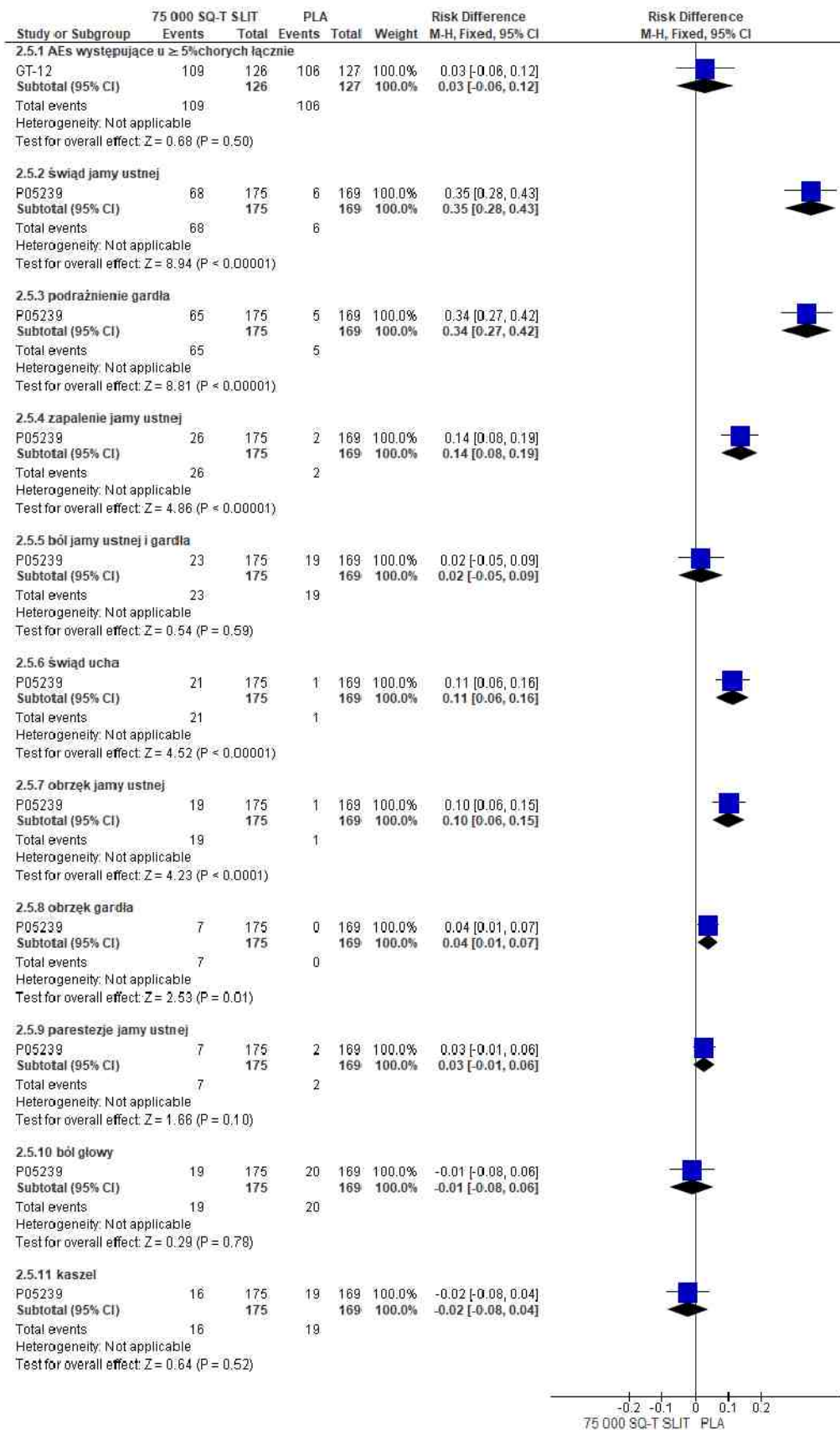
Punkt końcowy	ni/nk	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	P	NNH [95% CI]
AEs występujące u ≥5%chorych łącznie	109 (87)/ 106 (83)	126/ 127	1,27 [0,64; 2,54]	ns	0,03 [-0,06; 0,12]	ns	na
świąd jamy ustnej	68 (39)/ 6 (4)	175/ 169	17,26 [7,24; 41,19]	<0,00001	0,35 [0,28; 0,43]	<0,00001	2 [2;3]
podrażnienie gardła	65 (37)/ 5 (3)	175/ 169	19,38 [7,56; 49,67]	<0,00001	0,34 [0,27; 0,42]	<0,00001	2 [2; 3]
zapalenie jamy ustnej	26* (15)/ 2* (1)	175/ 169	14,57 [3,40; 62,43]	0,0003	0,14 [0,08; 0,19]	<0,00001	7 [5; 12]
ból jamy ustnej i gardła	23 (13)/ 19 (11)	175/ 169	1,19 [0,62; 2,28]	ns	0,02 [-0,05; 0,09]	ns	na
świąd ucha	21 (12)/ 1 (<1)	175/ 169	22,91 [3,05; 172,35]	0,002	0,11 [0,06; 0,16]	<0,00001	8 [6; 15]
obrzęk jamy ustnej	19 (11)/ 1 (<1)	175/ 169	20,46 [2,71; 154,66]	0,003	0,10 [0,06; 0,15]	<0,0001	9 [6; 18]
obrzęk gardła	7 (4)/ 0	175/ 169	15,09 [0,85; 266,30]	ns	0,04 [0,01; 0,07]	0,01	25 [14; 110]
parestezje jamy ustnej	7 (4)/ 2 (1)	175/ 169	3,48 [0,71; 16,99]	ns	0,03 [-0,01; 0,06]	ns	na
ból głowy	19 (11)/ 20 (12)	175/ 169	0,91 [0,47; 1,77]	ns	-0,01 [-0,08; 0,06]	ns	na
kaszel	16 (9)/ 19 (11)	175/ 169	0,79 [0,39; 1,60]	ns	-0,02 [-0,08; 0,04]	ns	na
świąd oczu	15 (9)/ 4 (2)	175/ 169	3,87 [1,26; 11,90]	0,02	3,87 [1,26; 11,90]	0,02	16 [9; 68]
obrzęk warg	13 (7)/ 0	175/ 169	28,16 [1,66; 477,65]	0,02	28,16 [1,66; 477,65]	0,02	13 [8; 29]
rumień gardła	13 (7)/ 3 (2)	175/ 169	4,44 [1,24; 15,87]	0,02	4,44 [1,24; 15,87]	0,02	17 [9; 77]
pochrzywka	7 (4)/ 6 (4)	175/ 169	1,13 [0,37; 3,44]	ns	1,13 [0,37; 3,44]	ns	na
zatkany nos	11 (6)/ 8 (5)	175/ 169	1,35 [0,53; 3,44]	ns	1,35 [0,53; 3,44]	ns	na
kichanie	9 (5)/ 2 (1)	175/ 169	4,53 [0,96; 21,27]	ns	4,53 [0,96; 21,27]	ns	na
zapalenie nosogardła	26 (15)/ 32 (19)	175/ 169	0,75 [0,42; 1,32]	ns	0,75 [0,42; 1,32]	ns	na
URTI	21 (12)/ 22 (13)	175/ 169	0,91 [0,48; 1,73]	ns	0,91 [0,48; 1,73]	ns	na
wirusowe URTI	11 (6)/ 12 (7)	175/ 169	0,88 [0,38; 2,05]	ns	0,88 [0,38; 2,05]	ns	na
gorączka	9 (5)/ 12 (7)	175/ 169	0,71 [0,29; 1,73]	ns	0,71 [0,29; 1,73]	ns	na

Rys. 60. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące u ≥5% chorych (OR) cz.1.

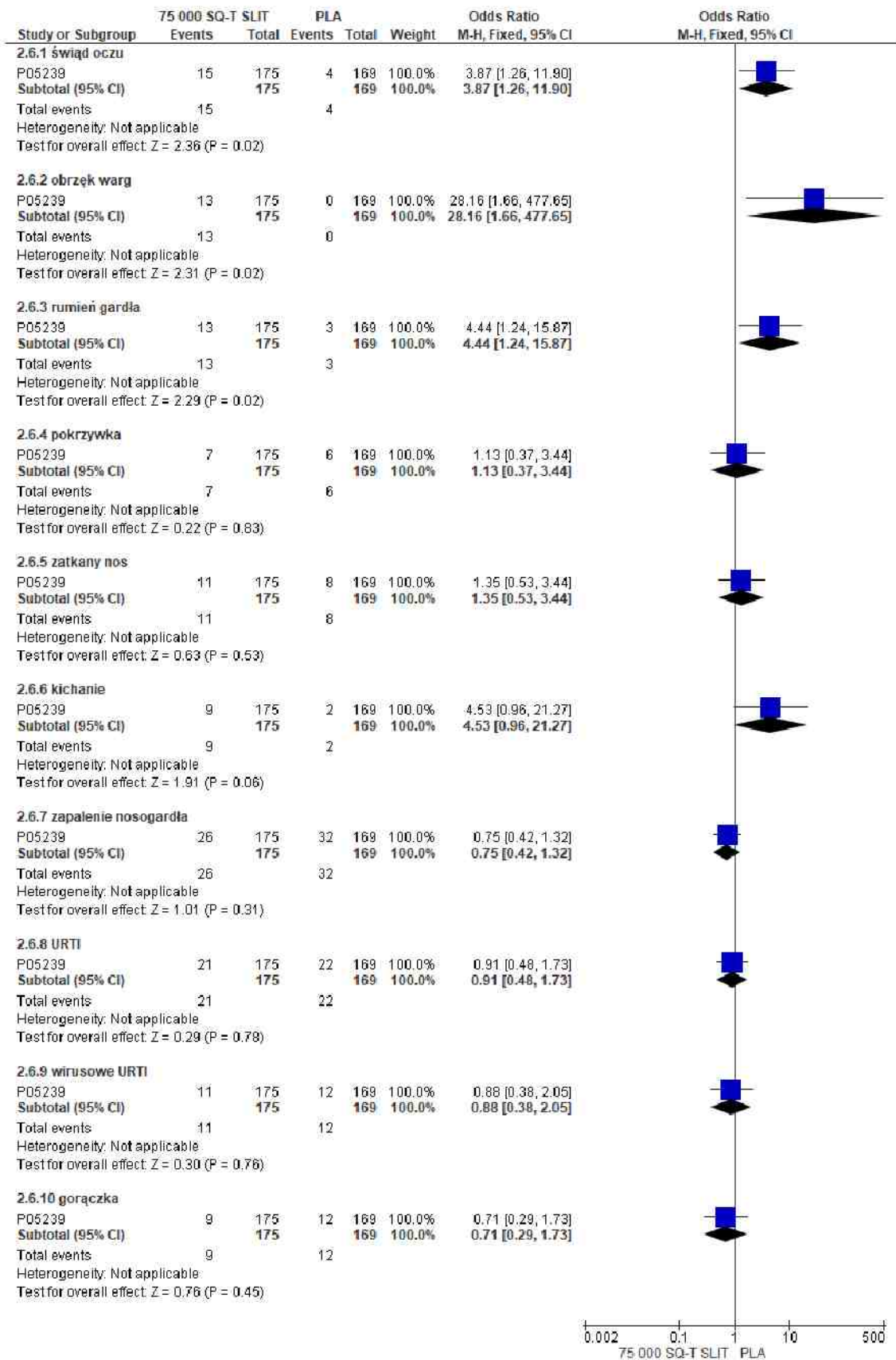




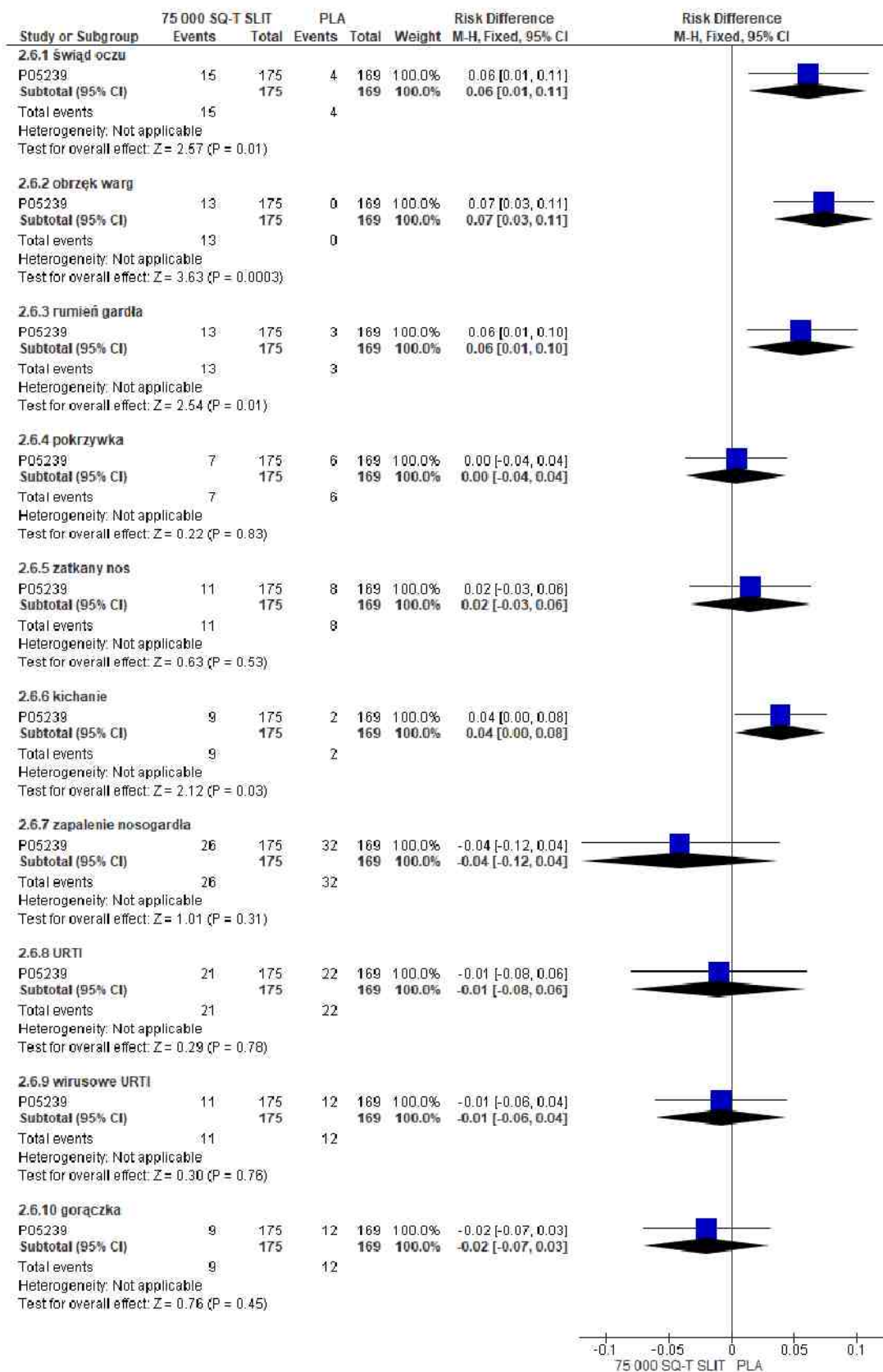
Rys. 61. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  chorych (RD) cz.1.



Rys. 62. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  chorych (OR) cz.2.



Rys. 63. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  chorych (RD) cz.2.





## 6.1.6 Czas do wystąpienia zdarzeń niepożądanych

W badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa oceniano czas do wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z otrzymanymi wynikami mediana (zakres; średnia raportowana w badaniu GT-12) czasu do wystąpienia poszczególnych zdarzeń dla porównania 75 000 SQ-T SLIT vs PLA wynosiła:

- świąd jamy ustnej: 1 dzień (1-75; 12,6) vs 1 dzień (1-33; 11,7);
- obrzęk jamy ustnej: 8 dni (1-163) vs 2 dni (2);
- podrażnienie gardła: 1-2 dni (1-38; 18,5) vs 1 dzień (1-13; 1,0);
- obrzęk gardła: 1 dzień (1-26) vs na;
- zapalenie jamy ustnej: 1 dzień (1-154) vs 53 dni (1-105);
- świąd ucha: 1 dzień (1-3) vs 1 dzień (1);
- parestezje jamy ustnej: (1-3) vs 4,5 dnia (2-7);
- kaszel: 9 dni (1-21; 24,7) vs 59 dni (46-160; 91,3);
- obrzęk warg: 3 dni (1-45; 19,3) vs na.

Tab. 58. Mediana (zakres) i średnia czasu wystąpienia predefiniowanych punktów końcowych w badaniach P05239 i GT-12.

Punkt końcowy	Badanie P05239 - mediana czasu wystąpienia, dni (zakres)		Badanie GT-12 - mediana czasu wystąpienia, dni (zakres)		Badanie GT-12 - średnia czasu wystąpienia, dni	
	75 000 SQ-T SLIT	PLA	75 000 SQ-T SLIT	PLA	75 000 SQ-T SLIT	PLA
świąd jamy ustnej	1 (1-75)	1 (1-2)	1 (1-2,5)	1 (1-33)	12,6	11,7
obrzęk jamy ustnej	8 (1-163)	2 (2)				
podrażnienie gardła	1 (1-38)	1 (1-13)	2 (1-19)	1 (1-1)	18,5	1,0
obrzęk gardła	1 (1-26)	-				
zapalenie jamy ustnej	1 (1-154)	53 (1-105)				
świąd ucha	1 (1-3)	1 (1)				
parestezje jamy ustnej	1 (1-3)	4,5 (2-7)				
kaszel			9 (1-21)	59 (46-169)	24,7	91,3
obrzęk warg			3 (1-42)	-	19,3	-

## 6.1.7 Czas trwania zdarzeń niepożądanych

W badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa oceniano również czas trwania wybranych zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z otrzymanymi wynikami mediana (zakres; średnia raportowana w badaniu GT-12) czasu trwania poszczególnych zdarzeń dla porównania 75 000 SQ-T SLIT vs PLA wynosiła:

- świąd jamy ustnej: 5-15 dni (0-192; 48,4) vs 0-1,5 (0-5 dni; 0);
- obrzęk jamy ustnej: 15 dni (1-116) vs 1 dzień (1);

- podrażnienie gardła: 4-21 dni (0-172; 59,5) vs 0-2 dni (1-4; 0);
- obrzęk gardła: 2 dni (1-13) vs na;
- zapalenie jamy ustnej: 2 dni (1-159) vs 1 dzień (1);
- świąd ucha: 5 dni (1-185) vs 1 dzień (1);
- parestezje jamy ustnej: 1 dzień (1-6) vs 1 dzień (1);
- kaszel: 20,5 dnia (7-31; 20,2) vs 14 dni (0-19; 11,0);
- obrzęk warg: 1 dzień (0-23; 31,9) vs na.

Tab. 59. Mediana (zakres) i średnia czasu trwania predefiniowanych punktów końcowych w badaniach P05239 i GT-12.

Punkt końcowy	Badanie P05239 - mediana czasu wystąpienia, dni (zakres)		Badanie GT-12 - mediana czasu wystąpienia, dni (zakres)		Badanie GT-12 - średnia czasu wystąpienia, dni	
	75 000 SQ-T SLIT	PLA	75 000 SQ-T SLIT	PLA	75 000 SQ-T SLIT	PLA
świąd jamy ustnej	5 (1-192)	1,5 (1-5)	15 (0-93)	0	48,4	0
obrzęk jamy ustnej	15 (1-116)	1 (1)				
podrażnienie gardła	4 (1-172)	2 (1-4)	21 (0-81)	0	59,5	0
obrzęk gardła	2 (1-13)	-				
zapalenie jamy ustnej	2 (1-159)	1 (1)				
świąd ucha	5 (1-185)	1 (1)				
parestezje jamy ustnej	1 (1-6)	1 (1)				
kaszel			20,5 (7-31)	14 (0-19)	20,2	11,0
obrzęk warg			1 (0-23)	-	31,9	-

## 6.1.8 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa, łączenie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie 75 000 SQT-SLIT w porównaniu do placebo (6% vs 2%): OR=2,46 [95%CI: 1,00; 6,04], p=0,049; RD=0,03 [95%CI: 0,001; 0,06], p=0,04; NNH<sub>26 tyg.</sub>=30 [95%CI: 15; 722].

Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały ze zbliżoną częstością w obydwu grupach:

- nieżyt żołądkowo-jelitowy (0 vs 1%): OR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,26], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;
- alergiczny nieżyt nosa (0 vs 1%): OR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,26], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;
- świąd jamy ustnej, duszność i choroby języka (1% vs 0): OR=3,05 [95%CI: 0,12; 75,53], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;

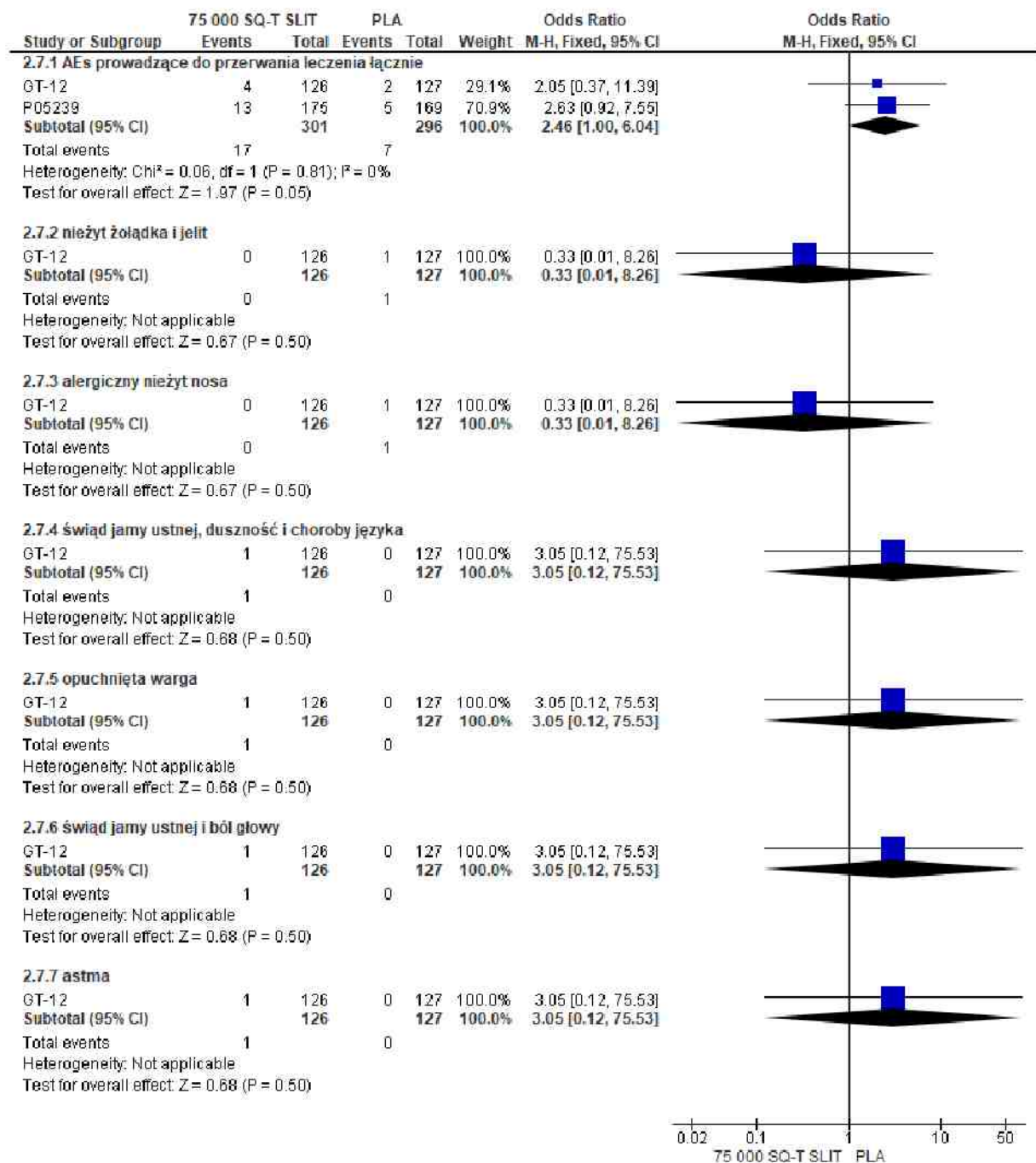
- opuchnięta warga (1% vs 0): OR=3,05 [95%CI: 0,12; 75,53], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;
- świąd jamy ustnej i ból głowy (1% vs 0): OR=3,05 [95%CI: 0,12; 75,53], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;
- astma (1% vs 0): OR=3,05 [95%CI: 0,12; 75,53], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na.

Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

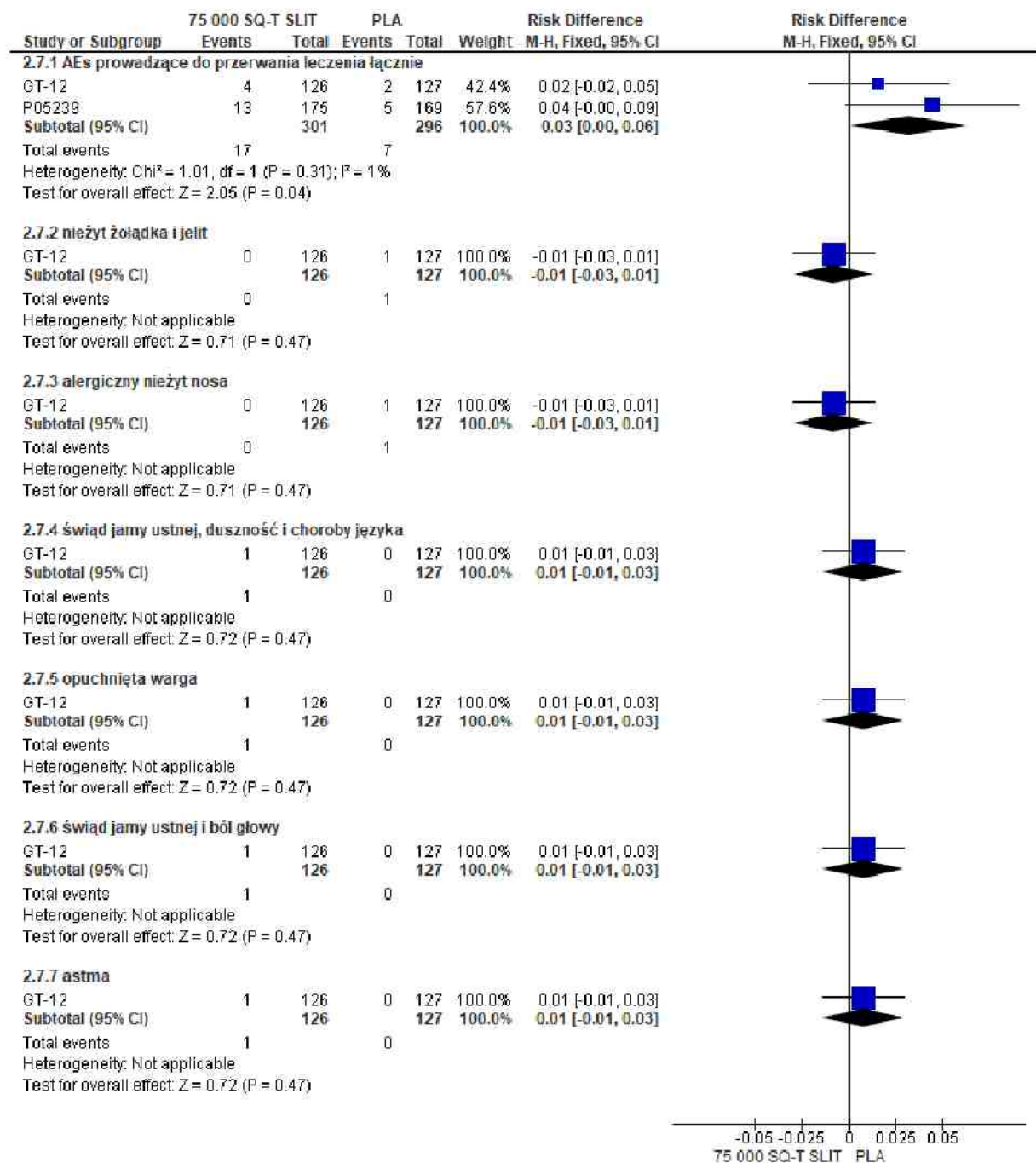
Punkt końcowy	Liczba badań	ni (%) /nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
AEs prowadzące do przerwania leczenia łącznie	2	17 (6)/ 7 (2)	301/ 296	2,46 [1,00; 6,04]	0,049	0,03 [0,001; 0,06]	0,04	30 [15; 722]
nieżyt żołądkowo-jelitowy	1	0/ 1(<1)	126/ 127	0,33 [0,01; 8,26]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
alergiczny nieżyt nosa	1	0/ 1(<1)	126/ 127	0,33 [0,01; 8,26]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
świąd jamy ustnej, duszność i choroby języka	1	1 (<1)/ 0	126/ 127	3,05 [0,12; 75,53]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
opuchnięta warga	1	1 (<1)/ 0	126/ 127	3,05 [0,12; 75,53]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
świąd jamy ustnej i ból głowy	1	1 (<1)/ 0	126/ 127	3,05 [0,12; 75,53]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
astma	1	1 (<1)/ 0	126/ 127	3,05 [0,12; 75,53]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na



Rys. 64. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).



Rys. 65. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).



### 6.1.9 Zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny

Analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona w oparciu o wyniki badań P05239 wskazuje na porównywalne występowanie zdarzeń niepożądanych wymagających zastosowania epinefryny w grupach 75 000 SQ-T SLIT i PLA (1% vs 1%): OR=1,94 [0,17; 21,62], p=ns; RD=0,01 [-0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>23 tyg.</sub>=na.

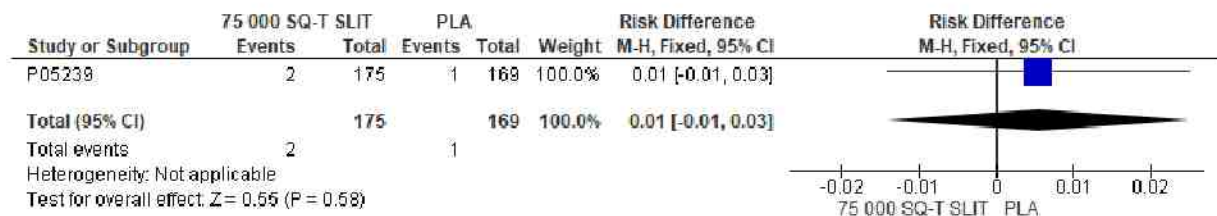
Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny.

AEs wymagające zastosowania epinefryny	ni (%) /nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
P05239	2 (1)/ 1 (<1)	175/ 169	1,94 [0,17; 21,62]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

Rys. 66. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny (OR).



Rys. 67. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny (RD).



## 6.1.10 Prawdopodobieństwo występowania AEs na skutek leczenia

Wyniki badania GT-12 wskazują, że w grupie 75 000 SQ-T SLIT odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem w porównaniu z grupą placebo (42% vs 13%): OR=5,04 [95%CI: 2,68; 9,48],  $p < 0,00001$ ; RD=0,29 [95%CI: 0,19; 0,40],  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>29 tyg.</sub>=3 [95%CI: 2; 5].

U porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych:

- być może związanych z leczeniem (21% vs 17%): OR=1,30 [0,70; 2,44],  $p = ns$ ; RD=0,29 [0,19; 0,40],  $p = ns$ ; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;
- raczej niezwiązanych z leczeniem (75% vs 75%): OR=0,99 [0,56; 1,74],  $p = ns$ ; RD=-0,002 [-0,11; 0,11],  $p = ns$ ; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na.

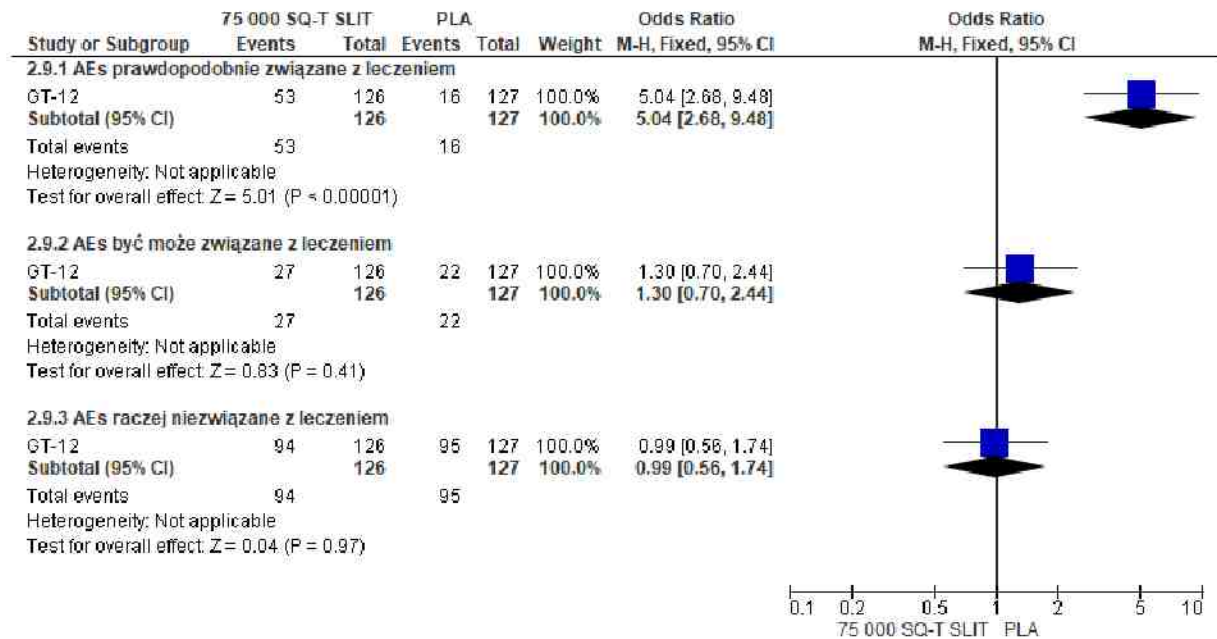
Tab. 62. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Prawdopodobieństwo występowania AEs na skutek leczenia.

Punkt końcowy	ni (%) /nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
AEs prawdopodobnie związane z leczeniem	53 (42)/ 16 (13)	126/ 127	5,04 [2,68; 9,48]	<0,00001	0,29 [0,19; 0,40]	<0,00001	3 [2; 5]

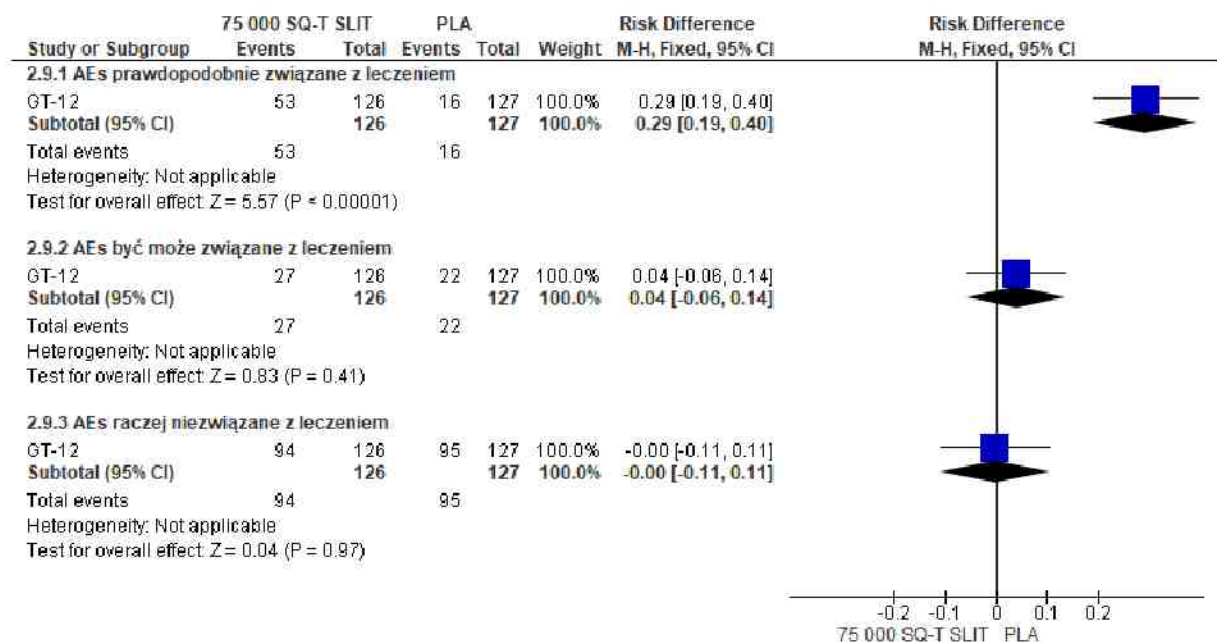


Punkt końcowy	ni (%) /nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
AEs być może związane z leczeniem	27 (21)/ 22 (17)	126/ 127	1,30 [0,70; 2,44]	ns	0,04 [-0,06; 0,14]	ns	na
AEs raczej niezwiązane z leczeniem	94 (75)/ 95 (75)	126/ 127	0,99 [0,56; 1,74]	ns	-0,002 [-0,11; 0,11]	ns	na

Rys. 68. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Prawdopodobieństwo występowania AEs na skutek leczenia (OR).



Rys. 69. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Prawdopodobieństwo występowania AEs na skutek leczenia (RD).



## 6.2 Badanie długookresowe

W długookresowej analizie bezpieczeństwa dla porównania 75 000 SQ-T SLIT vs PLA oceniano następujące punkty końcowe:

- prawdopodobieństwo występowania zdarzeń niepożądanych na skutek leczenia;
- zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia (AEs: o łagodnym nasileniu, o umiarkowanym nasileniu i o poważnym nasileniu (sAEs));
- zdarzenia niepożądane w zależności od najgorszego nasilenia jakie wystąpiło u danego pacjenta;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, srAEs) i zdarzenia niepożądane inne niż srAEs;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane (łącznie i poszczególne<sup>11</sup>);
- wynik podjętych działań na skutek wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
- stan zdrowia chorych po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych (m.in. odsetek chorych, którzy: wyzdrowieli, zdrowieją i niewyzdrowieli).

Wszystkie wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa raportowano w populacji FAS (ang. *full analysis set*), obejmujących wszystkich pacjentów podanych randomizacji. Czas trwania leczenia w badaniu GAP wynosił 3 lata, a czas obserwacji po leczeniu lata (łącznie czas trwania badania wynosił 5 lat).

Tab. 63. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badanie GAP.

Zdarzenie niepożądane	75 000 SQ-T SLIT (N=398)		PLA (N=414)	
	n (%)	E (%)	n (%)	E (%)
Prawdopodobieństwo występowania na skutek leczenia				
AEs prawdopodobnie związane z leczeniem (TRAEs)‡	244 (61)	612 (15)	95 (23)	160 (4)
AEs raczej niezwiązane z leczeniem	354 (89)	4313 (85)	378 (91)	3612 (96)
AEs w zależności od stopnia nasilenia				
AEs o łagodnym nasileniu	367 (92)	3090 (77)	369 (89)	2834 (75)
AEs o umiarkowanym nasileniu	248 (62)	834 (21)	262 (63)	837 (22)
sAEs	59 (15)	101 (3)	50 (12)	101 (3)
AEs w zależności od najgorszego nasilenia jakie wystąpiło u danego pacjenta ^				
łagodne	122 (31)	na	114 (28)	na
umiarkowane	199 (50)	na	221 (53)	na
poważne	59 (15)	na	50 (12)	na
srAEs^	43 (11)	62 (2)	30 (7)	36 (<1)

<sup>11</sup> W ramach niniejszego raportu uwzględniono poszczególne zdarzenia niepożądane, które występowały z częstością co najmniej 5% w grupie 75 000 SQ-T SLIT.

Zdarzenie niepożądane	75 000 SQ-T SLIT (N=398)		PLA (N=414)	
AEs inne niż srAEs	380 (95)	3963 (98)	385 (93)	3736 (>99)
AEs prowadzące do przerwania leczenia				
tak	39 (10)	71 (2)	13 (3)	18 (<1)
nie	369 (93)	3954 (98)	383 (93)	3754 (>99)
AEs łącznie, n (%)	380 (95)	4025 (100)	385 (93)	3772 (100)
Zapalenie nosogardła	247* (62)	bd	265* (64)	bd
Alergiczne zapalenie spojówek	167* (42)	bd	244* (59)	bd
świąd jamy ustnej	143* (36)	bd	8* (2)	bd
nieżyt żołądkowo-jelitowy	80* (20)	bd	83* (20)	bd
kaszel	76* (19)	bd	91* (22)	bd
Infekcja wirusowa	68* (17)	bd	62* (15)	bd
podrażnienie gardła	60* (15)	bd	8* (2)	bd
grypa	56* (14)	bd	58* (14)	bd
Ból głowy	52* (13)	bd	41* (10)	bd
zapalenie gardła	52* (13)	bd	54* (13)	bd
zapalenie migdałków	44* (11)	bd	50* (12)	bd
astma	36* (9)	bd	54* (13)	bd
zapalenie oskrzeli	28* (7)	bd	33* (8)	bd
gorączka	32* (8)	bd	37* (9)	bd
duszność	32* (8)	bd	46* (11)	bd
nieżyt nosa	32* (8)	bd	33* (8)	bd
ból jamy ustnej i gardła	28* (7)	bd	21* (5)	bd
pokrzywka	28* (7)	bd	25* (6)	bd
wymioty	28* (7)	bd	21* (5)	bd
zapalenie spojówek	28* (7)	bd	25* (6)	bd
zapalenie ucha środkowego	28* (7)	bd	17* (4)	bd
alergia sezonowa	24* (6)	bd	21* (5)	bd
URTI	24* (6)	bd	21* (5)	bd
infekcja ucha	24* (6)	bd	17* (4)	bd
ból w górnej części brzucha	20* (5)	bd	17* (4)	bd
świąd języka	20* (5)	bd	4* (1)	bd
uczulenie na zwierzęta	20* (5)	bd	12* (3)	bd
infekcja dróg oddechowych	20* (5)	bd	21* (5)	bd
świąd ucha	20* (5)	bd	0* (0)	bd
świąd oka	20* (5)	bd	12* (3)	bd
ból brzucha	20* (5)	bd	17* (4)	bd
świszczący oddech	20* (5)	bd	37* (9)	bd
alergiczny nieżyt nosa	20* (5)	bd	25* (6)	bd
Wynik podjętych działań na skutek wystąpienia AEs				
nie podjęto żadnych działań	362 (91)	3470 (86)	376 (91)	3354 (89)
AEs czasowo przerwane	155 (39)	423 (11)	148 (36)	333 (9)



Zdarzenie niepożądane	75 000 SQ-T SLIT (N=398)		PLA (N=414)	
na^^	27 (7)	62 (2)	24 (6)	68 (2)
Stan zdrowia chorych po wystąpieniu AEs				
zdrowieje	16 (4)	18 (<1)	12 (3)	19 (<1)
wyzdrowiał	379 (95)	3916 (97)	385 (93)	3657 (97)
nie wyzdrowiał	68 (17)	86 (2)	73 (18)	88 (2)
nieznany	4 (1)	5 (1)	6 (1)	8 (<1)

AEs - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); bd - brak danych; E - liczba zdarzeń; n- liczba pacjentów, którzy doświadczyli danego zdarzenia niepożądanego; N - łączna liczba pacjentów przyporządkowanych do danej grupy; na - nie dotyczy (ang. *not applicable*); srAEs - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); sAEs - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *severe adverse events*); TRAEs - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*); URTI - zapalenie górnych dróg oddechowych (ang. *upper respiratory tract infection*).

\* Każdy uczestnik badania został policzony tylko raz na podstawie AEs o najgorszym nasileniu, jakie wystąpiło w trakcie badania; ^ w przebiegu badania nie odnotowano występowania zgonów, nie zaobserwowano również występowania ogólnoustrojowych, ciężkich zdarzeń niepożądanych; 7 spośród występujących srAEs zaklasyfikowano jako prawdopodobnie związanych z leczeniem, z czego 6 w grupie SQ-T SLIT i 1 w grupie PLA; ^^ nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych występujących po zakończeniu leczenia (tj. w trakcie okresu obserwacji); † najczęściej występującymi TRAEs były: świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła, świąd języka i świąd ucha; średni czas rozpoczęcia leczenia w przypadku 2 najczęściej występujących TRAEs tj. świądu jamy ustnej oraz podrażnienia gardła wynosił 1 dzień, średni czas trwania wymienionych zdarzeń wynosił odpowiednio 14,5 dnia i 5 dni w grupie 75 000 SQ-T SLIT; większość TRAEs charakteryzowała się łagodnym (74%) lub umiarkowanym (23%) nasileniem.

## 6.2.1 Prawdopodobieństwo występowania na skutek leczenia

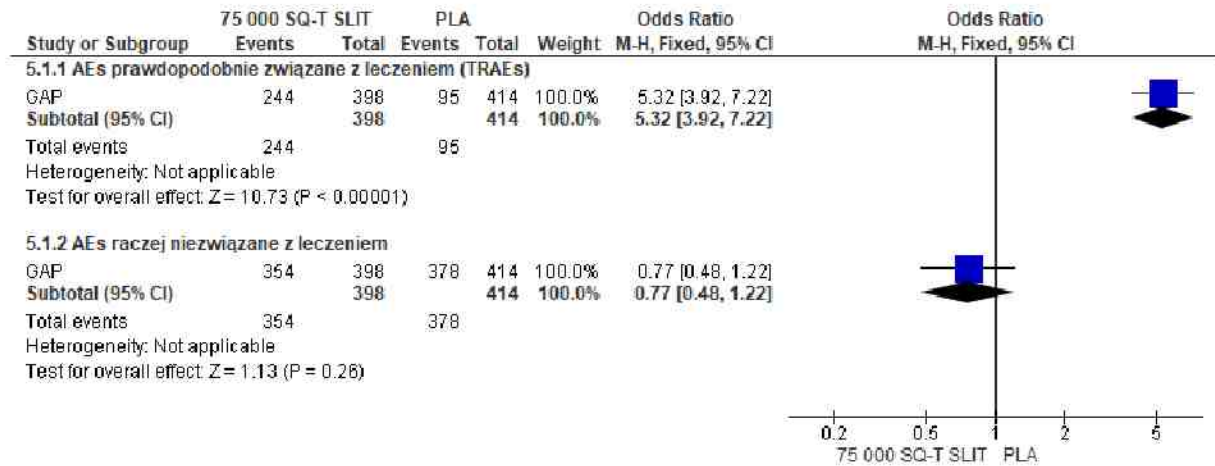
Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa w badaniu GAP zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu z grupą placebo (61% vs 23%): OR=5,32 [95%CI: 3,92; 7,22],  $p < 0,00001$ ; RD=0,38 [95%CI: 0,32; 0,45],  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>5 lat</sub>=2 [95%CI: 2; 3], podczas gdy występowanie zdarzeń niepożądanych raczej niezwiązanych z leczeniem odnotowano u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach (89% vs 91%): OR=0,77 [95%CI: 0,48; 1,22],  $p = ns$ ; RD=-0,02 [95%CI: -0,06; 0,02],  $p = ns$ ; NNH<sub>5 lat</sub>=na.

Tab. 64. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Prawdopodobieństwo występowania na skutek leczenia.

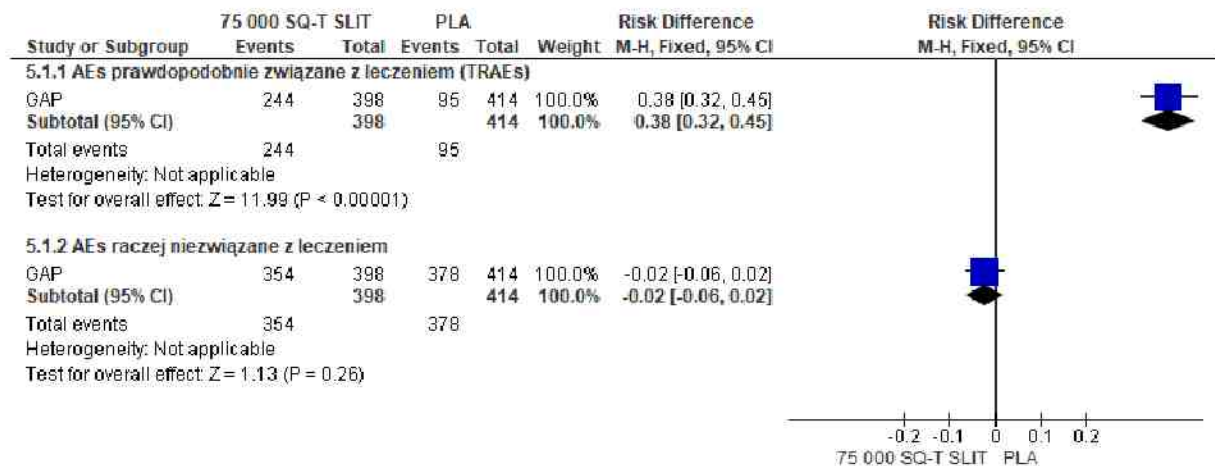
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
AEs prawdopodobnie związane z leczeniem (TRAEs)†	244 (61)/ 95 (23)	398/ 414	5,32 [3,92; 7,22]	<0,00001	0,38 [0,32; 0,45]	<0,00001	2 [2; 3]
AEs raczej niezwiązane z leczeniem	354 (89)/ 378 (91)	398/ 414	0,77 [0,48; 1,22]	ns	-0,02 [-0,06; 0,02]	ns	na

‡ Najczęściej występującymi TRAEs były: świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła, świąd języka i świąd ucha; średni czas rozpoczęcia leczenia w przypadku 2 najczęściej występujących TRAEs tj. świądu jamy ustnej oraz podrażnienia gardła wynosił 1 dzień, średni czas trwania wymienionych zdarzeń wynosił odpowiednio 14,5 dnia i 5 dni w grupie 75 000 SQ-T SLIT; większość TRAEs charakteryzowała się łagodnym (74%) lub umiarkowanym (23%) nasileniem.

Rys. 70. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Prawdopodobieństwo występowania na skutek leczenia (OR).



Rys. 71. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Prawdopodobieństwo występowania na skutek leczenia (RD).



## 6.2.2 Zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia

W ramach analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w badaniu GAP oceniano stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z przedstawionymi wynikami, zdarzenia niepożądane o poszczególnych stopniach nasilenia występowały ze zbliżoną częstością w grupie 75 000 SQ-T SLIT oraz PLA:

- zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu (92% vs 89%): OR=1,44 [95%CI: 0,89; 2,33], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,07], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;
- zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu (62% vs 63%): OR=0,96 [95%CI: 0,72; 1,28], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,08; 0,06], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;

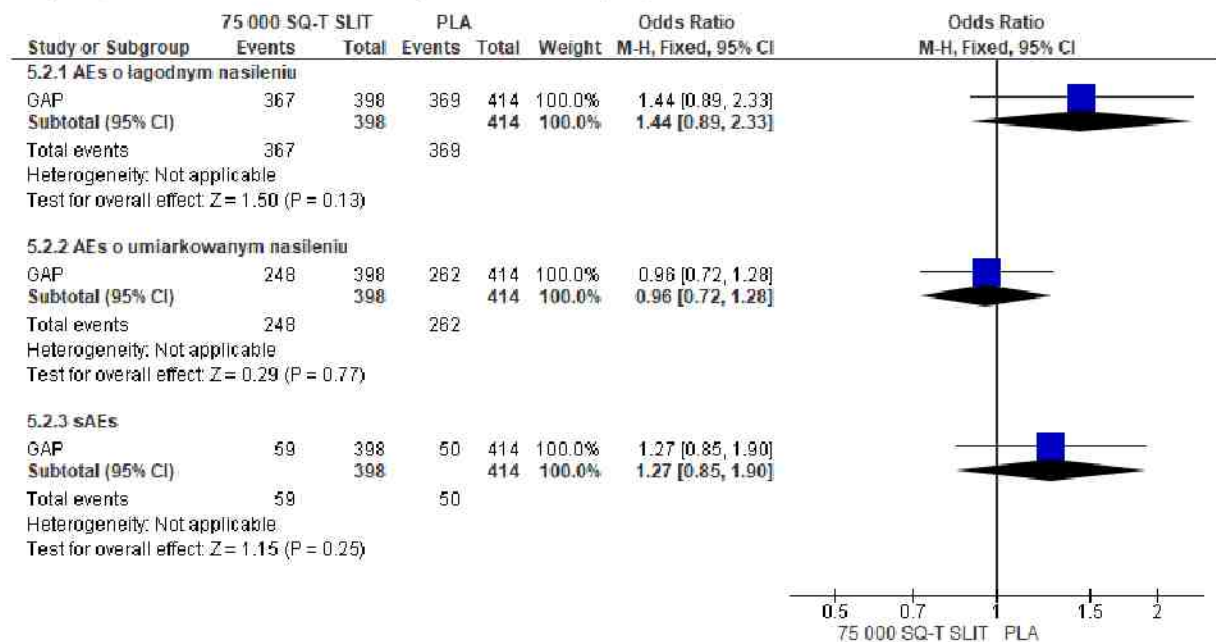


- poważne zdarzenia niepożądane (15% vs 12%): OR=,27 [95%CI: 0,85; 1,90], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,02; 0,07], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na.

Tab. 65. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia.

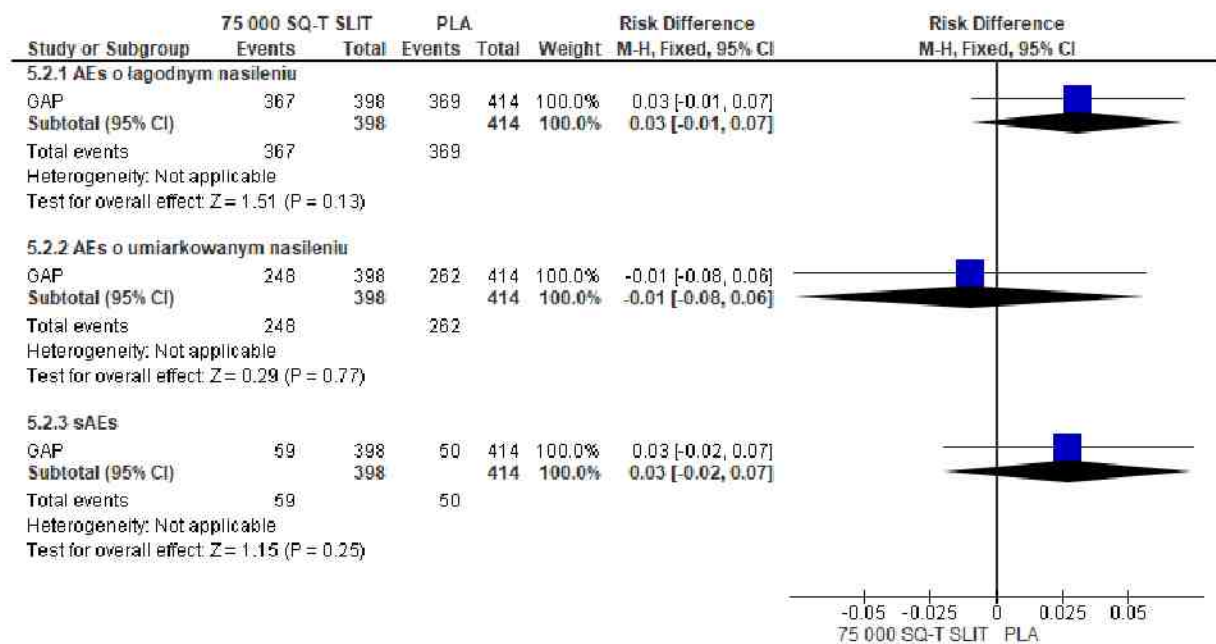
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
AEs o łagodnym nasileniu	367 (92)/ 369 (89)	398/ 414	1,44 [0,89; 2,33]	ns	0,03 [-0,01; 0,07]	ns	na
AEs o umiarkowanym nasileniu	248 (62)/ 262 (63)	398/ 414	0,96 [0,72; 1,28]	ns	-0,01 [-0,08; 0,06]	ns	na
sAEs	59 (15)/ 50 (12)	398/ 414	1,27 [0,85; 1,90]	ns	0,03 [-0,02; 0,07]	ns	na

Rys. 72. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia (OR).





Rys. 73. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia (RD).



### 6.2.3 Zdarzenia niepożądane w zależności od najgorszego nasilenia jakie wystąpiło u danego pacjenta

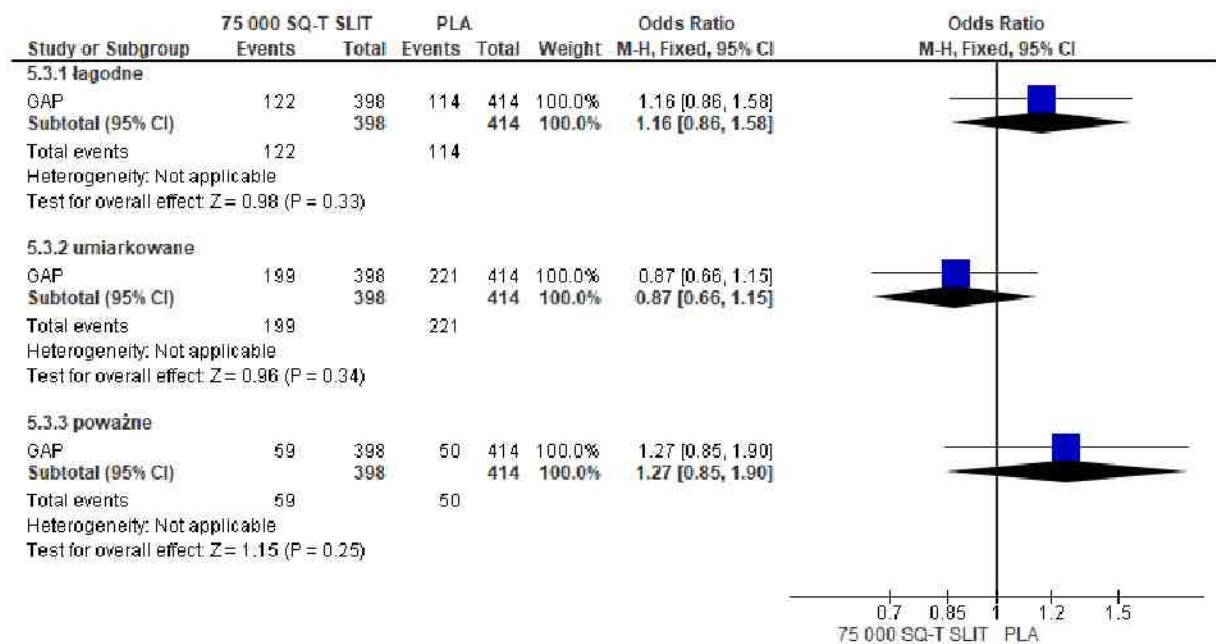
Analiza bezpieczeństwa, zgodnie z którą każdego uczestnika badania przyporządkowano do odpowiedniej grupy według zdarzenia niepożądanego o najgorszym nasileniu, jakie wystąpiło u danego chorego wykazała porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych we wszystkich wyodrębnionych grupach tj.:

- najgorsze, łagodne nasilenie zdarzeń niepożądanych (31% vs 28%): OR=1,16 [95%CI: 0,86; 1,58], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,09], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;
- najgorsze, umiarkowane nasilenie zdarzeń niepożądanych (50% vs 53%): OR=0,87 [95%CI: 0,66; 1,15], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,03], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;
- najgorsze, poważne nasilenie zdarzeń niepożądanych (15% vs 12%): OR=1,27 [95%CI: 0,85; 1,90], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,02; 0,07], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na.

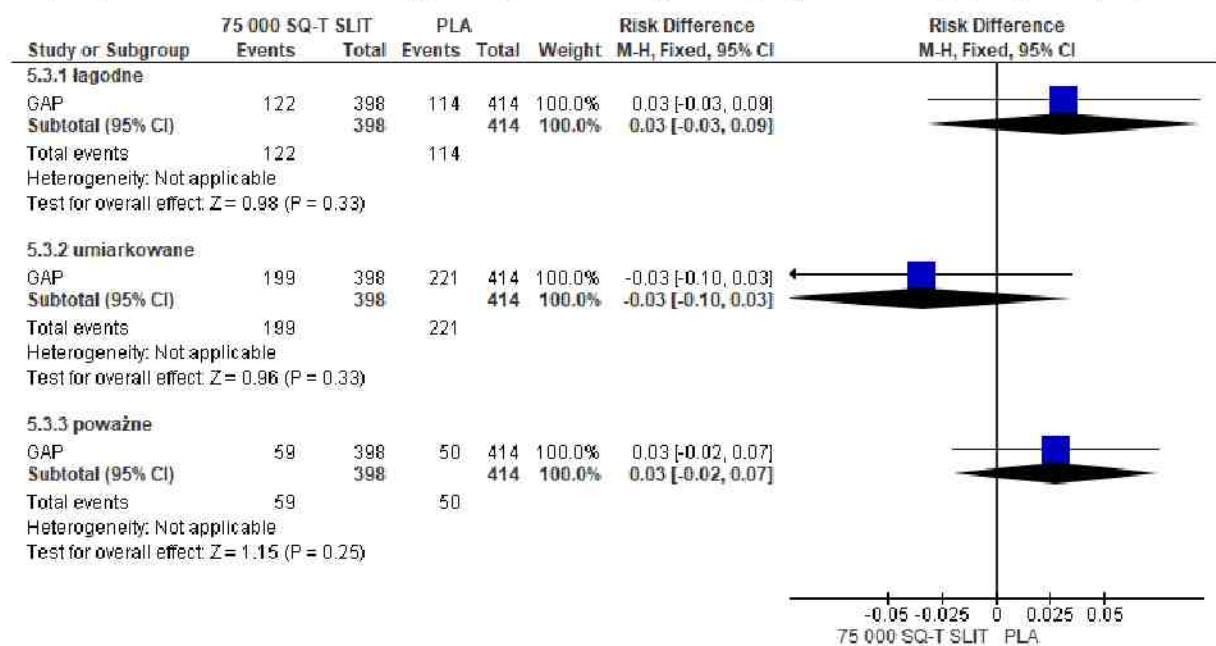
Tab. 66. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane w zależności od najgorszego nasilenia jakie wystąpiło u danego pacjenta.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
łagodne	122 (31)/ 114 (28)	398/ 414	1,16 [0,86; 1,58]	ns	0,03 [-0,03; 0,09]	ns	na
umiarkowane	199 (50)/ 221 (53)	398/ 414	0,87 [0,66; 1,15]	ns	-0,03 [-0,10; 0,03]	ns	na
poważne	59 (15)/ 50 (12)	398/ 414	1,27 [0,85; 1,90]	ns	0,03 [-0,02; 0,07]	ns	na

Rys. 74. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane w zależności od najgorszego nasilenia jakie wystąpiło u danego pacjenta (OR).



Rys. 75. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane w zależności od najgorszego nasilenia jakie wystąpiło u danego pacjenta (RD).



## 6.2.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona na podstawie 5-letniego badania GAP wykazała, że po uwzględnieniu ciężkości zdarzeń niepożądanych zarówno ciężkie (srAEs) jak i zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie występowały z porównywalną częstością w grupach interwencji i komparatora:

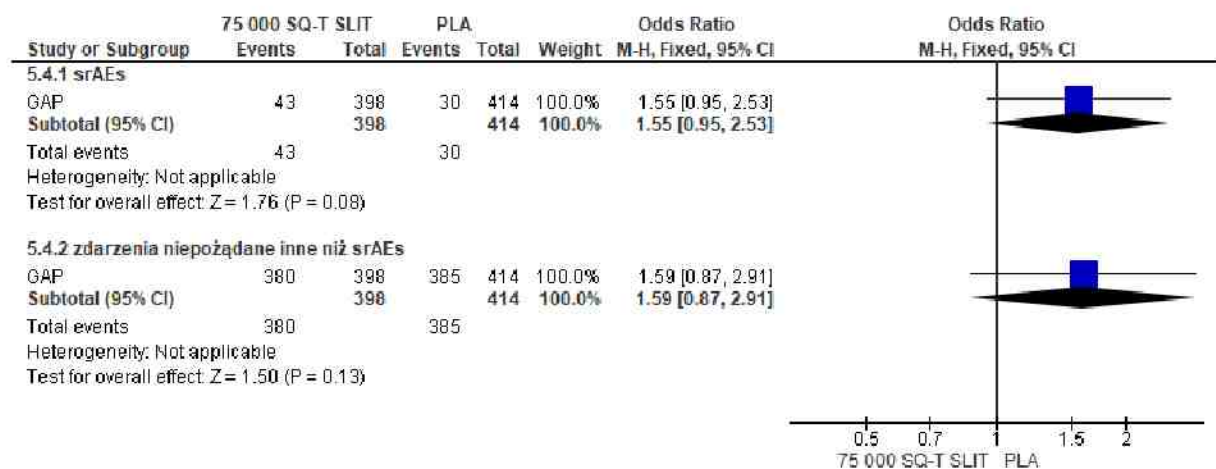
- srAEs (11% vs 7%): OR=1,55 [95%CI: 0,95; 2,53], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,004; 0,07], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;

- zdarzenia niepożądane inne niż srAEs (95% vs 93%): OR=1,59 [95%CI: 0,87; 2,91], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na.

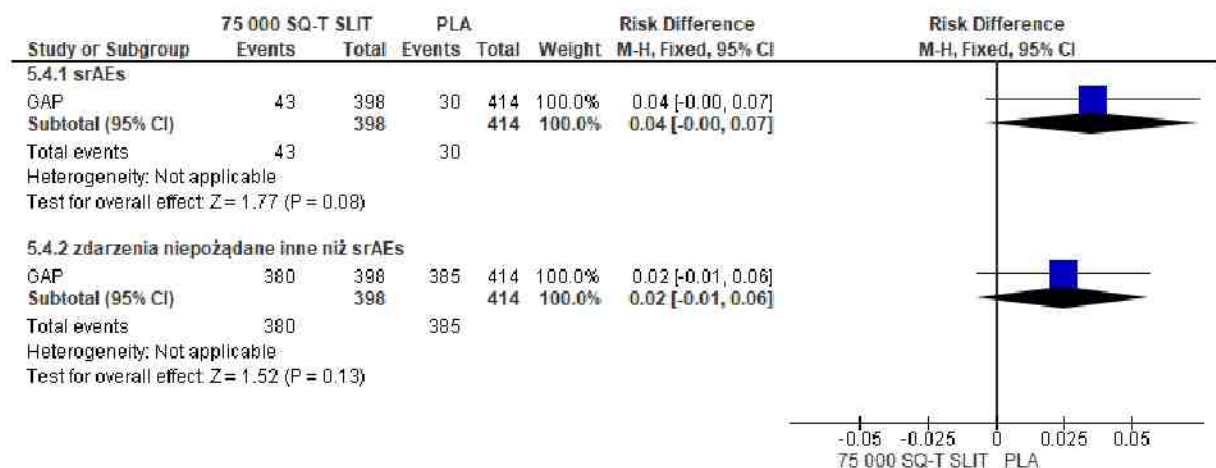
Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Ciężkie zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
srAEs	43 (11)/ 30 (7)	398/ 414	1,55 [0,95; 2,53]	ns	0,04 [-0,004; 0,07]	ns	na
AEs inne niż srAEs	380 (95)/ 385 (93)	398/ 414	1,59 [0,87; 2,91]	ns	0,02 [-0,01; 0,06]	ns	na

Rys. 76. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).



Rys. 77. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).



## 6.2.5 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w badaniu GAP występowały istotnie statystycznie częściej w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do placebo (10% vs

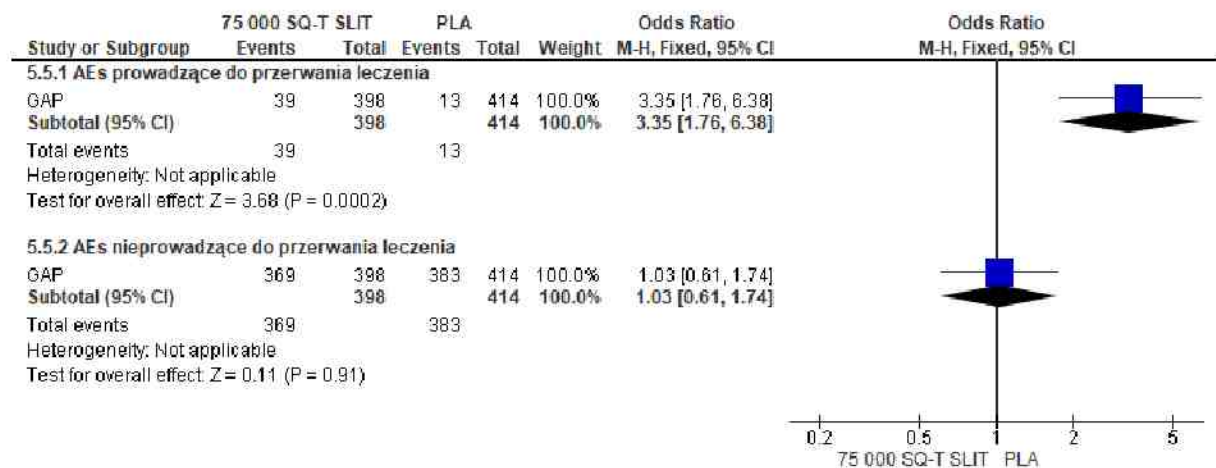


3%): OR=3,35 [95%CI: 1,76; 6,38], p=0,0002; RD=0,07 [95%CI: 0,03; 0,10], p=0,0001; NNH<sub>5 lat</sub>=15 [95%CI: 9; 30]. Z kolei zdarzenia niepożądane nieprowadzące do przerwania leczenia występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach (93% vs 93%): OR=1,03 [95%CI: 0,61; 1,74], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,03; 0,04], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na.

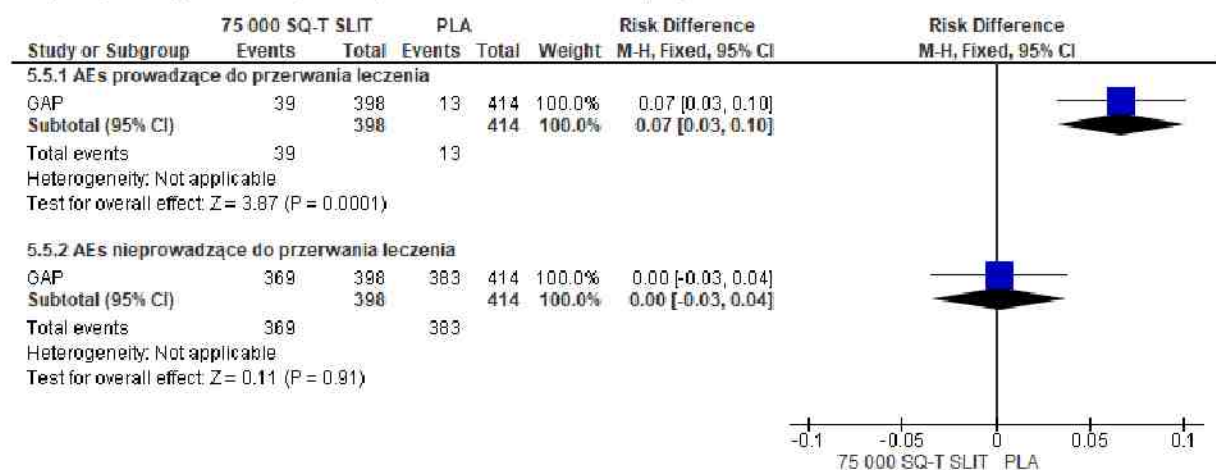
Tab. 68. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
AEs prowadzące do przerwania leczenia	39 (10) / 13 (3)	398 / 414	3,35 [1,76; 6,38]	0,0002	0,07 [0,03; 0,10]	0,0001	15 [9; 30]
AEs nieprowadzące do przerwania leczenia	369 (93) / 383 (93)	398 / 414	1,03 [0,61; 1,74]	ns	0,002 [-0,03; 0,04]	ns	na

Rys. 78. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).



Rys. 79. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).



## 6.2.6 Zdarzenia niepożądane

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA, **zdarzenia niepożądane łącznie występowały u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach (95% vs 93%):** OR=1,59 [95%CI: 0,87; 2,91], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na.

**Istotnie statystycznie częściej w grupie PLA w porównaniu do grupy 75 000 SQ-T SLIT występowały: alergiczne zapalenie spojówek oraz świszczący oddech.**

**Większość poszczególnych zdarzeń niepożądanych występowała z porównywalną częstością w obydwu grupach, tj.:** zapalenie nosogardła, nieżyt żołądkowo-jelitowy, kaszel, infekcja wirusowa, grypa, ból głowy, zapalenie gardła, zapalenie migdałków, napad astmy, zapalenie oskrzeli, gorączka, duszność, nieżyt nosa, ból jamy ustnej i gardła, pokrzywka, wymioty, zapalenie spojówek, zapalenie ucha środkowego, alergia sezonowa, URTI, infekcja ucha, ból w górnej części brzucha, uczulenie na zwierzęta, infekcja górnych dróg oddechowych, świąd oka, ból brzucha i alergiczny nieżyt nosa.

**Istotnie statystycznie częściej w grupie interwencji występowały natomiast następujące zdarzenia niepożądane:** podrażnienie gardła, świąd języka i świąd ucha.

Szczegółowe zestawienie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 69. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane†.

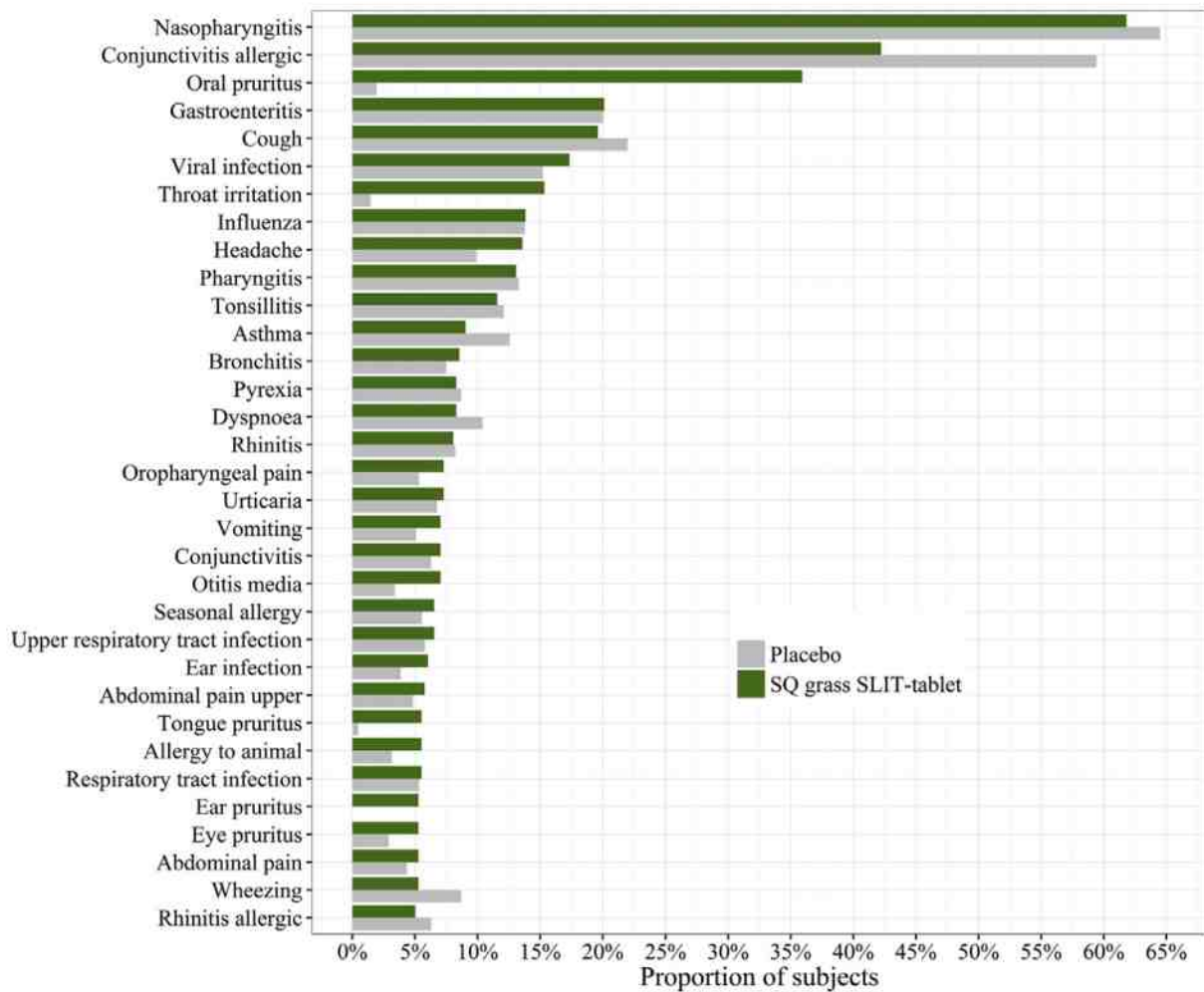
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
AEs łącznie	380 (95)/ 385 (93)	398/ 414	1,59 [0,87; 2,91]	ns	0,02 [-0,01; 0,06]	ns	na
zapalenie nosogardła	247* (62)/ 265* (64)	398/ 414	0,92 [0,69; 1,22]	ns	-0,02 [-0,09; 0,05]	ns	na
alergiczne zapalenie spojówek	167* (42)/ 244* (59)	398/ 414	0,50 [0,38; 0,67]	<0,00001	-0,17 [-0,24; -0,10]	<0,00001	na
świąd jamy ustnej	143* (36)/ 8* (2)	398/ 414	28,46 [13,73; 59,00]	<0,00001	0,34 [0,29; 0,39]	<0,00001	2 [2; 3]
nieżyt żołądkowo-jelitowy	80* (20)/ 83* (20)	398/ 414	1,00 [0,71; 1,41]	ns	0,0005 [-0,05; 0,06]	ns	na
kaszel	76* (19)/ 91* (22)	398/ 414	0,84 [0,60; 1,18]	ns	-0,03 [-0,08; 0,03]	ns	na
infekcja wirusowa	68* (17)/ 62* (15)	398/ 414	1,17 [0,80; 1,70]	ns	0,02 [-0,03; 0,07]	ns	na
podrażnienie gardła	60* (15)/ 8* (2)	398/ 414	9,01 [4,25; 19,10]	<0,00001	0,13 [0,09; 0,17]	<0,00001	7 [5; 10]
grypa	56* (14)/ 58* (14)	398/ 414	1,01 [0,68; 1,49]	ns	0,00 [-0,05; 0,05]	ns	na
ból głowy	52* (13)/ 41* (10)	398/ 414	1,37 [0,89; 2,11]	ns	0,03 [-0,01; 0,08]	ns	na
zapalenie gardła	52* (13)/ 54* (13)	398/ 414	1,00 [0,67; 1,51]	ns	0,0002 [-0,05; 0,05]	ns	na
zapalenie migdałków	44* (11)/ 50* (12)	398/ 414	0,90 [0,59; 1,39]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
napad astmy	36* (9)/ 54* (13)	398/ 414	0,66 [0,42; 1,04]	ns	-0,04 [-0,08; 0,003]	ns	na
zapalenie oskrzeli	28* (7)/ 33* (8)	398/ 414	0,87 [0,52; 1,47]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
gorączka	32* (8)/ 37* (9)	398/ 414	0,89 [0,54; 1,46]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
duszność	32* (8)/ 46* (11)	398/ 414	0,70 [0,44; 1,12]	ns	-0,03 [-0,07; 0,01]	ns	na
nieżyt nosa	32* (8)/ 33* (8)	398/ 414	1,01 [0,61; 1,68]	ns	0,0007 [-0,04; 0,04]	ns	na
ból jamy ustnej i gardła	28* (7)/ 21* (5)	398/ 414	1,42 [0,79; 2,54]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
pokrzywka	28* (7)/ 25* (6)	398/ 414	1,18 [0,67; 2,06]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
wymioty	28* (7)/ 21* (5)	398/ 414	1,42 [0,79; 2,54]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
zapalenie spojówek	28* (7)/ 25* (6)	398/ 414	1,18 [0,67; 2,06]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
zapalenie ucha środkowego	28* (7)/ 17* (4)	398/ 414	1,77 [0,95; 3,28]	ns	0,03 [-0,002; 0,06]	ns	na
alergia sezonowa	24* (6)/ 21* (5)	398/ 414	1,20 [0,66; 2,19]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
URTI	24* (6)/ 21* (5)	398/ 414	1,20 [0,66; 2,19]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
infekcja ucha	24* (6)/ 17* (4)	398/ 414	1,50 [0,79; 2,83]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na



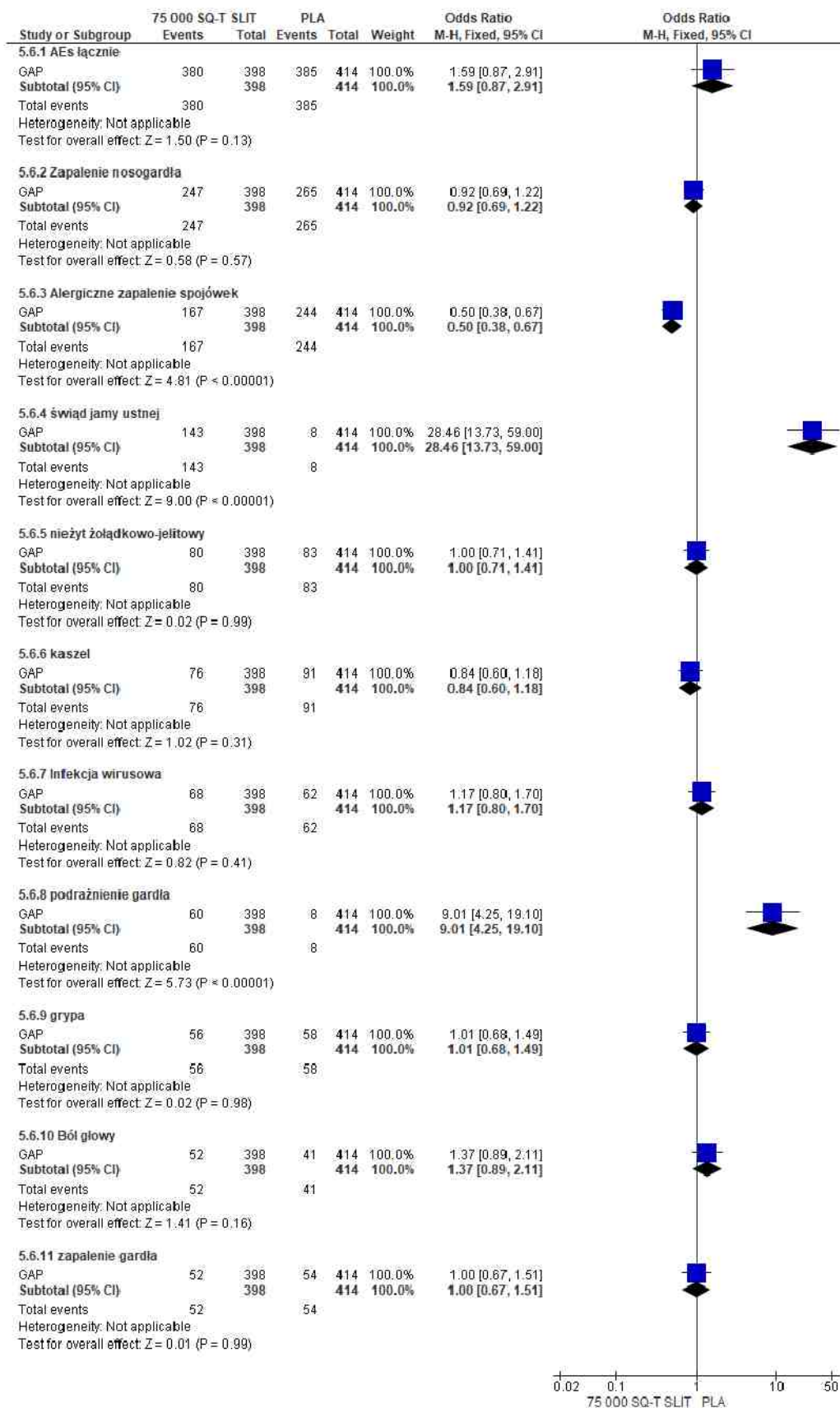
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
ból w górnej części brzucha	20* (5)/ 17* (4)	398/ 414	1,24 [0,64; 2,39]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
świąd języka	20* (5)/ 4* (1)	398/ 414	5,42 [1,84; 16,01]	0,002	0,04 [0,02; 0,06]	0,0007	24 [15; 58]
uczulenie na zwierzęta	20* (5)/ 12* (3)	398/ 414	1,77 [0,85; 3,68]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
infekcja dróg oddechowych	20* (5)/ 21* (5)	398/ 414	0,99 [0,53; 1,86]	ns	-0,0005 [-0,03; 0,03]	ns	na
świąd ucha	20* (5)/ 0* (0)	398/ 414	44,90 [2,71; 744,93]	0,008	0,05 [0,03; 0,07]	<0,00001	19 [13; 35]
świąd oka	20* (5)/ 12* (3)	398/ 414	1,77 [0,85; 3,68]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
ból brzucha	20* (5)/ 17* (4)	398/ 414	1,24 [0,64; 2,39]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
świszczący oddech	20* (5)/ 37* (9)	398/ 414	0,54 [0,31; 0,95]	0,03	-0,04 [-0,07; -0,004]	0,03	na
alergiczny nieżyt nosa	20* (5)/ 25* (6)	398/ 414	0,82 [0,45; 1,51]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na

† Uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% w grupie 75 000 SQ-T SLIT; oszacowano na podstawie wartości procentowej odczytanej z wykresu przedstawionego na Rys. 80.

Rys. 80. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq 5\%$  w grupie 75 000 SQ-T SLIT.

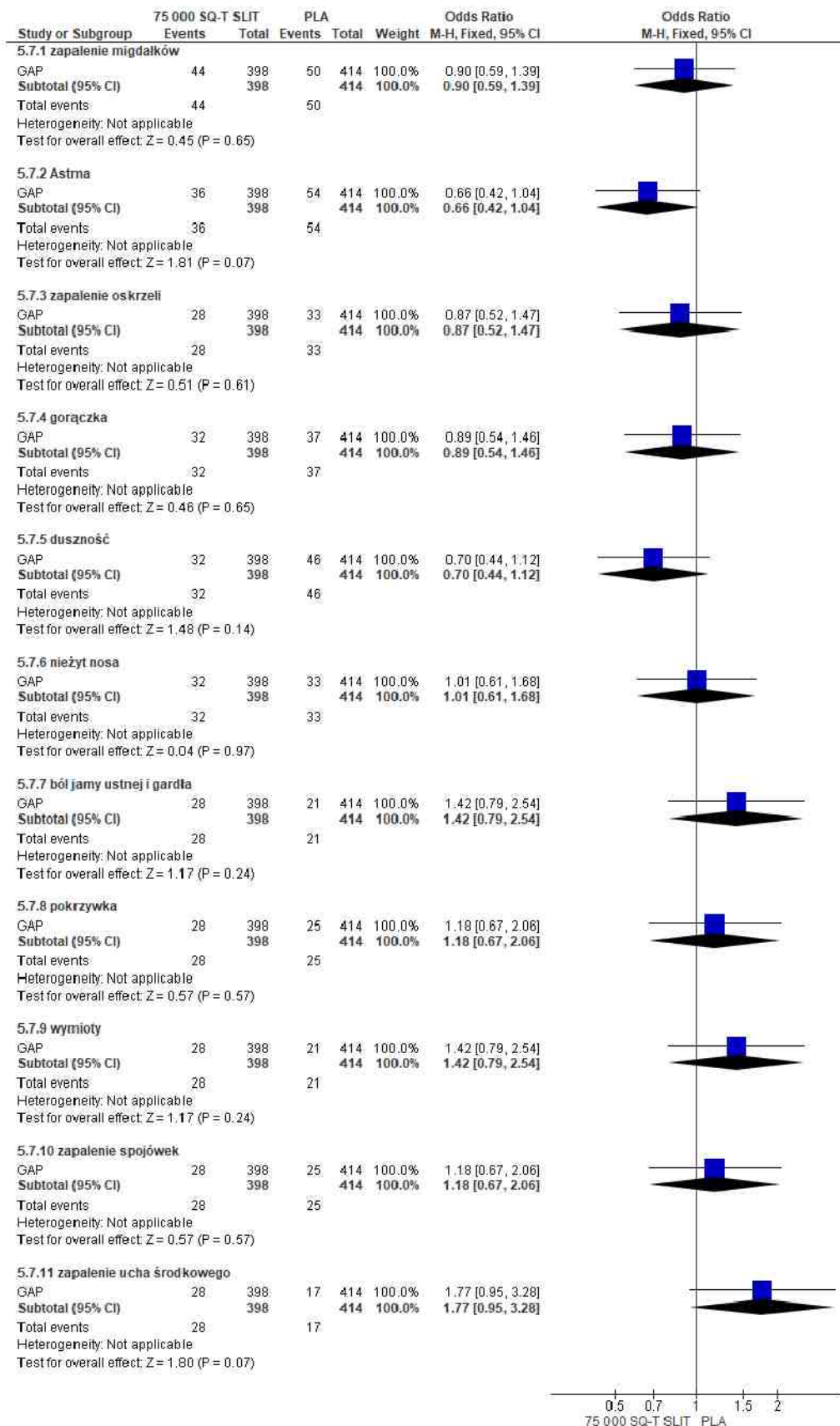


Rys. 81. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane cz. 1. (OR).

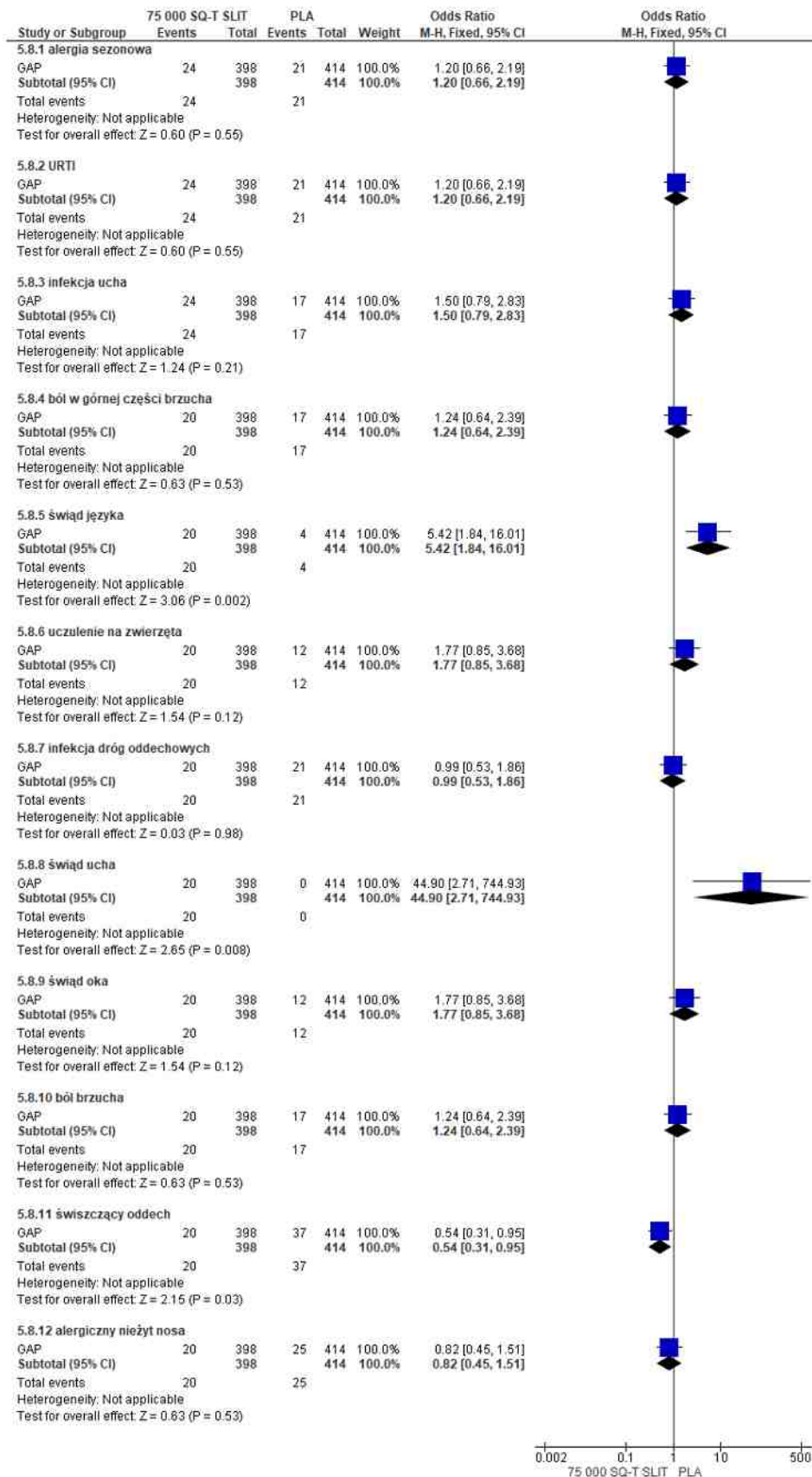




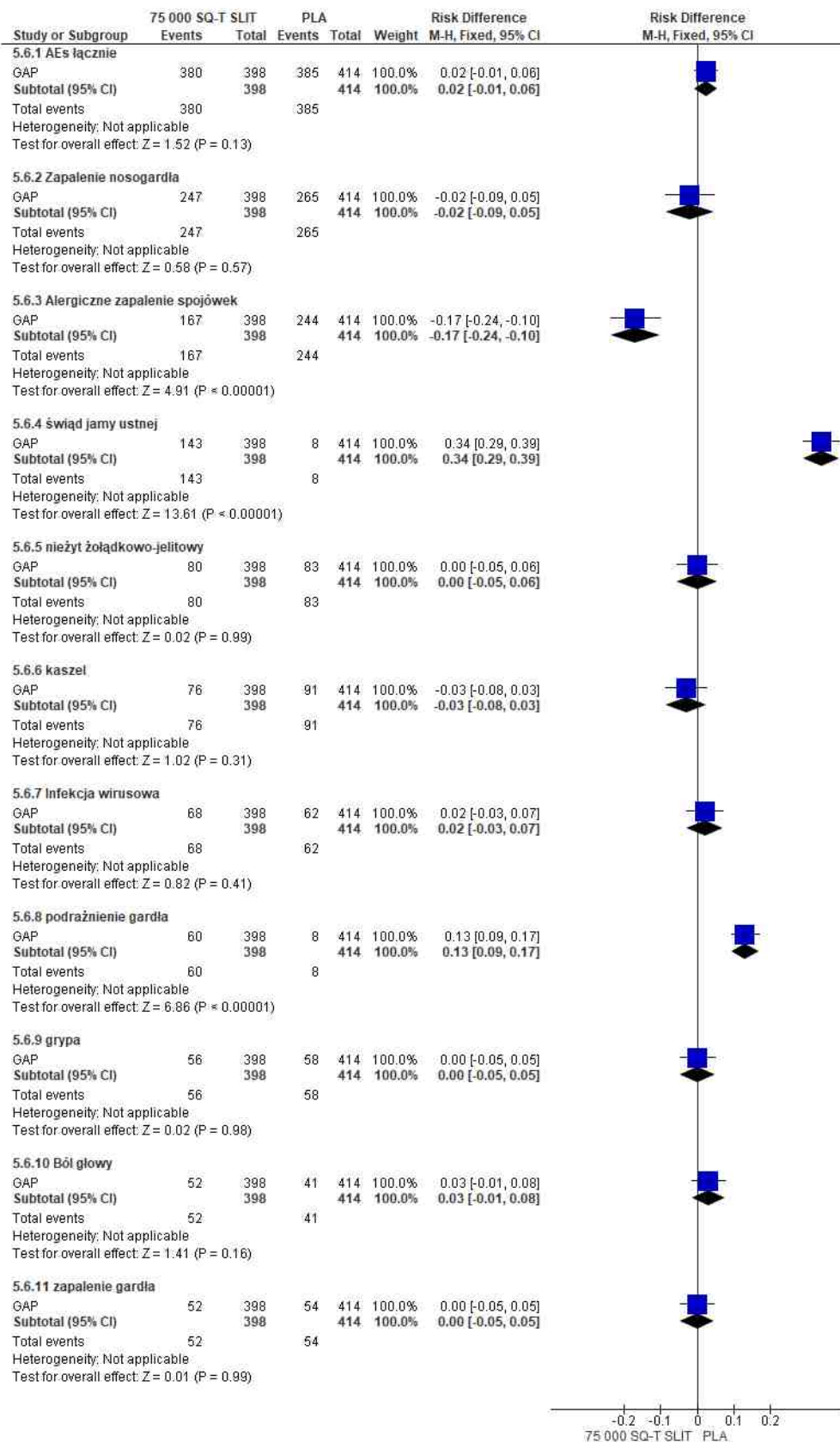
Rys. 82. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane cz. 2. (OR).



Rys. 83. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane cz. 3. (OR).

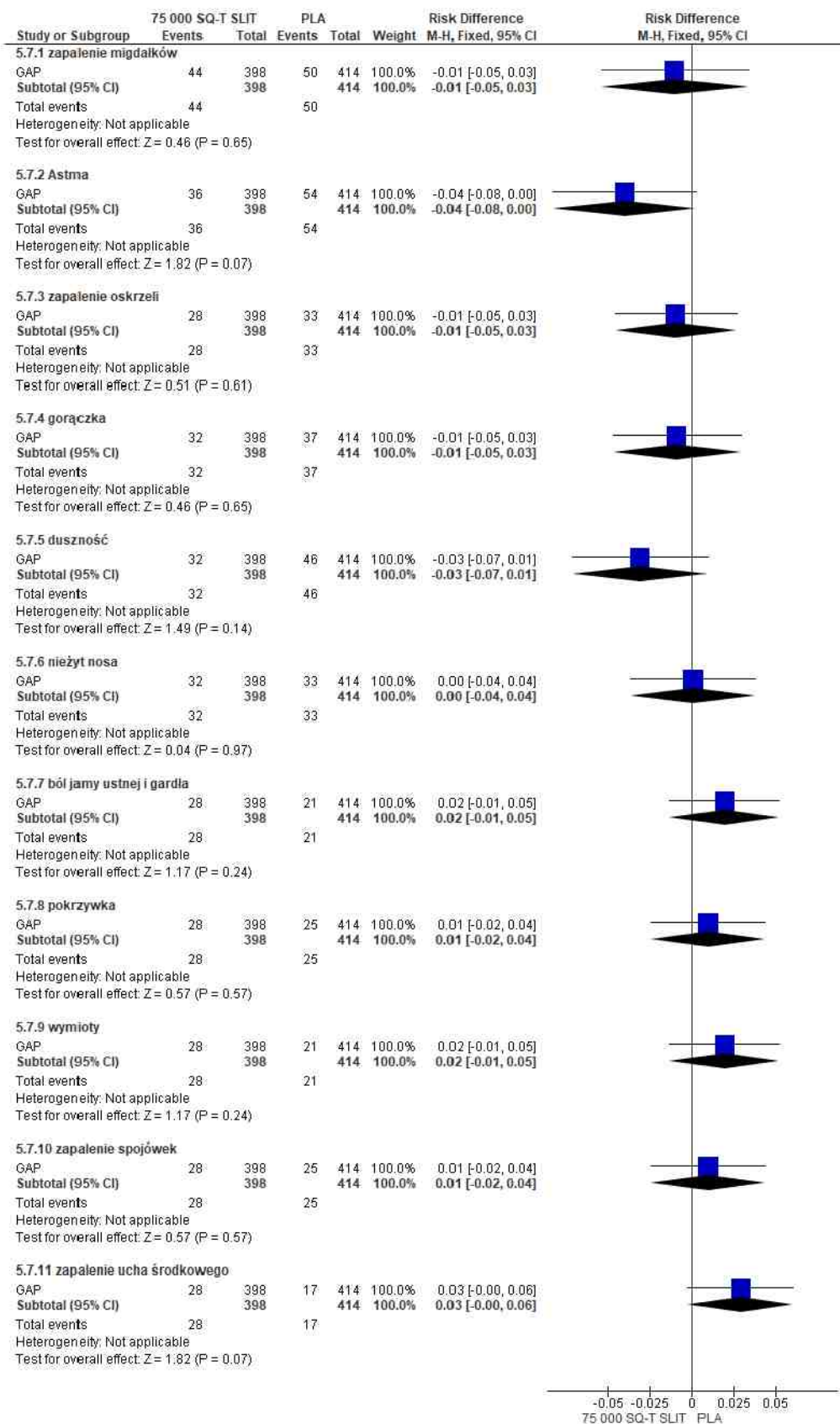


Rys. 84. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane cz. 1. (RD).

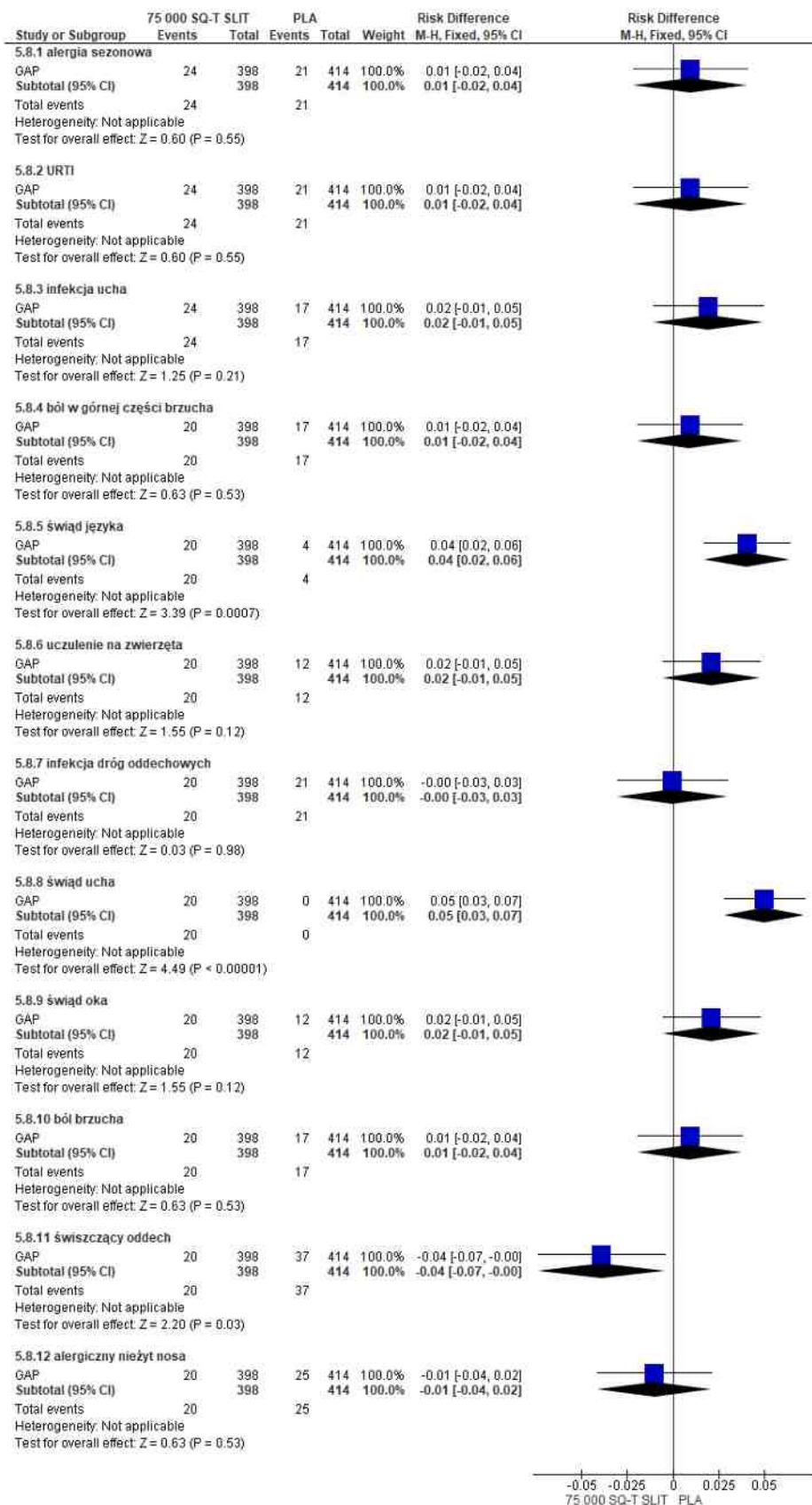




Rys. 85. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane cz. 2. (RD).



Rys. 86. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane cz. 3. (RD).



## 6.2.7 Wynik podjętych działań na skutek wystąpienia AEs

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa, przeprowadzonej na podstawie badania GAP, u większości pacjentów w obydwu grupach, na skutek wystąpienia zdarzeń niepożądanych nie było konieczności podjęcia jakichkolwiek działań, służących ich załagodzeniu (91% vs 91%): OR=1,02 [95%CI: 0,63; 1,64], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,04; 0,04], p=ns; NNH<sub>2 lata</sub>=na.

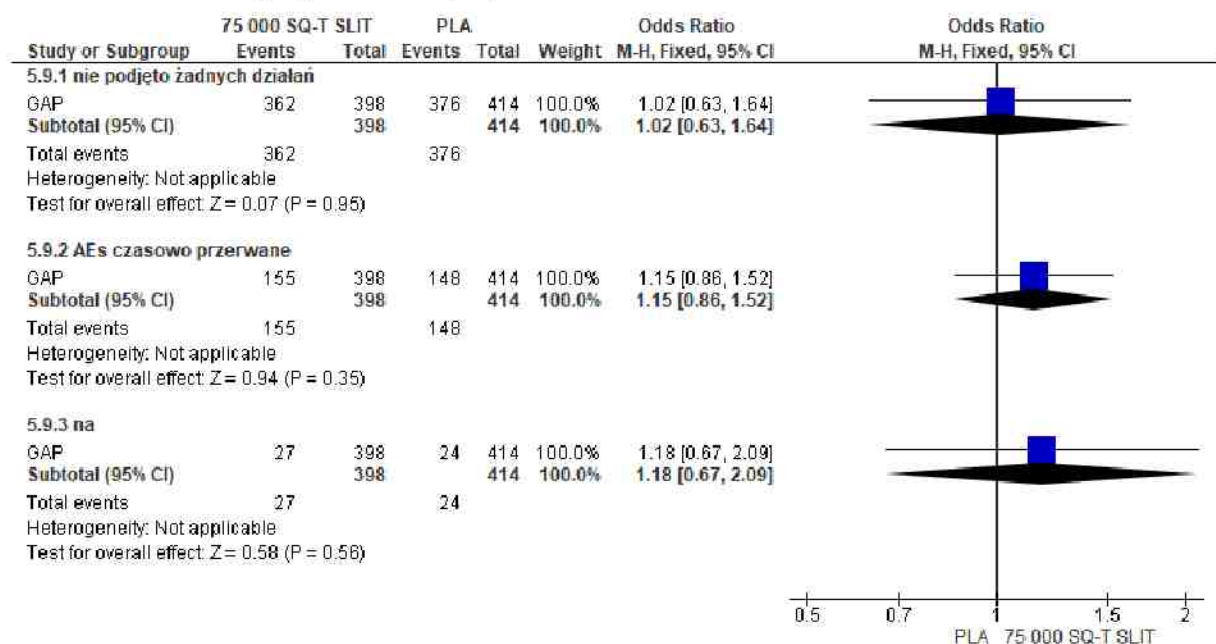
U porównywalnego odsetka chorych w grupach 75 000 SQ-T SLIT i PLA na skutek podjęcia odpowiednich działań, występowanie zdarzeń niepożądanych zostało czasowo przerwane (39% vs 36%): OR=1,15 [95%CI: 0,86; 1,52], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,10], p=ns; NNH<sub>2 lata</sub>=na.

Z uwagi na nieuwzględnienie oceny wyników pojętych działań na skutek wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie okresu obserwacji (tj. po zakończeniu leczenia), nie było możliwości oceny omawianego parametru u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach (7% vs 6%): OR=1,18 [95%CI: 0,67; 2,09], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na.

Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wynik podjętych działań na skutek wystąpienia AEs.

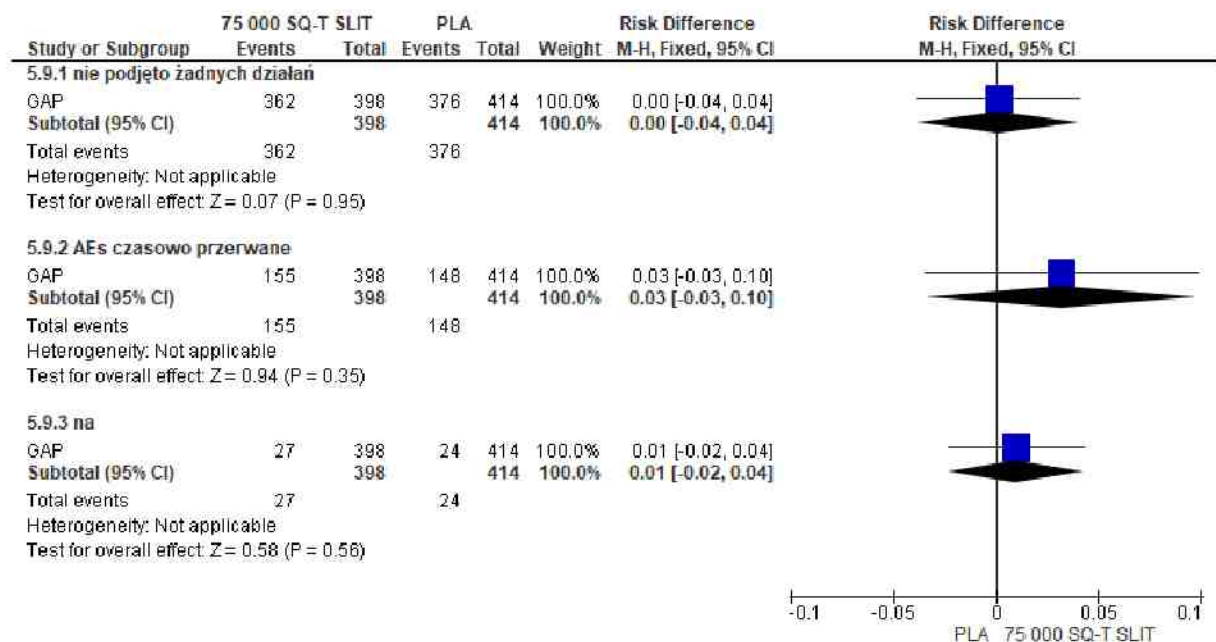
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	P	NNH [95% CI]
nie podjęto żadnych działań	362 (91)/ 376 (91)	398/ 414	1,02 [0,63; 1,64]	ns	0,00 [-0,04; 0,04]	ns	na
AEs czasowo przerwane	155 (39)/ 148 (36)	398/ 414	1,15 [0,86; 1,52]	ns	0,03 [-0,03; 0,10]	ns	na
na	27 (7)/ 24 (6)	398/ 414	1,18 [0,67; 2,09]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na

Rys. 87. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wynik podjętych działań na skutek wystąpienia AEs (OR).





Rys. 88. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wynik podjętych działań na skutek wystąpienia AEs (RD).



## 6.2.8 Stan zdrowia chorych po wystąpieniu AEs

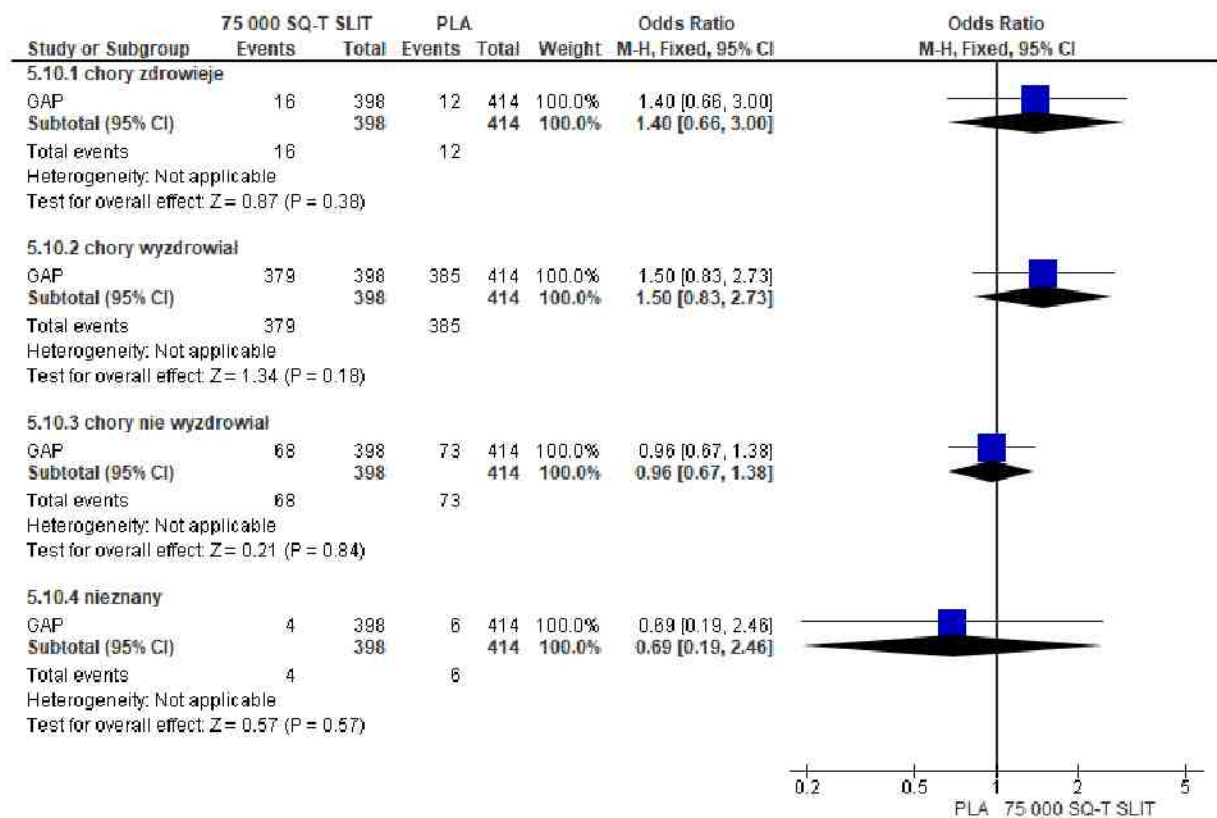
Uwzględniając w analizie bezpieczeństwa stan zdrowia chorych po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych, można stwierdzić, że był on porównywalny w grupach 75 000 SQ-T SLIT oraz PLA, mianowicie zbliżony odsetek chorych:

- wyzdrowiał (95% vs 93%): OR=1,50 [95%CI: 0,83; 2,73], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,05], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;
- zdrowieje (4% vs 3%): OR=1,40 [95%CI: 0,66; 3,00], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,04], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;
- nie wyzdrowiał (17% vs 18%): OR=0,96 [95%CI: 0,67; 1,38], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,06; 0,05], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na.
- Stan zdrowia porównywalnego, niewielkiego odsetka chorych w obydwu grupach jest nieznany (1% vs 1%): OR=0,69 [95%CI: 0,19; 2,46], p=ns; RD=-0,00 [95%CI: -0,02; 0,01], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na.

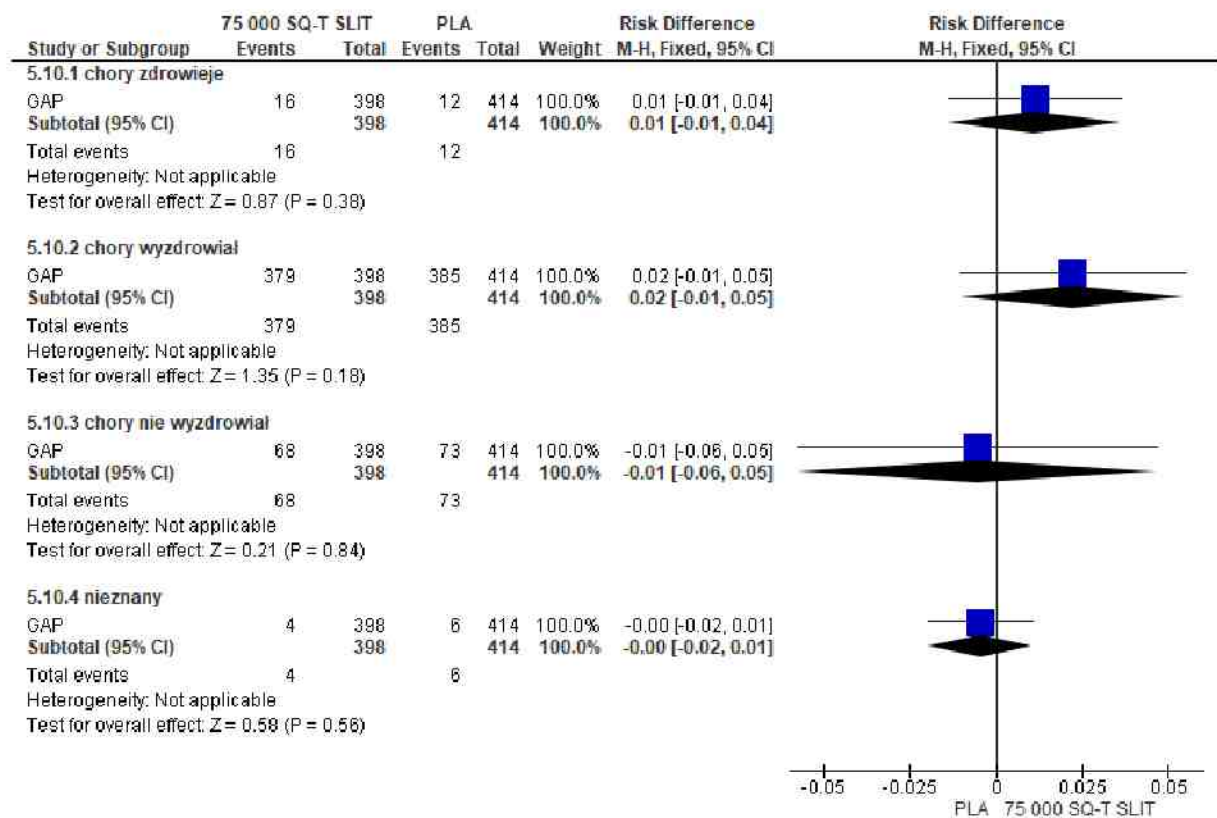
Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Stan zdrowia chorych po wystąpieniu AEs.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	P	NNH [95% CI]
chory wyzdrowiał	379 (95)/ 385 (93)	398/ 414	1,50 [0,83; 2,73]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
chory zdrowieje	16 (4)/ 12 (3)	398/ 414	1,40 [0,66; 3,00]	ns	0,01 [-0,01; 0,04]	ns	na
chory nie wyzdrowiał	68 (17)/ 73 (18)	398/ 414	0,96 [0,67; 1,38]	ns	-0,01 [-0,06; 0,05]	ns	na
nieznany	4 (1)/ 6 (1)	398/ 414	0,69 [0,19; 2,46]	ns	-0,004 [-0,02; 0,01]	ns	na

Rys. 89. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Stan zdrowia chorych po wystąpieniu AEs (OR).



Rys. 90. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Stan zdrowia chorych po wystąpieniu AEs (RD).





## 7 Analiza efektywności praktycznej 75 000 SQ-T SLIT

W wyniku przeprowadzonego przeglądu, odnaleziono 2 badania dotyczące efektywności praktycznej produktu Grazax®, spełniające predefiniowane kryteria włączenia - Gronke 2011 (abstrakt konferencyjny) i Kiotseridis 2018 (publikacja pełnotekstowa). Wspomniane badania zostały włączone w ramach oceny efektywności praktycznej standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T na liofilizat doustny (Grazax®) w leczeniu wnioskowanej populacji chorych z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia.

### 7.1 Ocena jakości badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016): „badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją, w innych przypadkach (badania bez randomizacji lub badania retrospektywne) za pomocą kwestionariusza NOS (ang. *Newcastle Ottawa Scale*), natomiast badania jednoramienne w skali NICE.

Z uwagi na fakt, iż wszystkie włączone w tej części analizy badania były jednoramienne, ocenę ich jakości przeprowadzono w oparciu o skalę NICE. Jakość badania Gronke 2011 została oceniona jako umiarkowana (5/8 pkt), a jakość badania Kiotseridis 2018 jako dobra (6/8 pkt). W obydwu badaniach nie przedstawiono wyraźnego spisu kryteriów włączenia i wykluczenia, nie odnaleziono również wzmianki o tym, że pacjenci byli rekrutowani kolejno. W badaniu Gronke 2011 nie uwzględniono ponadto klarownych definicji raportowanych punktów końcowych.

Tab. 72. Arkusz oceny badań jednoramiennych wg NICE.

Pytanie	Ocena TAK=1/ NIE=0	
	Gronke 2011	Kiotseridis 2018
Badanie		
> 1 ośrodek	1	1
Hipoteza/ cel badania	1	1
Kryteria włączenia/ wykluczenia	0	0
Definicja punktów końcowych	0	1
Dane zbierane prospektywnie	1	1
Pacjenci rekrutowani kolejno	0	0
Główne wnioski z badania	1	1
Grupowanie wyników	1	1
<b>Suma</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT	IID	IID

## 7.2 Gronke 2011

Badanie Gronke 2011 było badaniem obserwacyjnym, obejmującym łącznie 1 761 pacjentów - 797 chorych w wieku <18 lat i 964 chorych w wieku ≥18 lat, którzy byli leczeni preparatem Grazax®. Opiekę nad chorymi sprawowało łącznie 373 alergologów w Niemczech i Austrii. Badanie trwało od listopada 2008 r. do stycznia 2010 roku. Tolerancję podawanego AIT skierowanego na pyłki traw oceniano od przyjęcia pierwszej dawki leku poprzez kolejnych 6-9 miesięcy leczenia, aż do zakończenia sezonu pylenia traw. W trakcie odbywających się co 3 miesiące wizyt oceniano poziom przestrzegania zaleceń lekarskich (ang. *compliance*), wygodę oraz tolerancję stosowanego leczenia. Oceniano ponadto występujące objawy oraz zapotrzebowanie na leki ratunkowe w sezonach pylenia traw przed i w trakcie terapii.

Występowanie działań niepożądanych (ang. *adverse drug reactions*, ADR) odnotowano u 37,7% pacjentów w wieku <18 lat oraz u 27,3% pacjentów w wieku ≥18 roku życia. Większy odsetek w grupie dzieci i młodzieży wynikał z liczbowo większej częstości występowania parestezji jamy ustnej, podrażnienia gardła i świądu jamy ustnej, które są najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym AIT. Leczenie z powodu nieprzestrzegania zaleceń lekarskich przerwało 121 (15,2%) pacjentów w wieku <18 lat. Generalnie przestrzeganie zaleceń lekarskich na poziomie >75% obserwowano u 89,9% pacjentów. 96,1% chorych oceniło wygodę stosowania AIT jako łatwą. U 81,5% pacjentów w wieku <18 roku życia zaobserwowano redukcję objawów ze strony nosa w porównaniu z poprzednim sezonem pylenia traw, a u 92,6% pacjentów w wieku <18 roku życia redukcję stosowanych leków objawowych. Poprawę samopoczucia w porównaniu do poprzednich lat uzyskano u 90,4% pacjentów. Odsetek chorych i lekarzy zadowolonych z zastosowanego leczenia preparatem Grazax® wynosił >95%.

Podsumowując wyniki przeprowadzonego badania wskazują na spójny profil bezpieczeństwa preparatu Grazax® z tym wykazany w ramach badań klinicznych przeprowadzonych w populacji dzieci i młodzieży uczulonych na pyłki traw. W niniejszym badaniu odnotowano wysoki poziom zadowolenia ze stosowanej technologii przy jednocześnie dobrym poziomie przestrzegania zaleceń lekarskich.

## 7.3 Kiotseridis 2018

Celem prospektywnego, obserwacyjnego, wielośrodkowego badania Kiotseridis 2018 o charakterze otwartym była ocena poziomu współpracy chorego z lekarzem (ang. *adherence*), jakości życia, bezpieczeństwa i tolerancji terapii preparatem Grazax w czasie trzech lat leczenia. W badaniu uczestniczyło 399 pacjentów - 163 dzieci (w wieku 5-15 lat) i 236 (w wieku 15-67 lat) dorosłych uczulonych na pyłki traw. U zdecydowanej większości chorych dzieci występował alergiczny nieżyt nosa (94,5%) i/lub zapalenie spojówek (93,9%). Z uwagi na treść wnioskowanego wskazania, w niniejszym raporcie uwzględniono jedynie wyniki raportowane dla populacji pediatrycznej - średnia wieku w grupie dorosłych, pomimo iż obejmowała m.in. pacjentów w wieku 15-18 lat, wynosiła 33,6 lat (średnia wieku wszystkich chorych uczestniczących w badaniu wynosiła z kolei 24,2 lata). Drugą najczęstszą przyczyną nieżyty nosa i zapalenia spojówek po pyłkach traw był pyłek brzozy. Szczegółową charakterystykę pacjentów włączonych do badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 73. Charakterystyka populacji pediatrycznej w badaniu Kiotseridis 2018.

Parametr	Dzieci, N=163
<b>Wiek</b>	
lata, mediana (zakres)	10,8 (5,0; 15,2)
lata, średnia (SD)	10,6 (2,9)
<b>Płeć, n (%)</b>	
żeńską	46 (28)
męską	117 (72)
<b>Objawy kliniczne alergii na pyłki traw, n(%)</b>	
nieżyt nosa	154 (95)
zapalenie spojówek	153 (94)
astma	48 (29)
atopowe zapalenie skóry	14 (9)
inne	26 (16)
Nadwrażliwość na jeden alergen, n (%)	58 (36)
Nadwrażliwość na wiele alergenów, n (%)	105 (64)
<b>Kraj, n (%)</b>	
Szwecja	102 (63)
Dania	61 (37)

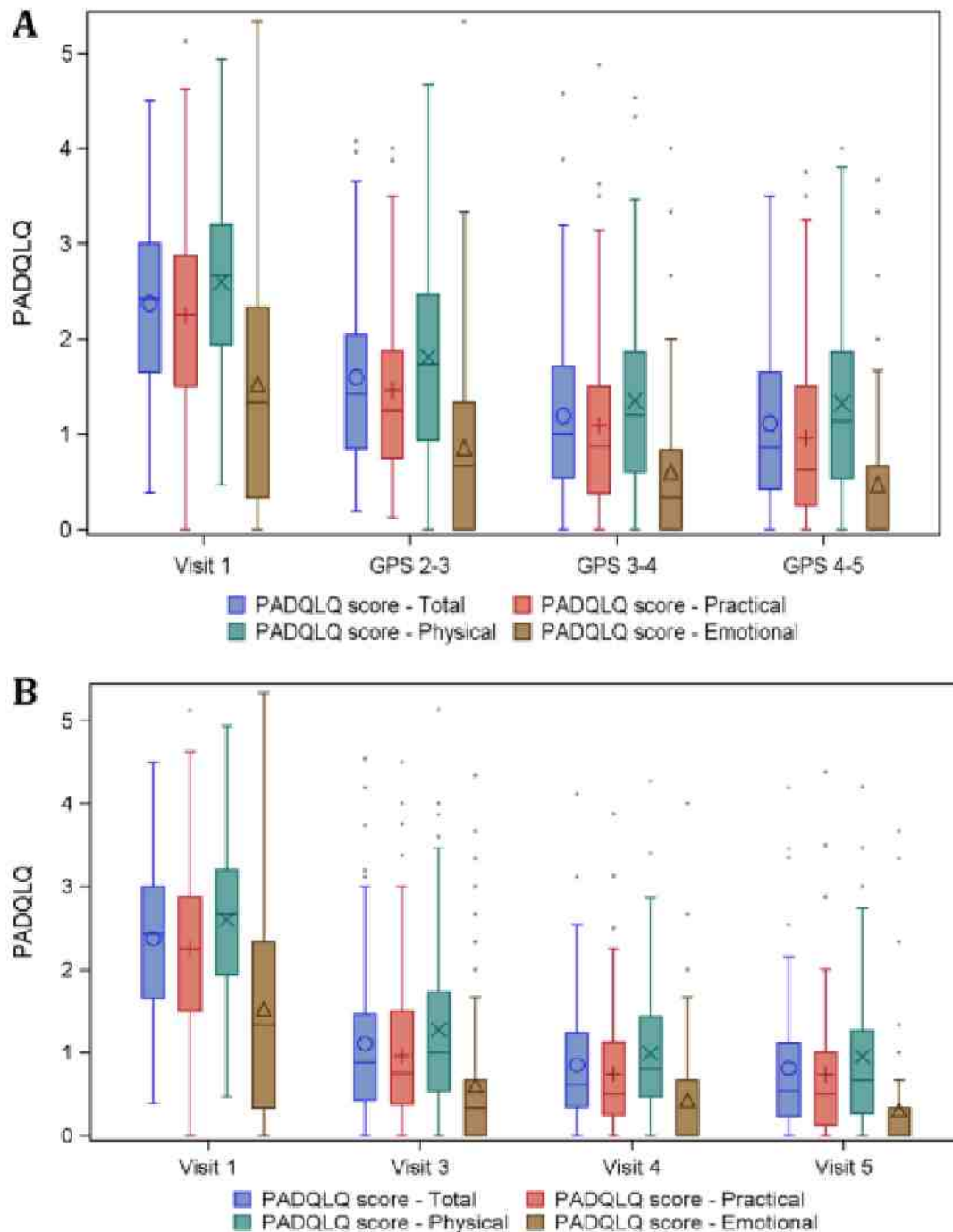
112 (69%) włączonych do badania dzieci ukończyło 3-letni okres leczenia. Najczęstszą przyczyną przerywania leczenia był zdarzenia niepożądane.

Poziomu współpracy chorego z lekarzem (ang. *adherence*) w populacji pediatrycznej wynosił 97,1% po 1. miesiącu terapii, 92,1% po pierwszym GPS, 92,0% po 2 latach terapii oraz 83,1% po 3 latach terapii. Przeoczenie było najczęstszą przyczyną obniżenia poziomu współpracy pacjenta z lekarzem.

Wyniki kwestionariusza PADQLQ wskazują na istotną statystycznie poprawę jakości życia chorych dzieci w odniesieniu do pierwszej wizyty zarówno w przypadku pomiarów w trakcie sezonu pylenia traw oraz podczas zaplanowanych wizyt pomiędzy GPS - patrz Rys. 91. Całkowity wynik kwestionariusza PADQLQ poprawił się z 2,31 na 1,06 po pierwszym roku terapii, na 0,803 po drugim roku terapii oraz na 0,733 po 3 latach leczenia ( $p < 0,01$ ). Odnotowano ponadto istotną statystycznie poprawę jakości życia w zakresie wszystkich domen (tj. domen dotyczących oceny stanu fizycznego, emocjonalnego i domeny praktycznej) ocenianych w czasie trwania leczenia. Różnica wynosząca 1,6 znacząco przekraczała wartość 0,4, uważaną za minimalną, klinicznie istotną różnicę dla 3-letniego okresu leczenia.



Rys. 91. Ocena jakości życia dzieci według poszczególnych domen skali PADQLQ w badaniu Kiotseridis 2018: A) w trakcie sezonu pylenia traw; B) jako szacunki retrospektywne po sezonie pylenia traw.



Podsumowując, przeprowadzone badanie wskazuje na dobry poziom współpracy chorego z lekarzem (*adherence*) podczas stosowania preparatu Grazax w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej. Stosunkowo wysoki odsetek dzieci - wynoszący blisko 70% - ukończył 3-letni okres leczenia. Terapia okazała się ponadto być dobrze tolerowana przez pacjentów przy jednocześnie wysokiej skuteczności w zakresie poprawy jakości życia.

## 8 Dodatkowe dowody naukowe

### 8.1 Bezpieczeństwo immunoterapii podskórnej ogółem

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

Istnieją jednak dowody naukowe wskazujące na ryzyko wystąpienia zgonów oraz reakcji zagrażających życiu po terapii SCIT. Dane o charakterze retrospektywnym wskazują na to, że w latach 1945-2012 odnotowano łącznie co najmniej 83 przypadki zgonów (Lockey 1987, Reid 1993, Bernstein 2010, Epstein 2011). W latach 1945-2011 na podstawie 3 retrospektywnych ankiet zaraportowano 76 potwierdzonych reakcji zakończonych zgonem (FR) związanych ze SCIT (Lockey 1987, Reid 1993, Bernstein 2010). Oszacowana częstość wystąpienia zgonu wynosi 1 przypadek na 2,5 mln iniekcji, czyli 3,4 zgonów na rok. Ankieta przeprowadzona w latach 1973-1984 wskazuje, iż częstość występowania zgonu wynosi jeden przypadek na 2,8 miliona iniekcji (Lockey 1987). W latach 1985-1989 opisano 15 zgonów związanych ze SCIT, szacując częstość występowania zgonów na 1 na 2,0 miliony iniekcji. W latach 1990-2001 udokumentowano 41 przypadków reakcji kończących się zgonem, co można przelożyć na 1 taki przypadek na 2,5 miliona iniekcji (Amin 2006). Po wprowadzeniu nowych rekomendacji dotyczących stosowania immunoterapii i programu monitorującego bezpieczeństwo SCIT w Stanach Zjednoczonych, pomiędzy 2008 a 2012 rokiem odnotowano 1 przypadek zgonu (w 2009) (Epstein 2014). Jednocześnie w ramach tego samego badania w latach 2001-2007 retrospektywnie zaraportowano wystąpienie w sumie 6 zgonów, co oznaczało szacunkowo 1 przypadek zgonu na rok (Bernstein 2010, Epstein 2011). W Wielkiej Brytanii zaraportowano 26 zgonów związanych ze SCIT w wyniku anafilaksji na przestrzeni 10 lat (Bernstein 2010). Częstość występowania zgonów związanych z immunoterapią SCIT pozostała na tym samym poziomie przez ostatnie 40 lat (Amin 2006).

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

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



lekarzy biorących udział w ankiecie odnotowało wystąpienie reakcji systemowych u pacjentów po padaniu SCIT). Wynik ten był zgodny z częstością raportowaną w innych długoterminowych badaniach, gdzie raportowana częstość wyniosła 0,06% do 0,23% przypadków reakcji systemowych w przeliczeniu na jedną iniekcję (Epstein 2014). Stopień ciężkości raportowanych reakcji systemowych był podobny w poszczególnych latach. Zaraportowano 9,4 reakcje systemowe na 10 000 iniekcji, w tym 6,6 stopnia 1 (łagodnego), 2,6 stopnia 2 (umiarkowanego), 0,4 stopnia 3 (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 zaraportowanych częstości występowania reakcji zagrażających życiu - 1 przypadek na milion iniekcji (Epstein 2014).

Większość reakcji po podaniu SCIT to reakcje wczesne występujące w ciągu 30 minut (Epstein 2014). Badania retrospektywne i małe badania prospektywne umożliwiły oszacowanie częstości występowania późnych reakcji systemowych (rozpoczynających się po 30 minutach od iniekcji) na poziomie 27% do 50% (Bernstein 2010). Czas wystąpienia poszczególnych reakcji systemowych zaraportowano dla drugiego roku czteroletniego (2008-2012) badania amerykańskiego (Epstein 2011). Zaraportowano 1 816 (86%) wczesnych reakcji systemowych i 289 (14%) późnych reakcji systemowych. 15% (226/1 519) reakcji o charakterze łagodnym (stopień 1, pokrzywka, objawy ze strony górnych dróg oddechowych), 10% (57/538) o charakterze umiarkowanym (stopień 2, objawy astmatyczne, z redukcją czynności płuc lub bez pokrzywki, objawów ze strony górnych dróg oddechowych, lub objawów brzusznych) i 12,5% (9/72) o charakterze 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 pyłki traw i drzew, roztocze kurzu domowego lub sierść zwierząt.

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

Tab. 74. Porównanie bezpieczeństwa produktu leczniczego Grazax® z immunoterapią podskórną (SCIT)

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



Rodzaj	Rodzaj immunoterapii alergenowej	
		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

## 8.2 Podsumowanie

Porównując dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Grazax® 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 Grazax® 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).

## **9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

### **9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu produktu leczniczego Grazax® nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa - dostęp 21.10.2024 r.

### **9.2 Europejska Agencja Leków**

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Grazax® (EMA) - dostęp 21.10.2024 r. Nie odnaleziono również zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących Grazax® w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2024) prowadzonej przez EMA - dostęp 21.10.2024 r.

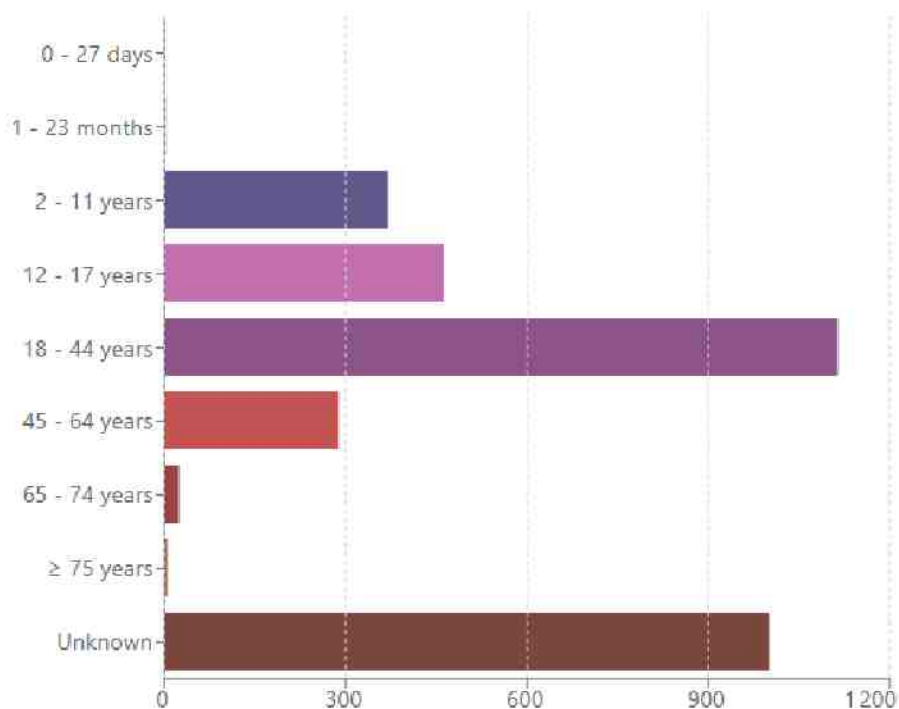
### **9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków**

Dnia 21.10.2024 r. na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków odnaleziono przegląd przeprowadzony przez *Pediatric Advisory Committee*, którego autorzy wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa preparatu Grastek® zarówno w populacji dzieci jak i dorosłych, który jest spójny z tym dotychczas wykazanym (PAC 2017).

### **9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych**

W Tab. 75 przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących produkt leczniczy Grazax® odnalezione w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC 2024) prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* - dostęp 21.10.2024 r. Na Rys. 92 przedstawiono z kolei wspomniane zgłoszenia z uwzględnieniem wieku chorego.

**Rys. 92. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących produkt leczniczy Grazax® w zależności od wieku pacjenta.**



**Tab. 75. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących produkt leczniczy Grazax®.**

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	19
Zaburzenia serca	73
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	2
Zaburzenia ucha i błędnika	138
Zaburzenia endokrynologiczne	5
Zaburzenia oka	174
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 782
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	785
Zaburzenia układu immunologicznego	342
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	141
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	229
Nieprawidłowe wyniki badań	79
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	18
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	61
Choroby nowotworowe	8
Zaburzenia układu nerwowego	309
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	7
Problemy związane z produktem	12
Zaburzenia psychiczne	81
Zaburzenia nerek i układu moczowego	5



Grazax® w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia. Analiza kliniczna.

---

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	19
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	1 176
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	641
Sytuacje społeczne	10
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	2
Zaburzenia naczyniowe	78
<b>Łącznie</b>	<b>3 266</b>

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 21.10.2024 r.

## 10 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak jakichkolwiek badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego dla preparatu Purethal®, tym samym uniemożliwiając przeprowadzenie porównania analizowanej interwencji (75 000 SQ-T SLIT) z wybranym komparatorem w analizowanej populacji chorych.

W związku z powyższym, niniejsza analiza jest oparta głównie na porównaniu 75 000 SQ-T SLIT z placebo na podstawie 3 sezonowych badań RCT: P05239, GT-12 i P08067 oraz 1 długookresowego badania RCT: GAP. Badania P05239, GT-12 i GAP obejmowały populację pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek (ARC) wywołanym przez pyłki traw, podczas gdy w badaniu P08067 uwzględniono chorych z alergicznym nieżytem nosa z lub bez zapalenia spojówek (AR/C), wywołanymi przez pyłki traw. Pacjenci we wszystkich badaniach mogli stosować ściśle określoną terapię objawową w obu ramionach.

Wszystkie 4 badania RCT charakteryzowały się wysoką jakością otrzymały maksymalną liczbę punktów tj. 5 pkt w skali Jadad. Wszystkie 4 badania RCT włączone do analizy charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego według skali Cochrane w zakresie większości domen z wyjątkiem domeny dotyczącej selektywnego raportowania w badaniu P08067 - w ramach zidentyfikowanych publikacji, dotyczących badania, autorzy nie raportowali wyniku przyjętego punktu końcowego, jakim jest ocena jakości życia dzieci z nieżytem nosa w populacji pacjentów w wieku 6-12 lat. W badaniach GT-12 i GAP ponadto nie podano wyraźnej informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki, jednakże z uwagi na to, że obydwa badania były podwójnie zaślepienie można przyjąć, że ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego ze wspomnianą domeną jest niskie.

Wnioskowane wskazanie obejmuje chorych w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, podczas gdy we włączonych badaniach udział wzięli pacjenci o nieco zawężonym bądź rozszerzonym przedziale wiekowym tj. w badaniu P05239 udział wzięli pacjenci w wieku 5-17 lat, w badaniu GT-12 - 5-16 lat, w badaniu P08067 - 5-65 lat, a w badaniu GAP dzieci w wieku 5-12. Z uwagi na to, w przypadku badania P08067, w ramach niniejszej analizy wykorzystano jedynie wyniki dotyczące populacji chorych w wieku 5-18 lat (randomizacja była stratyfikowana m.in. ze względu na wiek - 5-18 lat i 18-65 lat). W przypadku pozostałych badań uznano, że mieszczące się w granica 0-6 lat zawężenie wiekowe populacji nie będzie miało znaczącego wpływu na wyniki całej analizy, zwłaszcza po uwzględnieniu faktu, że w zależności od badania wiek kwalifikacji chorego był nieco różny, a sumarycznie obejmują one cały przekrój wiekowy wnioskowanej populacji (tj. 5-18 lat).

W ramach oceny niektórych parametrów, wyniki badań P05239 i GT-12 poddano metaanalizie. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz należy interpretować ostrożnie, ze względu na zidentyfikowane różnice pomiędzy badaniami takie jak na przykład: różnica w definicji „dodatniego wyniku testu skórniego na pyłek *P. pratense*” - w badaniu P05239 średnica bąbla >5 mm, a w badaniu GT-12 średnica bąbla >3 mm (co może prowadzić do uzyskania w badaniu P05239 wrażliwszej populacji) oraz brak kryterium włączenia ze względu na poziom FEV<sub>1</sub> w badaniu GT-12, a które w badaniu P05239 obejmowało włączanie

pacjentów z FEV<sub>1</sub> na poziomie  $\geq 70\%$  wartości należnej. Średni wiek chorych w obu badaniach był zbliżony tj. odpowiednio 12 lat i 10 lat. W badaniu GT-12 średnio większy odsetek pacjentów niż w badaniu P05239 chorował na astmę (odpowiednio ok. 42% vs 26%).

W przypadku badania P08067, dla populacji pediatrycznej raportowano tylko 1 wynik dotyczący oceny skuteczności. Pozostałe wyniki raportowano dla populacji w wieku 5-65 lat, w której dzieci stanowiły ok 19% chorych. W badaniu nie uwzględniono szczegółowej charakterystyki populacji wiekowej od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia.

W przypadku długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Grazax w analizowanej populacji chorych włączono tylko 1 badania RCT - GAP.

Skuteczność stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T na liofilizat doustny w porównaniu z placebo w badaniach P05239 i P08067 oceniano w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego leku oraz dla których dostępne były jakiegokolwiek wyniki po rozpoczęciu leczenia badania. W badaniach GT-12 i GAP - w populacji chorych poddanych randomizacji. W przypadku badania GAP niektóre z wyników raportowano również w populacji chorych, którzy odbyli wywiad przeprowadzony w trakcie wizyty zimowej w 5. roku okresu obserwacji, który dotyczył historii leczenia astmy, bądź w różnych subpopulacjach m.in. dotyczących chorych ze zdiagnozowaną astmą lub bez.

Analizy dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P05239 i GT-12 przeprowadzono w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. W analizie bezpieczeństwa nie uwzględniono wyników raportowanych w badaniu P08067, ponieważ dotyczyły one szerszej populacji chorych (w wieku od 5. do 65. roku życia). W przypadku badania GAP, bezpieczeństwo oceniano w populacji FAS, obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.

Czas trwania leczenia wynosił ok. 20 tyg. w badaniu P08067, 23 tyg. w badaniu P05239, 29 tyg. w badaniu GT-12 oraz w badaniu GAP 3 lata. Czas trwania obserwacji po leczeniu w badaniu GAP wynosił 2 lata (łącznie czas trwania badania wynosił 5 lat).

Większość pacjentów w badaniach P05239, P08067 i GAP była uczulona nie tylko na pyłki traw, ale również inne alergeny, co mogło zaburzać wyniki analiz. W badaniu GT-12 nie uwzględniono informacji o nadwrażliwości na inne alergeny niż pyłki traw. Ponadto, we wszystkich badaniach włączonych do analizy brakowało pomiaru oraz kontroli ekspozycji na pyłki traw u poszczególnych chorych, różniącego się nie tylko ze względu na występowanie sezonu pylenia traw, ale także m.in. zamieszkiwany teren miejski/wiejski, stosowanie filtrów pyłków w autach i klimatyzacje. Inne czynniki takie jak np.: częste przebywanie na dworze, szczególnie w bliskości obszarów pylenia traw, otwierania okien w ciągu dnia czy suszenie prania na zewnątrz również mogły zakłócać wyniki badań (Szczeklik 2022).

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 P05239 rzadziej stosowano leki doraźne w porównaniu do badania GT-12 i badania dotyczącego stosowania preparatu Grazax u dorosłych (Dahl 2006). Nasilenie



objawów (i w konsekwencji konieczność stosowania leków ratunkowych) jest związana z ekspozycją na pyłki traw (Altintas 2004). W badaniu P05239 średnia i maksymalna liczba pyłków była względnie w trakcie GPS w odniesieniu do wymienionych powyżej badań, z tego względu zapotrzebowanie na leki ratunkowe było stosunkowo niskie.

Badanie Gronke 2011, włączone w ramach oceny efektywności praktycznej preparatu Grazax® w analizowanej populacji chorych, zostało przedstawione wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego, a co za tym idzie uwzględniało mniejszą liczbę danych takich jak m.in. brak przedstawienia szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów.

## 11 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T<sup>12</sup> na liofilizat doustny (Grazax®) w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw w porównaniu z jedynym refundowanym preparatem, zawierającym alergoidy pyłków traw tj. podskórnym podawanym preparatem Purethal®.

Grazax jest stosowany w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u pacjentów z klinicznie istotnymi objawami. Jest on immunoterapią alergenową, która na skutek systematycznego podawania alergenu osobom uczulonym w celu modyfikacji odpowiedzi immunologicznej na alergen, zapewnia trwałe zniesienie objawów, zmniejszenie zapotrzebowania na leki, co w konsekwencji prowadzi do poprawienia jakości życia podczas późniejszego naturalnego kontaktu z alergenem. Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych wykazano, że preparat Grazax posiada właściwości modyfikujące przebieg choroby u dorosłych i dzieci, występujące w postaci długotrwałego skutku leczenia nieżyty nosa i zapalenia spojówek, obserwowanego po 2 latach od zakończenia 3-letniego okresu leczenia wyżej wymienionym produktem (ChPL Grazax).

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 21 października 2024 r. nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego produktu leczniczego Grazax® z preparatem Purethal® we wnioskowanej populacji chorych, spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego. Preparat Purethal® jest zatem **aktualnie stosowany i refundowany w Polsce pomimo braku potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych wysokiej jakości, a co za tym idzie niemożliwe jest formalne wykazanie przewagi jednej technologii nad drugą.** W związku z tym, niniejszą analizę przeprowadzono na podstawie 3 sezonowych badań RCT i 1 długookresowego badania, porównujących stosowanie 75 000 SQ-T SLIT z placebo w populacji dzieci z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanymi przez pyłki traw. Pacjenci we wszystkich badaniach mogli stosować ściśle określoną terapię objawową w obu ramionach. Ponadto, w ramach przeglądu zidentyfikowano także: 2 jednoramienne badania RWE: Kiotseridis 2018 i Gronke 2011 i 10 przeglądów systematycznych oceniających stosowanie produktu leczniczego Grazax® w analizowanej populacji chorych. Wszystkie opracowania wtórne spośród badań

---

<sup>12</sup> Standaryzowana jednostka jakości tabletki (ang. *Standardised Quality units Tablet, SQ-T*).

zgodnych z kryteriami włączenia/wykluczenia niniejszej analizy, zawierały wyłącznie co najmniej jedno z badań RCT, włączone do głównej części niniejszego raportu.

Czas trwania leczenia wynosił ok. 20 tyg. w badaniu P08067, 23 tyg. w badaniu P05239, 29 tyg. w badaniu GT-12 oraz w badaniu GAP 3 lata. Okresy leczenia przed rozpoczęciem GPS w wymienionych badaniach wynosiły odpowiednio: około 16 tyg., co najmniej 8 tyg., i co najmniej 12 tyg. Czas trwania obserwacji po leczeniu w badaniu GAP wynosił 2 lata (łącznie czas trwania badania wynosił łącznie 5 lat).

W ramach oceny niektórych parametrów, wyniki badań P05239 i GT-12 poddano metaanalizie. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz należy interpretować ostrożnie, ze względu na zidentyfikowane różnice pomiędzy badaniami takie jak na przykład: różnica w definicji „dodatniego wyniku testu skórniego na pyłek *P. pratense*” - w badaniu P05239 średnica bąbla >5 mm, a w badaniu GT-12 średnica bąbla >3 mm (co może prowadzić do uzyskania w badaniu P05239 wrażliwszej populacji) oraz brak kryterium włączenia ze względu na poziom FEV<sub>1</sub> w badaniu GT-12, a które w badaniu P05239 obejmowało włączanie pacjentów z FEV<sub>1</sub> na poziomie  $\geq 70\%$  wartości należnej. Średni wiek chorych w obu badaniach był zbliżony tj. odpowiednio 12 lat i 10 lat. W badaniu GT-12 średnio większy odsetek pacjentów niż w badaniu P05239 chorował na astmę (odpowiednio ok. 42% vs 26%).

Współwystępowanie astmy z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek jest czynnikiem ryzyka wystąpienia ciężkiej ogólnoustrojowej reakcji na immunoterapię alergenową (Bernstein 2004). W badaniu P05239 ok. 26% pacjentów chorowała na astmę. W badaniu GT-12 było to ponad 43% chorych.

Przeprowadzona w oparciu o badania sezonowe, analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do placebo, stasowanymi w terapiach dodanych do terapii standardowych, w populacji dzieci z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym przez pyłki traw, **wskazuje na istotnie statystycznie większą skuteczność ocenianej interwencji w zakresie:**

- mniejszego nasilenia objawów i zużycia leków (wynik TCS) w trakcie GPS: MD=-1,63 [95%CI: -3,02; -0,24], p=0,02;
- mniejszego nasilenia objawów i zużycia leków (wynik TCS) w trakcie pGPS MD=-2,12 [95%CI: -3,78; -0,46], p=0,01;
- mniejszego średniego nasilenia objawów AR/C (wynik DSS) niezależnie od analizowanego okresu:
  - GPS: MD=-0,65 [95%CI: -1,16, -0,14], p=0,01;
  - pGPS: MD=-1,09 [95%CI: -1,71, -0,46], p=0,0006;
  - hGPS: MD=-0,93 [95%CI: -1,65; -0,21], p=0,01;
- **mniejszego średniego nasilenia objawów alergicznego nieżyty nosa (nDSS):**
  - w trakcie pGPS: MD=-0,63 [95%CI: -1,18; -0,08], p=0,02;
  - w trakcie hGPS: MD=-0,61 [95%CI: -1,13; -0,09], p=0,02;
- **mniejszego średniego zużycie leków przeciwalergicznym w trakcie szczytowego okresu pylenia traw: MD=-0,77 [95%CI: -1,44; -0,10], p=0,02;**
- **lepszej jakości życia wg kwestionariusza RQLQ niezależnie od ocenianego okresu:**
  - GPS: MD=-0,32 [95%CI: -0,60; -0,04], p=0,02;
  - pGPS: MD=-0,72 [95%CI: -1,27; -0,17], p=0,01;



- **mniejszego zużycia leków ratunkowych łącznie (73% vs 88%):** OR=0,38 [95%CI: 0,19; 0,74], p=0,005; RD=-0,15 [95%CI: -0,25; -0,05], p=0,003; NNT<sub>81 dni</sub>=7 [95%CI: 5; 21] w trakcie sezonu pylenia traw;
- **mniejszego odsetka chorych stosujących następujące leki ratunkowe:**
  - loratydyna (60% vs 77%): OR=0,45 [95%CI: 0,26; 0,79], p=0,005; RD=-0,17 [95%CI: -0,29; -0,05], p=0,004; NNT<sub>81 dni</sub>=6 [95%CI: 4; 9];
  - budesonid (45% vs 62%): OR=0,51 [95%CI: 0,30; 0,85], p=0,01; RD=-0,17 [95%CI: -0,29; -0,04], p=0,009; NNT<sub>81 dni</sub>=6 [95%CI: 4; 24].

Wyniki przeprowadzonych analiz potwierdzają, że leczenie 75 000 SQ-T SLIT skutecznie łagodzi objawy ARC, zmniejsza potrzebę stosowania leków przeciwalergicznych oraz ratunkowych, a także poprawia jakość życia dzieci i młodzieży w wieku od 5 lat z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym przez pyłki traw. Różnica mediany DSS pomiędzy grupami w badaniu P05239, wynosząca 22% była porównywalna z tą otrzymaną w badaniu GT-12 (różnica pomiędzy grupami 75 000 SQ-T SLIT vs PLA wynosiła 24%). Różnica median DMS pomiędzy ocenianymi grupami była większa w badaniu P05239 w porównaniu z różnicą median DMS z badania GT-12 (81% vs 34%). Wyniki DMS należy jednak interpretować ostrożnie z uwagi na to, że bezwzględny wynik był niski, co mogło zaważyć procentową zmianę. Warto zauważyć jednak, że wyniki DSS były porównywalne w obydwu badaniach - tj. wskazywały na skuteczność leczenia 75 000 SQ-T SLIT w zakresie ocenianego parametru, pomimo że czas trwania GPS był blisko o 30% krótszy w badaniu P05239. Wyniki RQLQ, oceniane jedynie w badaniu P05239, wskazywały na istotnie statystycznie lepszą jakość życia pacjentów, leczonych analizowanym preparatem, a także wskazywały na osiągnięcie minimalnej, klinicznie istotnej różnicy ( $\geq 0,5$ ) (Juniper 1999) w trakcie sezonu pylenia traw.

Obserwowany w badaniach sezonowych wzrost poziomu IgG<sub>4</sub> oraz poziomu czynników blokujących IgE są spójne z wynikami wcześniejszych badań, a także dowodzą, że SLIT stosowane w odczulaniu na pyłki traw wywiera stymulujące działanie na system immunologiczny, co obserwuje się także w przypadku preparatów SCIT (Dahl 2008, Francis 2008).

Analiza bezpieczeństwa wykazała zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie 75 000 SQ-T SLIT, co jest naturalną obserwacją w przypadku porównania z placebo. Generalnie wyniki badań P05239 i GT-12 potwierdzają, że stosowanie SLIT było dobrze tolerowane, a do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: świąd jamy ustnej i podrażnienie gardła. Wspomniane zdarzenia niepożądane w miejscu aplikacji są typowe dla podjęzykowej drogi podania i zwykle nie prowadzą do odstawienia leku. Większość zdarzeń niepożądanych zazwyczaj występowała przez pierwsze 1-2 dni od wdrożenia leczenia i ustępowała samoistnie. Według dostępnych danych literaturowych, w innych badaniach dotyczących stosowania SLIT w populacji pediatrycznej, średni czas trwania świądu jamy ustnej i podrażnienia gardła wynosi 16 minut (Ibanez 2007).

Bezpieczeństwo jest jednym z najpoważniejszych zagadnień w przypadku oceny immunoterapii alergenowej u dzieci, szczególnie biorąc pod uwagę udokumentowaną historię poważnych, a nawet śmiertelnych reakcji, które wystąpiły po podaniu podskórnym (Bernstein 2010, Bernstein 2004). W ocenie badaczy, u żadnego z ocenianych w ramach niniejszej analizy pacjentów, nie wystąpiła ogólnoustrojowa reakcja alergiczna. U jednego pacjenta w badaniu P05239 zastosowano epinefrynę w odpowiedzi na pojawienie się

obrzęku naczynioruchowy warg o umiarkowanym nasileniu (i związanych z zastosowanym AIT), lekkiej dysfagii i sporadycznego kaszlu po przyjęciu pierwszej dawki 75 000 SQ-T SLIT. Wyniki analizy bezpieczeństwa, przeprowadzonej na podstawie badań P05239 i GT-12 są spójne z wynikami analiz bezpieczeństwa przeprowadzonych w oparciu o badania oceniające inne terapie AIT i obejmujące łącznie ponad 1100 pacjentów z ARC. We wspomnianych badaniach również nie odnotowano występowania wstrząsu anafilaktycznego (Calderon 2006, Dahl 2006, Durham 2006, Kleine-Tebbe 2006).

Alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek (ARC) należą do znanych czynników rozwoju astmy (Bousquet 2008, Valovirta 2017), a co za tym idzie ich leczenie może stanowić atrakcyjną metodę profilaktyki astmy u dzieci. Badanie GAP jest pierwszym, dużym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem, mającym na celu ocenę profilaktyki astmy za pomocą doustnej immunoterapii podjęzykowej u pacjentów z ARC. W omawianym badaniu, u 73 dzieci zdiagnozowano astmę zgodnie z predefiniowanymi kryteriami, ale nie u wszystkich występowały objawy astmy podczas 2-letniego okresu obserwacji pod koniec badań. Dane uzyskane w badaniu wskazują, że początek astmy nie może być uznany za zdarzenie dychotomiczne „tak/nie”, lecz raczej jest dynamicznym procesem objawów i wzorców leczenia. W trakcie przebiegu badania zaobserwowano, że u niektórych dzieci ze zdiagnozowaną astmą w dalszej części badania nie występowały objawy astmy, podczas gdy niektóre z dzieci bez zdiagnozowanej astmy, doświadczały objawów sugerujących występowanie astmy. Na tej podstawie można wnioskować, że diagnoza astmy w tej konkretnej populacji nie powinna opierać się wyłącznie na ocenie pojedynczego parametru jak np. wykazaniu odwracalnego upośledzenia czynności płuc, a raczej powinna polegać na szerszej ocenie klinicznej, uzyskanej w dłuższym okresie obserwacji, co jest praktykowane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (BTSSIGN 2016).

W badaniu GAP nie odnotowano wpływu leczenia 75 000 SQ-T SLIT na diagnozę astmy zgodnie z predefiniowanymi kryteriami, jednakże po uwzględnieniu różnych parametrów, obejmujących m.in. występowanie objawów astmy oraz stosowanie leków przeciwastmatycznych, wykazano wyraźny i spójny, korzystny wpływ terapii preparatem 75 000 SQ-T SLIT na stan zdrowia analizowanej populacji chorych. **Istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do placebo**, obserwowano w trakcie 2 lat obserwacji, następujących po 3-letnim okresie terapii, m.in. w zakresie:

- mniejszego odsetka chorych, wymagających stosowania leków przeciwastmatycznych (16% vs 24%): OR=0,61 [95%CI: 0,43; 0,87], p=0,006; RD=-0,08 [95%CI: -0,13; -0,02], p=0,005; NNT<sub>2 lata</sub>=13 [95%CI: 8; 43];
- mniejszego odsetka chorych z objawami astmy i stosujących leki przeciwastmatyczne (13% vs 22%): OR=0,54 [95%CI: 0,37; 0,78], p=0,001; RD=-0,09 [95%CI: -0,14; -0,04], p=0,0009; NNT<sub>2 lata</sub>=12 [95%CI: 8; 29];
- mniejszego odsetka chorych z objawami astmy, stosujących leki przeciwastmatyczne i z dodatnim wynikiem próby rozkurczowej (5% vs 10%): OR=0,49 [95%CI: 0,29; 0,85], p=0,01; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,01], p=0,009; NNT<sub>2 lata</sub>=21 [95%CI: 12; 82].

- **mniejszego odsetka chorych z jakimkolwiek objawami astmy (25% vs 3%):** OR=0,68 [95%CI: 0,50; 0,93], p=0,01; RD=-0,08 [95%CI: -0,14; -0,02], p=0,01; NNT<sub>2 lata</sub>=13 [95%CI: 8; 65] oraz z następującymi, poszczególnymi objawami astmy:
  - **duszność (14% vs 22%):** OR=0,57 [95%CI: 0,40; 0,83], p=0,003; RD=-0,08 [95%CI: -0,13; -0,03], p=0,003; NNT<sub>2 lata</sub>=13 [95%CI: 8; 37];
  - **ucisk w klatce piersiowej (9% vs 16%):** OR=0,52 [95%CI: 0,33; 0,80], p=0,003; RD=-0,07 [95%CI: -0,11; -0,02], p=0,002; NNT<sub>2 lata</sub>=15 [95%CI: 9; 42];
  - **świszczący oddech (10% vs 17%):** OR=0,52 [95%CI: 0,35; 0,80], p=0,002; RD=-0,07 [95%CI: -0,12; -0,03], p=0,002; NNT<sub>2 lata</sub>=14 [95%CI: 9; 38];
- **mniejszego odsetka chorych ze zdiagnozowaną astmą, u których raportowano występowanie objawów astmy i stosowanie leków przeciwastmatycznych (41% vs 74%):** OR=0,24 [95%CI: 0,09; 0,65], p=0,005; RD=-0,33 [95%CI: -0,55; -0,12], p=0,002; NNT<sub>2 lata</sub>=4 [95%CI: 2;9].

Istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu 75 000 SQ-T SLIT wykazano również po uwzględnieniu wyników dla całego okresu trwania badania GAP (tj. 3 lata terapii+2 lata okresu obserwacji) w zakresie częstości występowania objawów astmy i stosowania leków przeciwastmatycznych: OR=0,67, p=0,028. Obserwowany wpływ leczenia na stosowanie leków przeciwastmatycznych rósł wraz z upływem czasu ze względu na ciągły wzrost odsetka dzieci, stosujących leki przeciwastmatyczne w grupie placebo. Generalnie w badaniu GAP wykazano, że stosowanie 75 000 SQ-T SLIT vs PLA zapewnia istotną statystycznie redukcję objawów ARC o 22-30% (p<0,002) w ciągu 3 lat leczenia i 2 lat obserwacji. Ponadto uśrednione, roczne (oceniane w trakcie GPS) wyniki dotyczące jakości życia według kwestionariusza ARC-VAS również były istotnie statystycznie lepsze w grupie ocenianej interwencji. Wynik ARC VAS z 5. roku terapii potwierdza istotną statystycznie 22% redukcję objawów ARC vs placebo (p=0,005). Oprócz redukcji objawów, u dzieci leczonych analizowaną interwencją wykazano 27% redukcję zapotrzebowania na leki przeciwalergiczne (p<0,001). Na końcu badania odnotowano **istotne statystycznie zmniejszenie średnicy bąbla (punktowe testy skórne), który pojawił się po aplikacji alergenów pyłków traw (p<0,05) w grupie chorych leczonych 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu z grupą placebo.** Podsumowując leczenie preparatem 75 000 SQ-T SLIT zapobiegało występowaniu objawów astmy i konieczności stosowania leków przeciwastmatycznych w trakcie całego okresu trwania badania, co wskazuje na dodatkową korzyść leczenia chorych z ARC, wywołanym przez pyłki traw. Dodatkowo na podstawie wyników badania GAP można wnioskować, że leczenie analizowanym preparatem jest tym skuteczniejsze, im wcześniej się je rozpocznie, ponieważ oszacowane przez autorów badania współczynniki NNT rosły wraz z wiekiem pacjenta, z uwagi na to, że u młodszych dzieci ryzyko wystąpienia objawów astmy oraz stosowania leków przeciwastmatycznych jest większe. W przypadku analiz dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanego preparatu, jak nadmieniają autorzy badania GAP, w trakcie jego przebiegu nie zidentyfikowano nowych zagrożeń - otrzymane wyniki potwierdziły już znany profil bezpieczeństwa ocenianego preparatu (Valovirta 2017).

Skuteczność stosowania immunoterapii podjęzykowej w prewencji występowania objawów astmy u dzieci z alergią została pośrednio potwierdzona w dużym (N=118 754) retrospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzonym wśród pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i bez astmy. Badanie to wykazało, że u pacjentów leczonych AIT (N=2 431),



ryzyko wystąpienia „incydentu” astmy (zdefiniowanego jako występowanie objawów i co najmniej 2 recepty na wziewne kortykosteroidy) było niższe w porównaniu z chorymi, którzy nie przyjmowali AIT (RR=0,60 [95%CI: 0,42; 0,84] po upływie 5-letniego okresu obserwacji. Grupa AIT była leczona głównie immunoterapią podskórną, a tylko 10 pacjentów uwzględnionych w analizach przyjmowało terapię podjęzykową (badanie prowadzono niedługo po ich zatwierdzeniu regulacyjnym). Żaden z 10 pacjentów przyjmujących SLIT nie wykazywał objawów astmy w okresie obserwacji od 2007 do 2012 r. Badacze sugerują jednak, że AIT stosowane w opiece rutynowej może zapewniać 40% redukcję ryzyka rozwoju astmy u pacjentów z AR (Valovirta 2017, Schmitt 2015).

W ramach badania, oceniającego długoterminowy i modyfikujący przebieg choroby efekt stosowania tabletki SLIT u dorosłych wykazano, że średni wynik DSS dotyczący objawów ARC został zredukowany do 25% w porównaniu do grupy placebo, w której wynosił 36% po 5 lata terapii (Schmitt 2015). Analiza objawów ARC zgodnie z kwestionariuszem VAS podczas 3-letniego okresu leczenia i 2-letniego okresu obserwacji we wspomnianym badaniu również wskazywała na osiągnięcie istotnie statystycznie niższych wyników w grupie SLIT w porównaniu z grupą placebo ( $p < 0,01$ ) (ALK 2009). Otrzymane w ramach niniejszego raportu wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności preparatu 75 000 SQ-T SLIT we wnioskowanej populacji dzieci są zatem spójne z wynikami innych badań, przeprowadzonych w populacji dorosłych (Valovirta 2017).

Podsumowując, leczenie tabletkami 75 000 SQ-T SLIT w badaniu GAP zapobiegło występowaniu objawów astmy i stosowaniu leków przeciwastmatycznych u dzieci z ARC, wywołanym przez pyłki traw i bez wcześniejszej astmy. Efekt modyfikujący przebieg choroby był największy w trakcie okresu obserwacji - zarówno podczas GPS, jak i zimą. Terapia ocenianym preparatem przyczyniła się również do istotnie statystycznie większej redukcji objawów ARC i stosowania leków przeciwalergicznych. Efekt utrzymywał się 2 lata po ukończeniu leczenia i był porównywalny z tym, wcześniej wykazanym w populacji dorosłych. Wyniki kliniczne były spójne z wynikami immunologicznymi, które wykazały, że pod koniec badania dzieci leczone tabletkami SQ grass SLIT miały niższy całkowity poziom IgE, niższy poziom IgE swoistych dla pyłków traw i zmniejszoną reaktywność SPT na pyłki traw w porównaniu z dziećmi leczonymi placebo. Tabletki SQ grass SLIT nie miały wpływu na wystąpienie astmy (pierwszorzędowy punkt końcowy) zgodnie z predefiniowanymi kryteriami - niewiele dzieci spełniło te kryteria, a ich fenotypy kliniczne nie były stabilne w trakcie badania.

Wyniki badań klinicznych potwierdzają efekty uzyskiwane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których wykazano spójny profil bezpieczeństwa preparatu Grazax® z tym wykazanym w ramach badań klinicznych przeprowadzonych w populacji dzieci i młodzieży uczulonych na pyłki traw, przy jednocześnie wysokiej skuteczności w zakresie poprawy jakości życia. Ponadto wskazują na wysoki poziom zadowolenia ( $\geq 95\%$  pacjentów i lekarzy było zadowolonych z leczenia preparatem Grazax®) ze stosowanej technologii przy jednocześnie dobrym poziomie przestrzegania zaleceń lekarskich (generalnie przestrzeganie zaleceń lekarskich na poziomie  $>75\%$  obserwowano u 89,9% pacjentów) i dobrym poziomie współpracy chorego z lekarzem.

Produkt Grazax® 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.

Warto zaznaczyć, że we wszystkich 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 Grazax® w porównaniu do placebo, ale również na brak możliwości uzyskania podczas leczenia objawowego takich efektów zdrowotnych, jak przy immunoterapii podjęzykowej.

Dotychczas nie przeprowadzono badań *head-to-head* porównujących produkt leczniczy Grazax® z immunoterapią podskórną alergenami pyłków traw. Bezpośrednie porównania immunoterapii podskórnej i podjęzykowej wymagają bardziej złożonego podejścia metodologicznego i włączenia 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).

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. Wśród zalet SLIT wymienia się m.in. brak zastrzyków i możliwość przyjęcia preparatu od drugiej dawki w domu. Z kolei do wad SLIT należą: konieczność obserwacji w klinice po podaniu pierwszej dawki; rzadko występujące umiarkowane do ciężkich reakcje ogólnoustrojowe (<1:500 szans w ciągu 3 lat); większość chorych doświadcza niewielkich, miejscowych działań niepożądanych, zwykle samoograniczających się; trzeba pamiętać o codziennym przyjmowaniu dawek w domu. Do przeciwwskazań dla SCIT należą: konieczność zastrzyków (zwykle co miesiąc w przypadku fazy podtrzymującej dawkę, więcej w przypadku fazy zwiększania dawki); po każdym wstrzyknięciu należy być obserwowanym przez co najmniej 30 minut w klinice; występujące umiarkowane do ciężkich ogólnoustrojowe reakcje alergiczne: szansa 1:2000 na wstrzyknięcie, mniej w przypadku alergoidów; częste, niewielkie, miejscowe działania niepożądane (EAACI 2017 - wytyczne europejskie). Dodatkowe zalety terapii SLIT obejmują możliwość stosowania jej nie tylko w ramach schematów całorocznych, ale i okołosezonowych. Jak dotychczas wykazano, stosowanie okołosezonowej terapii podjęzykowej w leczeniu nieżyty nosa, wywołanego pyłkami, jest tak samo skuteczne i bezpieczne jak terapii całorocznej, a jego efekty utrzymują się po zakończeniu leczenia (Demoly 2015). Taki schemat leczenia jest mniej uciążliwy dla chorego, ponieważ pacjent nie musi go stosować codziennie przez 3-5 lat trwania odczulania. Stosowanie preparatu Grazax® jest zatem możliwe i skuteczne w ramach schematu okołosezonowego.

Podsumowując, efekt kliniczny produktu leczniczego Grazax® potwierdzono w wysokiej jakości badaniach, tj. podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych, a preparat Purethal® 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 preparatem Purethal®. Biorąc pod uwagę miejsce obu technologii w wytycznych (m.in. EAACI 2018, ARIA 2019) i praktykę kliniczną, można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym przez pyłki traw.

Ponadto, warto podkreślić, że produkt leczniczy Grazax® jest rekomendowany przez *Haute Autorité de Santé* (Francja; HAS 2016, HAS 2010) 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 2017).

Mając na uwadze powyższe, doustne leczenie Grazax®, 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.



## 12 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Do dnia 21 października 2024 r. nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego produktu leczniczego Grazax® z preparatem Purethal® we wnioskowanej populacji chorych.

W związku z tym, niniejszą analizę przeprowadzono na podstawie 3 sezonowych badań RCT, 1 długookresowego badania RCT i 10 opracowań wtórnych, porównujących stosowanie 75 000 SQ-T SLIT z placebo w populacji dzieci z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanymi przez pyłki traw. Do analiz, w ramach oceny efektywności praktycznej standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T na liofilizat doustny (Grazax®) w leczeniu wnioskowanej populacji chorych włączono również 2 badania, spełniające predefiniowane kryteria włączenia.

**Podsumowanie wyników analizy skuteczności 75 000 SQ-T SLIT (tj. wnioskowany preparat Grazax®) vs PLA w populacji chorych z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym przez pyłki traw** przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 76. Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania 75 000 SQ-T SLIT (Grazax®) vs PLA u pacjentów od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanymi przez pyłki traw.

Punkt końcowy	Wyniki
Badania sezonowe	
Średnie nasilenie objawów i zużycie leków (TCS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>istotnie statystycznie mniejsze nasilenie objawów i zużycie leków (TCS) w grupie 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w trakcie GPS: MD=-1,63 [95%CI: -3,02; -0,24], p=0,02;</li> <li>istotnie statystycznie mniejsze nasilenie objawów i zużycie leków (TCS) w grupie 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w trakcie pGPS: MD=-2,12 [95%CI: -3,78; -0,46], p=0,01.</li> </ul>
Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i/ lub zapalenia spojówek (DSS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i/ lub zapalenia spojówek (DSS) w grupie 75 000 SQ-T SLIT vs PLA niezależnie od analizowanego okresu: <ul style="list-style-type: none"> <li>GPS: MD=-0,65 [95%CI: -1,16; -0,14], p=0,01;</li> <li>pGPS: MD=-1,09 [95%CI: -1,71; -0,46], p=0,0006;</li> <li>hGPS: MD=-0,93 [95%CI: -1,65; -0,21], p=0,01.</li> </ul> </li> </ul>
Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa (nDSS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa (nDSS) w grupie 75 000 SQ-T SLIT vs PLA: <ul style="list-style-type: none"> <li>w trakcie pGPS: MD=-0,63 [95%CI: -1,18; -0,08], p=0,02;</li> <li>w trakcie hGPS: MD=-0,61 [95%CI: -1,13; -0,09], p=0,02.</li> </ul> </li> <li>w trakcie całego GPS nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 75 000 SQ-T SLIT i PLA: MD=-0,37 [95%CI: -0,80; 0,06], p=na</li> </ul>
Średnie nasilenie objawów zapalenia spojówek (eDSS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie średniego nasilenia objawów zapalenia spojówek (eDSS) niezależnie od ocenianego okresu: <ul style="list-style-type: none"> <li>GPS: MD=-0,13 [95%CI: -0,32; 0,06], p=ns;</li> <li>pGPS: MD=-0,27 [95%CI: -0,55; 0,01], p=ns.</li> </ul> </li> </ul>
Średnie zużycie leków	<ul style="list-style-type: none"> <li>istotnie statystycznie mniejsze średnie zużycie leków</li> </ul>

Punkt końcowy	Wyniki
przeciwalergicznym (DMS)	<p><b>przeciwalergicznym</b> w grupie 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w trakcie szczytowego okresu pylenia traw: MD=-0,77 [95%CI: -1,44; -0,10], p=0,02.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w wynikach dla catego GPS i hGPS: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ GPS: MD=-0,41 [95%CI: -0,95; 0,13], p=ns;</li> <li>○ hGPS: MD=-0,85 [95%CI: -1,93; 0,23], p=ns.</li> </ul> </li> </ul>
Jakość życia według kwestionariusza RQLQ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w grupie 75 000 SQ-T SLIT obserwowano <b>istotnie statystycznie lepszą jakość życia wg kwestionariusza RQLQ</b> w porównaniu do grupy PLA niezależnie od ocenianego okresu: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ GPS: MD=-0,32 [95%CI: -0,60; -0,04], p=0,02;</li> <li>○ pGPS: MD=-0,72 [95%CI: -1,27; -0,17], p=0,01.</li> </ul> </li> </ul>
Stosowane leki ratunkowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w grupie 75 000 SQ-T SLIT raportowano <b>istotnie statystycznie mniejsze zużycie leków ratunkowych łącznie</b> w porównaniu do grupy placebo (73% vs 88%): OR=0,38 [95%CI: 0,19; 0,74], p=0,005; RD=-0,15 [95%CI: -0,25; -0,05], p=0,003; NNT<sub>81 dni</sub>=7 [95%CI: 5; 21] w trakcie sezonu pylenia traw.</li> <li>• <b>istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych z grupy 75 000 SQ-T SLIT w odniesieniu do grupy placebo stosował następujące leki ratunkowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ loratydynę (60% vs 77%): OR=0,45 [95%CI: 0,26; 0,79], p=0,005; RD=-0,17 [95%CI: -0,29; -0,05], p=0,004; NNT<sub>81 dni</sub>=6 [95%CI: 4; 9];</li> <li>○ budezonid (45% vs 62%): OR=0,51 [95%CI: 0,30; 0,85], p=0,01; RD=-0,17 [95%CI: -0,29; -0,04], p=0,009; NNT<sub>81 dni</sub>=6 [95%CI: 4; 24].</li> </ul> </li> <li>• U porównywalnego odsetka pacjentów w obydwu grupach odnotowano stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ lewokabastyny (47% vs 55%): OR=0,71 [95%CI: 0,43; 1,19], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,21; 0,04], p=ns; NNT<sub>81 dni</sub>=na;</li> <li>○ prednizolonu (6% vs 4%): OR=1,48 [95%CI: 0,46; 4,79], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,04; 0,07], p=ns; NNT<sub>81 dni</sub>=na.</li> </ul> </li> </ul>
Liczba dni, w których stosowano leki ratunkowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w grupie 75 000 SQ-T SLIT <b>odnotowano istotnie statystycznie mniejszą liczbę dni</b>, w których stosowano wszystkie leki ratunkowe łącznie w całej populacji FAS w trakcie GPS (25% vs 32%): OR=0,71 [95%CI: 0,66; 0,76], p&lt;0,00001; RD=-0,07 [95%CI: -0,08; -0,06], p&lt;0,00001; NNT<sub>15 910 dni</sub>=15 [95%CI: 13; 18];</li> <li>• w grupie 75 000 SQ-T SLIT <b>odnotowano istotnie statystycznie mniejszą liczbę dni</b>, w których stosowano następujące leki ratunkowe w całej populacji FAS w trakcie GPS <ul style="list-style-type: none"> <li>○ loratydyna (20% vs 27%): OR=0,68 [95%CI: 0,63; 0,73], p&lt;0,00001; RD=-0,07 [95%CI: -0,08; -0,06], p&lt;0,00001; NNT<sub>15 910 dni</sub>=15 [95%CI: 13; 18];</li> <li>○ lewokabastyna (6% vs 10%): OR=0,57 [95%CI: 0,51; 0,65], p&lt;0,00001; RD=-0,04 [95%CI: -0,05; -0,03], p&lt;0,00001; NNT<sub>15 910 dni</sub>=25 [95%CI: 21; 32];</li> </ul> </li> </ul>



Punkt końcowy	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ budezonid (10% vs 11%): OR=0,90 [95%CI: 0,81; 0,99], p=0,04; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,0005], p=0,04; NNT<sub>15 910 dni</sub> =100 [95%CI: 52; 1831];</li> <li>• nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie liczby dni, w których stosowano prednizolon w trakcie GPS (&lt;1% vs &lt;1%): OR=1,00 [95%CI: 0,73; 1,37], p=ns; RD=-0,00 [95%CI: -0,003; 0,003], p=ns; NNT<sub>15 910 dni</sub> =na.</li> </ul>
Stężenie IgG <sub>4</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• raportowano wzrost poziomu przeciwciał IgG<sub>4</sub> we wszystkich analizowanych punktach czasowych w porównaniu do wartości wyjściowych w obydwu grupach (z wyjątkiem chwilowego spadku w trakcie pGPS w grupie placebo); w trakcie szczytowego okresu pylenia traw (pGPS) średni poziom IgG<sub>4</sub> był <b>istotnie statystycznie</b> (p&lt;0,001) wyższy w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do grupy placebo i utrzymał się do końca trwania badania P05239; poziom IgG<sub>4</sub> w grupie interwencji wzrósł o 32 kU/L po 7,3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia w badaniu P05239; w badaniu GT-12 można zaobserwować stały poziom IgG<sub>4</sub> w przebiegu całego badania w grupie placebo, przy czym w grupie 75 000 SQ-T SLIT zauważalny jest stopniowy wzrost poziomu analizowanego parametru i jego stabilizacja pod koniec GPS. Różnice w poziomach IgG<sub>4</sub> były <b>istotne statystycznie</b> podczas każdej wizyty (p&lt;0,001) i wskazywały na istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu 75 000 SQ-T SLIT..</li> </ul>
Stężenie IgE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w przebiegu badania GT-12, można zauważyć, że poziomy IgE są przesunięte względem siebie w zależności od grupy i generalnie wykazują trend wzrostowy. W przebiegu krzywej IgE w grupie interwencji obserwowany jest stopniowy wzrost. W przypadku grupy placebo, poziom IgE nagle rośnie (powyżej maksymalnego poziomu odnotowanego w grupie interwencji) wraz z nadejściem sezonu pylenia traw (z wyjątkiem chwilowego spadku w trakcie pGPS).</li> </ul>
Poziom czynników blokujących IgE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• generalnie raportowano wzrost poziomu czynników blokujących IgE we wszystkich analizowanych punktach czasowych w porównaniu do wartości wyjściowych w obydwu grupach i w obydwu badaniach (w badaniu P05239 zaobserwowano niewielki spadek w obydwu grupach pod koniec GPS); różnica pomiędzy grupami (istotnie statystycznie wyższy poziom omawianych czynników w grupie 75 000 SQ-T SLIT) była istotna statystycznie podczas każdej z wizyt; w badaniu P05239 poziom średniego efektu inhibicyjnego czynników blokujących IgE wzrósł o 0,25 po 7,3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.</li> </ul>
<b>Badanie długookresowe</b>	
Zdiagnozowana astma - wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ryzyko wystąpienia astmy (rozpoznanej według wspomnianych kryteriów) było zbliżone w grupach 75 000 SQ-T SLIT i placebo: HR=0,9 [95%CI: 0,57; 1,43], p=ns;</li> <li>• u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach zdiagnozowano astmę (9% vs 9%): OR=0,90 [95%CI: 0,55; 1,45], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,03], p=ns; NNT<sub>2 lata</sub>=na;</li> <li>• spośród chorych ze zdiagnozowaną astmą, występowanie jej objawów i stosowanie leków przeciwastmatycznych raportowano u <b>istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych leczonych preparatem 75 000 SQ-T SLIT</b> (41% vs 74%): OR=0,24 [95%CI: 0,09; 0,65], p=0,005; RD=-0,33 [95%CI: -0,55; -0,12], p=0,002; NNT<sub>2 lata</sub>=4</li> </ul>



Punkt końcowy	Wyniki
	[95%CI: 2;9].
Stosowanie leków przeciwastmatycznych - wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych przyjmujących 75 000 SQ-T SLIT wymagał stosowania leków przeciwastmatycznych w porównaniu z chorymi z grupy PLA (16% vs 24%):</b> OR=0,61 [95%CI: 0,43; 0,87], p=0,006; RD=-0,08 [95%CI: -0,13; -0,02], p=0,005; NNT<sub>2 lata</sub>=13 [95%CI: 8; 43].</li> </ul>
Występowanie objawów astmy i/lub stosowanie leków przeciwastmatycznych - wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 75 000 SQ-T SLIT i placebo w zakresie występowania objawów astmy lub stosowania leków przeciwastmatycznych od ostatniej wizyty (w trakcie GPS w 5. roku) do końca trwania badania (16% vs 20%): OR=0,73 [95%CI: 0,50; 1,05], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,10; 0,01], p=ns; NNT<sub>2 lata</sub>=na;</li> <li>• <b>U istotnie statystycznie mniejszych odsetkach chorych w grupie 75 000 SQ-T SLIT w trakcie 2-letniego okresu obserwacji zaobserwowano:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ występowanie objawów astmy i stosowanie leków przeciwastmatycznych (13% vs 22%): OR=0,54 [95%CI: 0,37; 0,78], p=0,001; RD=-0,09 [95%CI: -0,14; -0,04], p=0,0009; NNT<sub>2 lata</sub>=12 [95%CI: 8; 29];</li> <li>○ konieczność stosowania leków przeciwastmatycznych (16% vs 24%): OR=0,61 [95%CI: 0,43; 0,87], p=0,006; RD=-0,08 [95%CI: -0,13; -0,02], p=0,005; NNT<sub>2 lata</sub>=13 [95%CI: 8; 43];</li> <li>○ występowanie objawów astmy, stosowanie leków przeciwastmatycznych i dodatni wynik próby rozkurczowej (5% vs 10%): OR=0,49 [95%CI: 0,29; 0,85], p=0,01; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,01], p=0,009; NNT<sub>2 lata</sub>=21 [95%CI: 12; 82].</li> </ul> </li> <li>• brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ występowania objawów astmy i stosowania leków przeciwastmatycznych u chorych bez zdiagnozowanej astmy (7% vs 11%): OR=0,60 [95%CI: 0,36; 1,01], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,0002], p=ns; NNT<sub>2 lata</sub>=na;</li> <li>○ występowania objawów astmy, stosowania ICS i dodatniego wyniku próby rozkurczowej (3% vs 7%): OR=0,72 [95%CI: 0,39; 1,31], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,05; 0,01], p=ns; NNT<sub>2 lata</sub>=na.</li> </ul> </li> </ul>
Występowanie poszczególnych objawów astmy - wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w grupie 75 000 SQ-T obserwowano <b>istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych z jakimikolwiek objawami astmy (25% vs 3%):</b> OR=0,68 [95%CI: 0,50; 0,93], p=0,01; RD=-0,08 [95%CI: -0,14; -0,02], p=0,01; NNT<sub>2 lata</sub>=13 [95%CI: 8; 65] oraz z następującymi, poszczególnymi objawami astmy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ duszność (14% vs 22%): OR=0,57 [95%CI: 0,40; 0,83], p=0,003; RD=-0,08 [95%CI: -0,13; -0,03], p=0,003; NNT<sub>2 lata</sub>=13 [95%CI: 8; 37];</li> <li>○ ucisk w klatce piersiowej (9% vs 16%): OR=0,52 [95%CI: 0,33; 0,80], p=0,003; RD=-0,07 [95%CI: -0,11; -0,02],</li> </ul> </li> </ul>

Punkt końcowy	Wyniki
	<p><math>p=0,002</math>; <math>NNT_{2\text{ lata}}=15</math> [95%CI: 9; 42];</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ świszczący oddech (10% vs 17%): <math>OR=0,52</math> [95%CI: 0,35; 0,80], <math>p=0,002</math>; <math>RD=-0,07</math> [95%CI: -0,12; -0,03], <math>p=0,002</math>; <math>NNT_{2\text{ lata}}=14</math> [95%CI: 9; 38];</li> <li>• brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku chorych z kaszlem (jako objawem astmy) (15% vs 16%): <math>OR=0,90</math> [95%CI: 0,62; 1,32], <math>p=ns</math>; <math>RD=-0,01</math> [95%CI: -0,06; 0,04], <math>p=ns</math>; <math>NNT_{2\text{ lata}}=na</math>.</li> </ul>
<p>Występowanie objawów astmy i/lub stosowanie leków astmatycznych - wyniki dla 5-letniego okresu trwania badania</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>istotnie statystycznie mniejsza częstość występowania objawów astmy i stosowania leków przeciwastmatycznych w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do grupy placebo:</b> <math>OR=0,67</math>, <math>p=0,028</math>, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ istotnie statystycznie mniejsza częstość występowania objawów astmy w grupie 75 000 SQ-T SLIT: <math>OR=0,71</math>, <math>p=0,05</math>;</li> <li>○ istotnie statystycznie mniejsza częstość stosowania leków przeciwastmatycznych w grupie 75 000 SQ-T SLIT: <math>OR=0,72</math>, <math>p=0,047</math>.</li> </ul> </li> </ul>
<p>Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w występowaniu objawów astmy lub stosowaniu leków przeciwastmatycznych w 1. roku badania (16% vs 18%): <math>OR=0,86</math> [95%CI: 0,59; 1,25], <math>p=ns</math>; <math>RD=-0,02</math> [95%CI: -0,07; 0,03], <math>p=ns</math>; <math>NNT_{1\text{ rok}}=na</math>.</li> <li>• <b>istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych przyjmujących 75 000 SQ-T SLIT doświadczał objawów astmy lub stosował leki przeciwastmatyczne:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w 2. roku trwania badania (20% vs 26%): <math>OR=0,69</math> [95%CI: 0,49; 0,97], <math>p=0,03</math>; <math>RD=-0,06</math> [95%CI: -0,12; -0,01], <math>p=0,03</math>; <math>NNT_{1\text{ rok}}=16</math> [95%CI: 9; 167];</li> <li>○ w 3. roku trwania badania (16% vs 23%): <math>OR=0,62</math> [95%CI: 0,43; 0,89], <math>p=0,009</math>; <math>RD=-0,07</math> [95%CI: -0,12; -0,02], <math>p=0,009</math>; <math>NNT_{1\text{ rok}}=14</math> [95%CI: 9; 55];</li> <li>○ w 4. roku trwania badania (19% vs 27%): <math>OR=0,62</math> [95%CI: 0,44; 0,87], <math>p=0,006</math>; <math>RD=-0,08</math> [95%CI: -0,14; -0,02], <math>p=0,005</math>; <math>NNT_{1\text{ rok}}=4</math> [95%CI: 4; 5];</li> <li>○ w 5. roku trwania badania (18% vs 27%): <math>OR=0,58</math> [95%CI: 0,41; 0,81], <math>p=0,002</math>; <math>RD=-0,09</math> [95%CI: -0,15; -0,04], <math>p=0,001</math>; <math>NNT_{1\text{ rok}}=11</math> [95%CI: 7; 28].</li> </ul> </li> </ul>
<p>Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych oceniane podczas wizyt zimowych (poza GPS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>od 3. roku trwania badania u chorych z grupy 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu z grupą PLA istotnie statystycznie rzadziej występowały objawy astmy lub stosowano leki przeciwastmatyczne:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ rok 3 (9% vs 14%): <math>OR=0,60</math> [95%CI: 0,39; 0,94], <math>p=0,03</math>; <math>RD=-0,05</math> [95%CI: -0,09; -0,01], <math>p=0,02</math>; <math>NNT_{1\text{ rok}}=21</math> [95%CI: 11; 156];</li> <li>○ rok 4 (8% vs 14%): <math>OR=0,55</math> [95%CI: 0,35; 0,87], <math>p=0,01</math>; <math>RD=-</math></li> </ul> </li> </ul>



Punkt końcowy	Wyniki
	<p>0,06 [95%CI: -0,10; -0,01], p=0,009; NNT<sub>1 rok</sub>=18 [95%CI: 10; 71];</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ rok 5 (9% vs 16%): OR=0,48 [95%CI: 0,31; 0,75], p=,001; RD=-0,08 [95%CI: -0,12; -0,03], p=0,0008; NNT<sub>1 rok</sub>=14 [95%CI: 9; 32].</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W 1. i 2. roku trwania badania, u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach odnotowano występowania objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych podczas wizyt zimowych: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ rok 1 (9% vs 6%): OR=1,50 [95%CI: 0,88; 2,56], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns; NNT<sub>1 rok</sub>=na;</li> <li>○ rok 2 (12% vs 11%): OR=1,16 [95%CI: 0,75; 1,79], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,03; 0,06], p=ns; NNT<sub>1 rok</sub>=na.</li> </ul> </li> </ul>
<p>Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych oceniane podczas wizyt letnich (w trakcie GPS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie 75 000 SQ-T doświadczał objawów astmy lub przyjmował leki przeciwastmatyczne w porównaniu do grupy placebo już od 2. roku terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ rok 2 (13% vs 22%): OR=0,53 [95%CI:0,37; 0,77], p=0,001; RD=-0,09 [95%CI:-0,14; -0,04], p=0,0008; NNT<sub>1 rok</sub>=12 [95%CI:8; 27];</li> <li>○ rok 3 (11% vs 16%): OR=0,64 [95%CI:0,43; 0,97], p=0,03; RD=-0,05 [95%CI:-0,10; -0,004], p=0,03; NNT<sub>1 rok</sub>=20 [95%CI:11; 233];</li> <li>○ rok 4 (14% vs 23%): OR=0,52 [95%CI:0,36; 0,75], p=0,0005; RD=-0,10 [95%CI:-0,15; -0,04], p=0,0004; NNT<sub>1 rok</sub>=11 [95%CI:7; 24];</li> <li>○ rok 5 (16% vs 21%): OR=0,68 [95%CI:0,48; 0,98], p=0,04; RD=-0,06 [95%CI:-0,11; -0,004], p=0,04; NNT<sub>1 rok</sub>=18 [95%CI:10; 274].</li> </ul> </li> <li>• u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach odnotowano (w trakcie wizyt letnich) występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych (10% vs 14%): OR=0,67 [95%CI:0,43; 1,03], p=ns; RD=-0,04 [95%CI:-0,09; 0,002], p=ns; NNT<sub>1 rok</sub>=na.</li> </ul>
<p>Stosowanie leków przeciwastmatycznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• od 4. roku trwania badania, odsetek pacjentów przyjmujących leki przeciwastmatyczne był istotnie statystycznie mniejszy w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do placebo: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ rok 4 (11% vs 20%): OR=0,51 [95%CI:0,34; 0,76], p=0,0009; RD=-0,09 [95%CI:-0,13; -0,04], p=ns; NNT<sub>1 rok</sub>=12 [95%CI:8; 28];</li> <li>○ rok 5 (11% vs 19%): OR=0,51 [95%CI:0,34; 0,77], p=0,001; RD=-0,08 [95%CI:-0,13; -0,03], p=ns; NNT<sub>1 rok</sub>=13 [95%CI:8; 30];</li> </ul> </li> </ul>



Punkt końcowy	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w trakcie pierwszych trzech lat terapii, zbliżone odsetki chorych w obydwu grupach stosowały leki przeciwastmatyczne:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ rok 1 (10% vs 8%): OR=1,18 [95%CI:0,73; 1,92], p=ns; RD=0,01 [95%CI:-0,03; 0,05], p=ns; NNT<sub>1rok</sub>=na;</li> <li>○ rok 2 (13% vs 13%): OR=0,98 [95%CI:0,65; 1,48], p=ns; RD=-0,002 [95%CI:-0,05; 0,04], p=ns; NNT<sub>1rok</sub>=na;</li> <li>○ rok 3 (12% vs 14%): OR=0,83 [95%CI:0,55; 1,24], p=ns; RD=-0,02 [95%CI:-0,07; 0,02], p=ns; NNT<sub>1rok</sub>=na.</li> </ul> </li> </ul>
Wynik ARC VAS w trakcie GPS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• uśrednione roczne (ocena w trakcie GPS) wyniki ARC VAS, w każdym roku trwania badania były istotnie statystycznie lepsze w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do placebo:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ rok 1: MD=-6,10 [95%CI:-11,12; -1,08], p=0,02;</li> <li>○ rok 2: MD=-8,50 [95%CI:-13,66; -3,34], p=0,001;</li> <li>○ rok 3: MD=-9,20 [95%CI:-14,36; -4,04], p=0,0005;</li> <li>○ rok 4: MD=-6,80 [95%CI:-11,96; -1,64], p=0,01;</li> <li>○ rok 5: MD=-5,90 [95%CI:-11,21; -0,59], p=0,03.</li> </ul> </li> </ul>
Dzienny wynik ARC VAS, DMS - wyniki dla GPS 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• istotnie statystycznie niższy dzienny wynik ARC VAS w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do placebo: MD=-4,30 [95%CI:-8,26; -0,34], p=0,03;</li> <li>• istotnie statystycznie niższy wynik DMS w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do placebo: MD=-1,80 [95%CI:-3,43; -0,17], p=0,03.</li> </ul>
Parametry laboratoryjne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• średni wzrost, zarówno poziomu specyficznych dla Ph p IgE (p&lt;0,001) jak i całkowitego poziomu IgE (p&lt;0,05) był istotnie statystycznie mniejszy w grupie pacjentów leczonych 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do grupy placebo - po 3 latach leczenia oraz po kolejnych 2 latach okresu obserwacji;</li> <li>• poziom specyficznych IgG<sub>4</sub> rósł w trakcie badania w obydwu grupach; średnia zmiana poziomu specyficznych IgG<sub>4</sub> od poziomu wyjściowego była istotnie statystycznie większa w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do grupy placebo, zarówno po 3 latach leczenia jak i kolejnych 2 latach okresu obserwacji (p&lt;0,001);</li> <li>• istotna statystycznie korzystniejsza zmiana w średnicy bąbla (punktowe testy skórne), który pojawił się po aplikacji alergenów pyłków traw na końcu badania (p&lt;0,05) w grupie chorych leczonych 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu z grupą placebo.</li> </ul>
<b>Badania efektywności praktycznej</b>	
Przestrzeganie zaleceń lekarskich i współpraca z lekarzem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie z powodu nieprzestrzegania zaleceń lekarskich przerwało 121 (15,2%) pacjentów w wieku &lt;18 lat w badaniu Gronke 2011;</li> <li>• przestrzeganie zaleceń lekarskich na poziomie &gt;75% obserwowano u 89,9% pacjentów w badaniu Gronke 2011;</li> <li>• poziomu współpracy chorego z lekarzem (ang. <i>adherence</i>) w populacji pediatrycznej (tj. w wieku 5-15 lat) w badaniu Kiotseridis 2018 wynosił 97,1% po 1. miesiącu terapii, 92,1% po pierwszym GPS, 92,0% po 2 latach terapii oraz 83,1% po 3 latach terapii; przeoczenie było najczęstszą przyczyną obniżenia poziomu</li> </ul>

Punkt końcowy	Wyniki
	współpracy pacjenta z lekarzem.
Występowanie objawów i stosowanie leków objawowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniu Gronka 2011, u 81,5% pacjentów w wieku &lt;18 roku życia zaobserwowano redukcję objawów ze strony nosa w porównaniu z poprzednim sezonem pylenia traw, a u 92,6% pacjentów w wieku &lt;18 roku życia redukcję stosowanych leków objawowych.</li> </ul>
Jakość życia	<ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniu Gronke 2011 poprawę samopoczucia w porównaniu do poprzednich lat uzyskano u 90,4% pacjentów; odsetek chorych i lekarzy zadowolonych z zastosowanego leczenia preparatem Grazax® wynosił &gt;95%;</li> <li>wyniki kwestionariusza PADQLQ (w badaniu Kiotseridis 2018) wskazują na istotną statystycznie poprawę jakości życia chorych dzieci w odniesieniu do pierwszej wizyty zarówno w przypadku pomiarów w trakcie sezonu pylenia traw oraz podczas zaplanowanych wizyt pomiędzy GPS; całkowity wynik kwestionariusza PADQLQ poprawił się z 2,31 na 1,06 po pierwszym roku terapii, na 0,803 po drugim roku terapii oraz na 0,733 po 3 latach leczenia (<math>p &lt; 0,01</math>). Odnotowano ponadto istotną statystycznie poprawę jakości życia w zakresie wszystkich domen (tj. domen dotyczących oceny stanu fizycznego, emocjonalnego i domeny praktycznej) ocenianych w czasie trwania leczenia; różnica wynosząca 1,6 znacząco przekraczała wartość 0,4, uważaną za minimalną, klinicznie istotną różnicę dla 3-letniego okresu leczenia.</li> </ul>
Wygoda stosowania AIT i zadowolenie z leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniu Gronke 2011, 96,1% chorych oceniło wygodę stosowania AIT jako łatwą.</li> </ul>

ARC - alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek; DMS - dobowe zużycie leków przeciwalergicznych (ang. *daily medication score*); GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); hGPS - okres z wysokim poziomem pylenia traw (ang. *high-level grass pollen season*); IgE - immunoglobulina E; IgG4 - immunoglobulina G4; pGPS - szczytowy okres pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*); RQLQ - ocena jakości życia według kwestionariusza standaryzowanego dla nieżyty nosa i zapalenia spojówek (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*); VAS - wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*).

Tab. 77. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania 75 000 SQ-T SLIT (Grazax®) vs PLA u pacjentów od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanymi przez pyłki traw.

Punkt końcowy	Wyniki
Badania sezonowe	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w zależności od stopnia nasilenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>wszystkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>, TRAEs) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do placebo (53% vs 29%): OR=2,76 [95%CI: 1,64; 4,64], <math>p=0,0001</math>; RD=0,24 [95%CI: 0,12; 0,36], <math>p &lt; 0,0001</math>; NNH<sub>29 tyg.</sub>=4 [95%CI: 2; 8];</li> <li>z porównywalną częstością w obydwu grupach występowały: <ul style="list-style-type: none"> <li>poważne TRAEs (sTRAEs) (&lt;1% vs 1%): OR=3,05 [95%CI: 0,12; 75,53], <math>p=ns</math>; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], <math>p=ns</math>; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;</li> <li>TRAEs o umiarkowanym nasileniu (12% vs 9%): OR=1,30 [95%CI: 0,58; 2,89], <math>p=ns</math>; RD=0,02 [95%CI: -0,05; 0,10], <math>p=ns</math>; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;</li> </ul> </li> </ul>



Punkt końcowy	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> <li>z istotnie statystycznie większą częstością w grupie 75 000 SQ-T SLIT występowały TRAEs o łagodnym nasileniu (53% vs 29%): OR=3,70 [95%CI: 2,14; 6,42], p&lt;0,00001; RD=0,29 [95%CI: 0,17; 0,40], p&lt;0,00001; NNH<sub>29 tyg.</sub>=3 [95%CI: 2; 5].</li> </ul>
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i występujące u co najmniej 5% chorych w jednej z grup występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu z PLA (57% vs 17%): OR=7,63 [95%CI: 5,08; 11,46], p&lt;0,00001; RD=0,40 [95%CI: 0,33; 0,47], p&lt;0,00001; NNH<sub>26 tyg.</sub>=2 [95%CI: 2; 3], w tym poszczególne TRAEs tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>świąd jamy ustnej (36% vs 3%): OR=17,96 [95%CI: 8,87; 36,36], p&lt;0,00001; RD=0,33 [95%CI: 0,27; 0,39], p&lt;0,00001; NNH<sub>26 tyg.</sub>=3 [95%CI: 2; 3];</li> <li>podrażnienie gardła (25% vs 2%): OR=14,77 [95%CI: 6,68; 32,64], p&lt;0,00001; RD=0,23 [95%CI: 0,18; 0,28], p&lt;0,00001; NNH<sub>26 tyg.</sub>=4 [95%CI: 3; 5];</li> <li>zapalenie jamy ustnej (15% vs 1%): OR=14,57 [95%CI: 3,40; 62,43], p=0,0003; RD=0,14 [95%CI: 0,08; 0,19], p&lt;0,00001; NNH<sub>23 tyg.</sub>=7 [95%CI: 5; 12];</li> <li>ból jamy ustnej i gardła (8% vs 2%): OR=3,59 [95%CI: 1,16; 11,13], p=0,03; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,02; NNH<sub>23 tyg.</sub>=17 [95%CI: 9; 99];</li> <li>świąd ucha (11% vs 1%): OR=21,68 [95%CI: 2,88; 163,44], p=0,003; RD=0,11 [95%CI: 0,06; 0,16], p&lt;0,0001; NNH<sub>23 tyg.</sub>=9 [95%CI: 6; 16];</li> <li>obrzęk jamy ustnej (10% vs 1%): OR=19,26 [95%CI: 2,54; 145,98], p=0,004; RD=0,10 [95%CI: 0,05; 0,14], p&lt;0,0001; NNH<sub>23 tyg.</sub>=10 [95%CI: 6; 19];</li> <li>świąd oczu (6% vs 2%): OR=3,71 [95%CI: 1,02; 13,55], p&lt;0,05; RD=0,05 [95%CI: 0,004; 0,09], p=0,02; NNH<sub>23 tyg.</sub>=22 [95%CI: 11; 249];</li> <li>obrzęk warg (7% vs 0%): OR=24,43 [95%CI: 3,27; 182,23], p=0,002; RD=0,07 [95%CI: 0,04; 0,10], p&lt;0,00001; NNH<sub>26 tyg.</sub>=13 [95%CI: 9; 23];</li> <li>rumień gardła (7% vs 2%): OR=4,44 [95%CI: 1,24; 15,87], p=0,02; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,01; NNH<sub>23 tyg.</sub>=17 [95%CI: 9; 77].</li> </ul> </li> </ul>
Zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu występowały ze zbliżoną częstością w grupach 75 000 SQ-T SLIT oraz PLA (52% vs 51%): OR=1,02 [95%CI: 0,62; 1,66], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,12; 0,13], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;</li> <li>poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>severe adverse events</i>,</li> </ul>



Punkt końcowy	Wyniki
	<p>sAEs) łącznie występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach (6% vs 3%): OR=1,81 [95%CI: 0,52; 6,34], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,03; 0,07], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na, w tym poszczególne sAEs, takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zapalenie wyrostka robaczkowego (0% vs 1%): OR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,26], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ zapalenie krtani i tchawicy (0% vs 1%): OR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,26], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ napad astmy (1% vs 1%): OR=1,01 [95%CI: 0,06; 16,29], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ zapalenie migdałków (0% vs 1%): OR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,26], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ świąd jamy ustnej, duszność i choroby języka (1% vs 0%): OR=3,05 [95%CI: 0,12; 75,53], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ zapalenie ucha środkowego (2% vs 0%): OR=5,12 [95%CI: 0,24; 107,73], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,04], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ zapalenie nosogardła (1% vs 0%): OR=3,05 [95%CI: 0,12; 75,53], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ infekcja wirusowa, zaostrzenie astmy, napad astmy (1% vs 0%): OR=3,05 [95%CI: 0,12; 75,53], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ grypa (1% vs 0%): OR=3,05 [95%CI: 0,12; 75,53], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• istotnie statystycznie częściej, w zakresie parametru bezwzględnego, w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do placebo występowały zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu (79% vs 69%): OR=1,77 [95%CI: 1,00; 3,13], p=ns; RD=0,11 [95%CI: 0,001; 0,22], p&lt;0,05; NNH<sub>29 tyg.</sub>= 9 [95%CI: 4; 780].</li> </ul>
Ciężkie zdarzenia niepożądane	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak istotnych statystycznie różnic w odsetkach chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (&lt;1% vs 2%): OR=0,38 [95%CI: 0,09; 1,62], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH<sub>26 tyg.</sub>=na; <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ból brzucha (0% vs 1%): OR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,26], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ zapalenie wyrostka robaczkowego (0% vs 1%): OR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,26], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01],</li> </ul> </li> </ul>

Punkt końcowy	Wyniki
	<p>p=ns; NNH<sub>26 tyg.</sub>=na; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ astma i zaostrzenie astmy (1% vs 0%): OR=3,05 [95%CI: 0,12; 75,53], p=na; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ astma (1% vs 0%): OR=3,05 [95%CI: 0,12; 75,53], p=na; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>brak istotnych statystycznie różnic w odsetkach chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie (87% vs 83%):</b> OR=1,27 [95%CI: 0,64; 2,54], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,06; 0,12], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na.</li> </ul>
Zdarzenia niepożądane	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥5% łącznie w co najmniej jednej z grup w obydwu badaniach włączonych do analizy występowały ze zbliżoną częstością w obydwu grupach (87% vs 83%):</b> OR=1,27 [95%CI: 0,64; 2,54], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,06; 0,12], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na, w tym poszczególne AEs takie jak: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ból jamy ustnej i gardła (13% vs 11%): OR=1,19 [95%CI: 0,62; 2,28], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,05; 0,09], p=ns; NNH<sub>23 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ parestezje jamy ustnej (4% vs 1%): OR=3,48 [95%CI: 0,71; 16,99], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns; NNH<sub>23 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ ból głowy (11% vs 12%): OR=0,91 [95%CI: 0,47; 1,77], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,08; 0,06], p=ns; NNH<sub>23 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ kaszel (9% vs 11%): OR=0,79 [95%CI: 0,39; 1,60], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p=ns; NNH<sub>23 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ pokrzywka (4% vs 4%): OR=1,13 [95%CI: 0,37; 3,44], p= ns; RD=1,13 [95%CI: 0,37; 3,44], p=ns; NNH<sub>23 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ zatkany nos (6% vs 5%): OR=1,35 [95%CI: 0,53; 3,44], p= ns; RD=1,35 [95%CI: 0,53; 3,44], p=ns; NNH<sub>23 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ kichanie (5% vs 1%): OR=4,53 [95%CI: 0,96; 21,27], p= ns; RD=4,53 [95%CI: 0,96; 21,27], p=ns; NNH<sub>23 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ zapalenie nosogardła (15% vs 19%): OR=0,75 [95%CI: 0,42; 1,32], p= ns; RD=0,75 [95%CI: 0,42; 1,32], p=ns; NNH<sub>23 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ URTI (12% vs 13%): OR=0,91 [95%CI: 0,48; 1,73], p= ns; RD=0,91 [95%CI: 0,48; 1,73], p=ns; NNH<sub>23 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ wirusowe URTI (6% vs 7%): OR=0,88 [95%CI: 0,38; 2,05], p= ns; RD=0,88 [95%CI: 0,38; 2,05], p=ns; NNH<sub>23 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ gorączka (5% vs 7%): OR=0,71 [95%CI: 0,29; 1,73], p= ns; RD=0,71 [95%CI: 0,29; 1,73], p=ns; NNH<sub>23 tyg.</sub>=na.</li> </ul> </li> <li>• Istotnie statystycznie częściej w grupie 75 000 SQ-T SLIT występowały z kolei następujące poszczególne zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ świąd jamy ustnej (39% vs 4%): OR=17,26 [95%CI: 7,24;</li> </ul> </li> </ul>



Punkt końcowy	Wyniki
	<p>41,19], <math>p &lt; 0,00001</math>; RD=0,35 [95%CI: 0,28; 0,43], <math>p &lt; 0,00001</math>; NNH<sub>23 tyg.</sub>=2 [95%CI: 2;3];</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ podrażnienie gardła (37% vs 3%): OR=19,38 [95%CI: 7,56; 49,67], <math>p &lt; 0,00001</math>; RD=0,34 [95%CI: 0,27; 0,42], <math>p &lt; 0,00001</math>; NNH<sub>23 tyg.</sub>=2 [95%CI: 2;3];</li> <li>○ zapalenie jamy ustnej (15% vs 1%): OR=14,57 [95%CI: 3,40; 62,43], <math>p = 0,0003</math>; RD=0,14 [95%CI: 0,08; 0,19], <math>p &lt; 0,00001</math>; NNH<sub>23 tyg.</sub>=7 [95%CI: 5; 12];</li> <li>○ świąd ucha (12% vs 1%): OR=22,91 [95%CI: 3,05; 172,35], <math>p = 0,002</math>; RD=0,11 [95%CI: 0,06; 0,16], <math>p &lt; 0,00001</math>; NNH<sub>23 tyg.</sub>=8 [95%CI: 6; 15];</li> <li>○ obrzęk jamy ustnej (11% vs 1%): OR=20,46 [95%CI: 2,71; 154,66], <math>p = 0,003</math>; RD=0,10 [95%CI: 0,06; 0,15], <math>p &lt; 0,0001</math>; NNH<sub>23 tyg.</sub>=9 [95%CI: 6; 18];</li> <li>○ obrzęk gardła (4% vs 0%): OR=15,09 [95%CI: 0,85; 266,30], <math>p = \text{ns}</math>; RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,07], <math>p = 0,01</math>; NNH<sub>23 tyg.</sub>=25 [95%CI: 14; 110];</li> <li>○ świąd oczu (9% vs 2%): OR=3,87 [95%CI: 1,26; 11,90], <math>p = 0,02</math>; RD=3,87 [95%CI: 1,26; 11,90], <math>p = 0,02</math>; NNH<sub>23 tyg.</sub>=16 [95%CI: 9; 68];</li> <li>○ obrzęk warg (7% vs 0%): OR=28,16 [95%CI: 1,66; 477,65], <math>p = 0,02</math>; RD=28,16 [95%CI: 1,66; 477,65], <math>p = 0,02</math>; NNH<sub>23 tyg.</sub>=13 [95%CI: 8; 29];</li> <li>○ rumień gardła (7% vs 2%): OR=4,44 [95%CI: 1,24; 15,87], <math>p = 0,02</math>; RD=4,44 [95%CI: 1,24; 15,87], <math>p = 0,02</math>; NNH<sub>23 tyg.</sub>=17 [95%CI: 9; 77].</li> </ul>
Czas do wystąpienia zdarzeń niepożądanych	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana (zakres; średnia raportowana w badaniu GT-12) czasu do wystąpienia poszczególnych zdarzeń dla porównania 75 000 SQ-T SLIT vs PLA wynosiła: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ świąd jamy ustnej: 1 dzień (1-75; 12,6) vs 1 dzień (1-33; 11,7);</li> <li>○ obrzęk jamy ustnej: 8 dni (1-163) vs 2 dni (2);</li> <li>○ podrażnienie gardła: 1-2 dni (1-38; 18,5) vs 1 dzień (1-13; 1,0);</li> <li>○ obrzęk gardła: 1 dzień (1-26) vs na;</li> <li>○ zapalenie jamy ustnej: 1 dzień (1-154) vs 53 dni (1-105);</li> <li>○ świąd ucha: 1 dzień (1-3) vs 1 dzień (1);</li> <li>○ parestezje jamy ustnej: (1-3) vs 4,5 dnia (2-7);</li> <li>○ kaszel: 9 dni (1-21; 24,7) vs 59 dni (46-160; 91,3);</li> <li>○ obrzęk warg: 3 dni (1-45; 19,3) vs na.</li> </ul> </li> </ul>



Punkt końcowy	Wyniki
Czas trwania zdarzeń niepożądanych	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana (zakres; średnia raportowana w badaniu GT-12) czasu trwania poszczególnych zdarzeń dla porównania 75 000 SQ-T SLIT vs PLA wynosiła: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ świąd jamy ustnej: 5-15 dni (0-192; 48,4) vs 0-1,5 (0-5 dni; 0);</li> <li>○ obrzęk jamy ustnej: 15 dni (1-116) vs 1 dzień (1);</li> <li>○ podrażnienie gardła: 4-21 dni (0-172; 59,5) vs 0-2 dni (1-4; 0);</li> <li>○ obrzęk gardła: 2 dni (1-13) vs na;</li> <li>○ zapalenie jamy ustnej: 2 dni (1-159) vs 1 dzień (1);</li> <li>○ świąd ucha: 5 dni (1-185) vs 1 dzień (1);</li> <li>○ parestezje jamy ustnej: 1 dzień (1-6) vs 1 dzień (1);</li> <li>○ kaszel: 20,5 dnia (7-31; 20,2) vs 14 dni (0-19; 11,0);</li> <li>○ obrzęk warg: 1 dzień (0-23; 31,9) vs na.</li> </ul> </li> </ul>
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie 75 000 SQT-SLIT w porównaniu do placebo (6% vs 2%): OR=2,46 [95%CI: 1,00; 6,04], p=0,049; RD=0,03 [95%CI: 0,001; 0,06], p=0,04; NNH<sub>26 tyg.</sub>=30 [95%CI: 15; 722];</li> <li>• poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały ze zbliżoną częstością w obydwu grupach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nieżyt żołądkowo-jelitowy (0 vs 1%): OR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,26], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ alergiczny nieżyt nosa (0 vs 1%): OR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,26], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ świąd jamy ustnej, duszność i choroby języka (1% vs 0): OR=3,05 [95%CI: 0,12; 75,53], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ opuchnięta warga (1% vs 0): OR=3,05 [95%CI: 0,12; 75,53], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ świąd jamy ustnej i ból głowy (1% vs 0): OR=3,05 [95%CI: 0,12; 75,53], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ astma (1% vs 0): OR=3,05 [95%CI: 0,12; 75,53], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na.</li> </ul> </li> </ul>
Zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 75 000 SQ-T SLIT i PLA w częstości występowania zdarzeń niepożądanych wymagających zastosowania epinefryny (1% vs 1%): OR=1,94 [95%CI: 0,17; 21,62], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na.</li> </ul>

Punkt końcowy	Wyniki
	0,03], p=ns; NNH <sub>23 tyg.</sub> =na.
Prawdopodobieństwo występowania AEs na skutek leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w grupie 75 000 SQ-T SLIT odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem w porównaniu z grupą placebo (42% vs 13%): OR=5,04 [95%CI: 2,68; 9,48], p&lt;0,00001; RD=0,29 [95%CI: 0,19; 0,40], p&lt;0,00001; NNH<sub>29 tyg.</sub>=3 [95%CI: 2; 5]; <ul style="list-style-type: none"> <li>○ u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych:</li> <li>○ być może związanych z leczeniem (21% vs 17%): OR=1,30 [0,70; 2,44], p=ns; RD=0,29 [0,19; 0,40], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na;</li> <li>○ raczej niezwiązanych z leczeniem (75% vs 75%): OR=0,99 [0,56; 1,74], p=ns; RD=-0,002 [-0,11; 0,11], p=ns; NNH<sub>29 tyg.</sub>=na.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Badanie długookresowe</b>	
Prawdopodobieństwo występowania na skutek leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu z grupą placebo (61% vs 23%): OR=5,32 [95%CI: 3,92; 7,22], p&lt;0,00001; RD=0,38 [95%CI: 0,32; 0,45], p&lt;0,00001; NNH<sub>5 lat</sub>=2 [95%CI: 2; 3];</li> <li>• występowanie zdarzeń niepożądanych raczej niezwiązanych z leczeniem odnotowano u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach (89% vs 91%): OR=0,77 [95%CI: 0,48; 1,22], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,06; 0,02], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na.</li> </ul>
Zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane o poszczególnych stopniach nasilenia występowały ze zbliżoną częstością w grupie 75 000 SQ-T SLIT oraz PLA: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu (92% vs 89%): OR=1,44 [95%CI: 0,89; 2,33], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,07], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu (62% vs 63%): OR=0,96 [95%CI: 0,72; 1,28], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,08; 0,06], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ poważne zdarzenia niepożądane (15% vs 12%): OR=,27 [95%CI: 0,85; 1,90], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,02; 0,07], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na.</li> </ul> </li> </ul>
Zdarzenia niepożądane w zależności od najgorszego nasilenia jakie wystąpiło u danego pacjenta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w każdej z wyodrębnionych grup, uwzględniających: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ najgorsze, łagodne nasilenie zdarzeń niepożądanych (31% vs 28%): OR=1,16 [95%CI: 0,86; 1,58], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,09], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> </ul> </li> </ul>



Punkt końcowy	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ najgorsze, umiarkowane nasilenie zdarzeń niepożądanych (50% vs 53%): OR=0,87 [95%CI: 0,66; 1,15], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,03], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ najgorsze, poważne nasilenie zdarzeń niepożądanych (15% vs 12%): OR=1,27 [95%CI: 0,85; 1,90], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,02; 0,07], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na.</li> </ul>
Ciężkie zdarzenia niepożądane	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetkach chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (11% vs 7%): OR=1,55 [95%CI: 0,95; 2,53], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,004; 0,07], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>• brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetkach chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie (95% vs 93%): OR=1,59 [95%CI: 0,87; 2,91], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na.</li> </ul>
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w badaniu GAP występowały istotnie statystycznie częściej w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do placebo (10% vs 3%): OR=3,35 [95%CI: 1,76; 6,38], p=0,0002; RD=0,07 [95%CI: 0,03; 0,10], p=0,0001; NNH<sub>5 lat</sub>=15 [95%CI: 9; 30];</li> <li>• zdarzenia niepożądane nieprowadzące do przerwania leczenia występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach (93% vs 93%): OR=1,03 [95%CI: 0,61; 1,74], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,03; 0,04], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na.</li> </ul>
Zdarzenia niepożądane	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie występowały u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach (95% vs 93%): OR=1,59 [95%CI: 0,87; 2,91], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na.</li> <li>• istotnie statystycznie częściej w grupie PLA w porównaniu do grupy 75 000 SQ-T SLIT występowały następujące poszczególne zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ alergiczne zapalenie spojówek (42% vs 59%): OR=0,50 [95%CI: 0,38; 0,67], p&lt;0,00001; RD=-0,17 [95%CI: -0,24; -0,10]; p&lt;0,00001; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ świszczący oddech (5% vs 9%): OR=0,54 [95%CI: 0,31; 0,95], p=0,03; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,004], p=0,03; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> </ul> </li> <li>• większość poszczególnych zdarzeń niepożądanych występowała z porównywalną częstością w obydwu grupach, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zapalenie nosogardła (62% vs 64%): OR=0,92 [95%CI: 0,69; 1,22], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,09; 0,05], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ nieżyt żołądkowo-jelitowy (20% vs 20%): OR=1,00 [95%CI: 0,71; 1,41], p=ns; RD=0,0005 [95%CI: -0,05; 0,06], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ kaszel (19% vs 22%): OR=0,84 [95%CI: 0,60; 1,18], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,03], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> </ul> </li> </ul>



Punkt końcowy	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ infekcja wirusowa (17% vs 15%): OR=1,17 [95%CI: 0,80; 1,70], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,03; 0,07], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ grypa (14% vs 14%): OR=1,01 [95%CI: 0,68; 1,49], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,05; 0,05], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ ból głowy (13% vs 10%): OR=1,37 [95%CI: 0,89; 2,11], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,08], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ zapalenie gardła (13% vs 13%): OR=1,00 [95%CI: 0,67; 1,51], p=ns; RD=0,0002 [95%CI: -0,05; 0,05], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ zapalenie migdałków (11% vs 12%): OR=0,90 [95%CI: 0,59; 1,39], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,03], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ napad astmy (9% vs 13%): OR=0,66 [95%CI: 0,42; 1,04], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,003], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ zapalenie oskrzeli (7% vs 8%): OR=0,87 [95%CI: 0,52; 1,47], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,03], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ gorączka (8% vs 9%): OR=0,89 [95%CI: 0,54; 1,46], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,03], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ duszność (8% vs 11%): OR=0,70 [95%CI: 0,44; 1,12], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,07; 0,01], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ nieżyt nosa (8% vs 8%): OR=1,01 [95%CI: 0,61; 1,68], p=ns; RD=0,0007 [95%CI: -0,04; 0,04], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ ból jamy ustnej i gardła (7% vs 5%): OR=1,42 [95%CI: 0,79; 2,54], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,05], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ pokrzywka (7% vs 6%): OR=1,18 [95%CI: 0,67; 2,06], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ wymioty (7% vs 5%): OR=1,42 [95%CI: 0,79; 2,54], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,05], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ zapalenie spojówek (7% vs 6%): OR=1,18 [95%CI: 0,67; 2,06], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ zapalenie ucha środkowego (7% vs 4%): OR=1,77 [95%CI: 0,95; 3,28], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,002; 0,06], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ alergia sezonowa (6% vs 5%): OR=1,20 [95%CI: 0,66; 2,19], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ URTI (6% vs 5%): OR=1,20 [95%CI: 0,66; 2,19], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ infekcja ucha (6% vs 4%): OR=1,50 [95%CI: 0,79; 2,83], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,05], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ ból w górnej części brzucha (5% vs 4%): OR=1,24 [95%CI: 0,64; 2,39], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> </ul>

Punkt końcowy	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ uczulenie na zwierzęta (5% vs 3%): OR=1,77 [95%CI: 0,85; 3,68], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,05], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ infekcja górnych dróg oddechowych (5% vs 5%): OR=0,99 [95%CI: 0,53; 1,86], p=ns; RD=-0,0005 [95%CI: -0,03; 0,03], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ świąd oka (5% vs 3%): OR=1,77 [95%CI: 0,85; 3,68], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,05], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ ból brzucha (5% vs 4%): OR=1,24 [95%CI: 0,64; 2,39], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ alergiczny nieżyt nosa (5% vs 6%): OR=0,82 [95%CI: 0,45; 1,51], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,02], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>• z istotnie statystycznie większą częstością w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do grupy placebo występowały: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ świąd jamy ustnej (36% vs 2%): OR=28,46 [95%CI: 13,73; 59,00], p&lt;0,00001; RD=0,34 [95%CI: 0,29; 0,39], p&lt;0,00001; NNH<sub>5 lat</sub>= 2 [95%CI: 2; 3];</li> <li>○ podrażnienie gardła (8% vs 2%): OR=9,01 [95%CI: 4,25; 19,10], p&lt;0,00001; RD=0,13 [95%CI: 0,09; 0,17], p&lt;0,00001; NNH<sub>5 lat</sub>=7 [95%CI: 5; 10];</li> <li>○ świąd języka (5% vs 1%): OR=5,42 [95%CI: 1,84; 16,01], p=0,002; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,06], p=0,0007; NNH<sub>5 lat</sub>=24 [95%CI: 15; 58];</li> <li>○ świąd ucha (5% vs 0%): OR=44,90 [95%CI: 2,71; 744,93], p=0,008; RD=0,05 [95%CI: 0,03; 0,07], p&lt;0,00001; NNH<sub>5 lat</sub>=19 [95%CI: 13; 35].</li> </ul> </li> </ul>
<p>Wynik podjętych działań na skutek wystąpienia AEs</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• u większości pacjentów w obydwu grupach, na skutek wystąpienia zdarzeń niepożądanych nie było konieczności podjęcia jakichkolwiek działań, służących ich załagodzeniu (91% vs 91%): OR=1,02 [95%CI: 0,63; 1,64], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,04; 0,04], p=ns; NNH<sub>2 lata</sub>=na.</li> <li>• u porównywalnego odsetka chorych w grupach 75 000 SQ-T SLIT i PLA na skutek podjęcia odpowiednich działań, występowanie zdarzeń niepożądanych zostało czasowo przerwane (39% vs 36%): OR=1,15 [95%CI: 0,86; 1,52], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,10], p=ns; NNH<sub>2 lata</sub>=na.</li> <li>• brak możliwości oceny omawianego parametru u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach (7% vs 6%): OR=1,18 [95%CI: 0,67; 2,09], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na.</li> </ul>
<p>Stan zdrowia chorych po wystąpieniu AEs</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zbliżony odsetek chorych w grupach 75 000 SQ-T SLIT i PLA: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wyzdrowiał (95% vs 93%): OR=1,50 [95%CI: 0,83; 2,73], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,05], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li> <li>○ zdrowieje (4% vs 3%): OR=1,40 [95%CI: 0,66; 3,00], p=ns;</li> </ul> </li> </ul>

Punkt końcowy	Wyniki
	<p>RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,04], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ nie wyzdrowiał (17% vs 18%): OR=0,96 [95%CI: 0,67; 1,38], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,06; 0,05], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na;</li><li>• stan zdrowia <b>porównywalnego, niewielkiego odsetka chorych</b> w obydwu grupach jest nieznanym (1% vs 1%): OR=0,69 [95%CI: 0,19; 2,46], p=ns; RD=-0,00 [95%CI: -0,02; 0,01], p=ns; NNH<sub>5 lat</sub>=na.</li></ul>
Badania efektywności praktycznej	
Działania niepożądane	<ul style="list-style-type: none"><li>• działania niepożądane występowały u 37,7% pacjentów w wieku &lt;18 lat oraz u 27,3% pacjentów w wieku ≥18 roku życia; większy odsetek w grupie dzieci i młodzieży wynikał z liczbowo większej częstości występowania parestezji jamy ustnej, podrażnienia gardła i świądu jamy ustnej.</li></ul>



## 13 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Grazax® (standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T<sup>13</sup> na liofilizat doustny, 75 000 SQ-T SLIT) w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw w porównaniu z jedynym refundowanym preparatem, zawierającym alergoidy pyłków traw tj. podskórnym podawanym preparatem Purethal®.

Do dnia 21 października 2024 r. nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego produktu leczniczego Grazax® z preparatem Purethal® we wnioskowanej populacji chorych, spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego. Preparat Purethal® jest zatem **aktualnie stosowany i refundowany w Polsce pomimo braku potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych wysokiej jakości, a co za tym idzie nie jest możliwe wykazanie przewagi jednej technologii nad drugą.** W związku z tym, niniejszą analizę przeprowadzono na podstawie 1 długookresowego i 3 sezonowych randomizowanych badań kontrolowanych badania, porównujących stosowanie 75 000 SQ-T SLIT z placebo w populacji dzieci z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek<sup>14</sup> wywołanymi przez pyłki traw. Pacjenci we wszystkich badaniach mogli stosować ściśle określoną terapię objawową w obu ramionach. Ponadto, w ramach przeglądu zidentyfikowano także: 2 jednoramienne badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: Kiotseridis 2018 i Gronke 2011 i 10 przeglądów systematycznych oceniających stosowanie produktu leczniczego Grazax® w analizowanej populacji chorych.

Przeprowadzone analizy wykazały **istotną statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej** w porównaniu do placebo w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanych przez pyłki traw. Dodatkowo wykazano mniejsze zużycie leków przeciwalergicznym. Powyższe korzyści przełożyły się na istotną poprawę jakości życia chorych według kwestionariusza RQLQ w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do grupy placebo.

Z uwagi na to, że alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek należą do znanych czynników rozwoju astmy (Bousquet 2008, Valovirta 2017), ich leczenie może stanowić atrakcyjną metodę profilaktyki astmy u dzieci. W ramach długookresowego badania GAP, potwierdzono korzyści wynikające ze stosowania ocenianego preparatu w porównaniu do placebo w zakresie profilaktycznego wpływu na występowania astmy a mianowicie istotnie statystycznie mniejszej częstości występowania objawów astmy i alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek oraz mniejszego odsetka chorych, wymagających stosowania leków przeciwastmatycznych (zarówno u chorych bez jak i ze zdiagnozowaną astmą)

---

<sup>13</sup> Standaryzowana jednostka jakości tabletki (ang. *Standardised Quality units Tablet*, SQ-T).

<sup>14</sup> W badaniu P08067 udział mogli brać również chorzy bez zapalenia spojówek.

i przeciwalergicznych, co przejawiało się w postaci istotnie statystycznie lepszej jakości życia pacjentów według kwestionariusza ARC VAS. Oprócz redukcji objawów, u dzieci leczonych analizowaną interwencją w badaniu długookresowym, wykazano też redukcję zapotrzebowania na leki przeciwalergiczne.

Analiza bezpieczeństwa wykazała zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie 75 000 SQ-T SLIT, co jest naturalną obserwacją w przypadku porównania z placebo. Generalnie wyniki badań P05239 i GT-12 potwierdzają, że stosowanie terapii podjęzykowej było dobrze tolerowane, a do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: świąd jamy ustnej i podrażnienie gardła. Wspomniane zdarzenia niepożądane w miejscu aplikacji są typowe dla podjęzykowej drogi podania i zwykle nie prowadzą do odstawienia leku. Większość zdarzeń niepożądanych zazwyczaj występowała przez pierwsze 1-2 dni od wdrożenia leczenia i ustępowała samoistnie. W badaniach nie raportowano zgonów, a ciężkie i poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach, zarówno w przypadku analizy sezonowej jak i długookresowej.

Produkt Grazax 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

Wyniki badań klinicznych potwierdzają efekty uzyskiwane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których wykazano spójny profil bezpieczeństwa preparatu Grazax® z tym wykazanim w ramach badań klinicznych przeprowadzonych w populacji dzieci i młodzieży uczulonych na pyłki traw, przy jednocześnie wysokiej skuteczności w zakresie poprawy jakości życia. Ponadto wskazują na wysoki poziom zadowolenia ( $\geq 95\%$  pacjentów i lekarzy było zadowolonych z leczenia preparatem Grazax®) ze stosowanej technologii przy jednocześnie dobrym poziomie przestrzegania zaleceń lekarskich (generalnie przestrzeganie zaleceń lekarskich na poziomie  $>75\%$  obserwowano u 89,9% pacjentów) i dobrym poziomem współpracy chorego z lekarzem.

Warto nadmienić, że do zalet terapii podjęzykowych należy możliwość stosowania jej nie tylko w ramach schematów całorocznych, ale i okołosezonowych. Jak dotychczas wykazano, stosowanie okołosezonowej terapii podjęzykowej w leczeniu nieżyty nosa, wywołanego pyłkami, jest tak samo skuteczne i bezpieczne jak terapii całorocznej, a jego efekty utrzymują się po zakończeniu leczenia (Demoly 2015). Taki schemat leczenia jest mniej uciążliwy dla chorego, ponieważ pacjent nie musi go stosować codziennie przez 3-5 lat trwania odczulania. **Stosowanie preparatu Grazax® jest zatem możliwe i skuteczne w ramach schematu okołosezonowego, a co za tym idzie umożliwia pacjentom lepszą indywidualizację stosowanej terapii.**

Biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego, należy uznać, że **preparat Purethal® 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 Grazax® z preparatem Purethal®, a także badań porównujących stosowanie preparatu Purethal® w porównaniu z leczeniem objawowym przeprowadzonych we wnioskowanej populacji

chorych i umożliwiających 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 nieżyty nosa i zapalenie spojówek, wywołanych przez pyłki traw. Immunoterapia podjęzykowa w postaci tabletek (w tym produktem leczniczym Grazax®) charakteryzuje się jednak korzystnym profilem bezpieczeństwa, dzięki czemu możliwe jest leczenie w domu oraz ograniczenie liczby wizyt u specjalisty wymaganych w immunoterapii podskórnej. Charakteryzuje się ona ponadto większą wygodą stosowania, co jest szczególnie ważne w przypadku dzieci, które nierzadko są narażone na stres związany z podaniem preparatu podskórnego, przez co jego aplikacja jest u nich utrudniona w odniesieniu do preparatu podawanego doustnie. Należy również podkreślić, że w przypadku alergenowej immunoterapii podskórnej wiedza o skuteczności leczenia nie została formalnie potwierdzona wiarygodnymi badaniami klinicznymi.



## **14 Aneks**

### **14.1 Refundowane technologie medyczne**

W tabeli poniżej przedstawiono preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek - produkty lecznicze - alergeny pyłków traw (Obwieszczenie MZ).

Tab. 78. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek- produkty lecznicze - alergeny pyłków traw (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa burtto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Immunoterapia										
mieszanki alergoidów pyłku roślin	Purethal, zawiesina do wstrzykiwań, 20000 AUM/ml	1 fiol.po 3 ml + 8 strz. z igłą	05909990975419	214.4,	217,00	234,36	248,42	268,20	ryczalt	3,20
Leczenie objawowe										
Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas	Diprophos, zawiesina do wstrzykiwań, 6,43+2,63 mg/ml	5 amp.po 1 ml	50,00	81.1	50,00	54,00	57,24	68,31	50%	34,16
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	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	50%	7,97
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990683215	82.3	30,00	32,40	34,34	44,02	ryczalt	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	ryczalt	4,53
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990835539	82.3	22,68	24,49	25,96	33,21	ryczalt	6,83
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990834501	82.3	6,00	6,48	7,02	9,64	ryczalt	4,53
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	05909990834464	82.3	11,34	12,25	12,98	17,58	ryczalt	4,38
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990316618	82.3	22,69	24,51	25,97	33,22	ryczalt	6,83
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990316519	82.3	5,98	6,46	7,00	9,62	ryczalt	4,51
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	82.4	8,90	9,61	10,18	13,03	ryczalt	7,16
Prednisolonum	Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991356712	82.4	25,00	27,00	28,62	36,26	ryczalt	4,27
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	82.5	8,60	9,29	9,85	10,62	ryczalt	9,56
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5	18,70	20,20	21,41	25,74	ryczalt	12,52

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa burtto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5	25,00	27,00	28,62	35,54	ryczałt	8,78
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	82.5	26,00	28,08	29,76	37,57	ryczałt	4,80
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	82.5	11,30	12,20	12,94	15,37	ryczałt	9,95
Triamcinolonum	Polcortolon, tabl., 4 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990915446	82.6	14,48	15,64	16,58	22,08	30%	6,62
Fluticasoni propionas	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	2 poj. po 120 daw.	05908289660371	196.0	21,80	23,54	24,96	30,99	50%	18,13
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	50%	9,79
Fluticasoni propionas	Flixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	poj. 10 ml (120 dawek)	05909990933839	196.0	11,05	11,93	12,65	16,28	50%	9,85
Mometasoni fuoras	Momester, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 but. po 140 dawek	05909991195366	11,60	12,53	13,28	17,36	15,01	50%	9,86
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	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	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	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	50%	14,25
Cetirizine dihydrochloride	Amertil, tabl. powl., 10 mg	20 szt.	05909990410729	207.1	6,00	6,48	7,02	9,76	30%	3,13
Cetirizine dihydrochloride	Amertil, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990410736	207.1	9,28	10,02	10,63	14,54	30%	4,61
Cetirizini dihydrochloridum	Alermed, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990910793	207.1	10,00	10,80	11,45	15,36	30%	5,94



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990569441	207.1	9,99	10,79	11,44	15,35	30%	5,34
Cetirizini dihydrochloridum	Amertil, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05907695215250	207.1	17,95	19,39	20,55	26,97	30%	7,32
Cetirizini dihydrochloridum	Letizen, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909990869725	207.1	6,57	7,10	7,64	10,38	30%	4,10
Cetirizinum	Zyrtec, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990184637	207.1	11,10	11,99	12,71	16,62	30%	7,20
Desloratadinum	Dasselta, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991032838	207.1	10,10	10,91	11,57	15,48	30%	6,06
Desloratadinum	Dasselta, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991032852	207.1	29,34	31,69	33,59	41,55	30%	13,29
Desloratadinum	Delortan, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990969654	207.1	8,93	9,64	10,23	14,14	30%	4,72
Desloratadinum	Delortan, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909990969678	207.1	25,45	27,49	29,14	37,10	30%	11,13
Desloratadinum	Deslodyna, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990964611	207.1	10,10	10,91	11,57	15,48	30%	5,45
Desloratadinum	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991359454	207.1	7,00	7,56	8,10	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	30%	6,86
Desloratadinum	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991359478	207.1	21,55	23,27	24,67	32,63	30%	9,79
Desloratadinum	Dynid, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990979981	207.1	8,95	9,67	10,25	14,16	30%	4,74
Desloratadinum	Dynid, tabl., 5 mg	60 szt.	05902020241669	207.1	16,50	17,82	18,89	25,31	30%	7,59
Desloratadinum	Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2.5 mg	30 szt.	05909990981359	207.1	6,53	7,05	7,59	9,73	30%	5,02
Desloratadinum	Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	30 szt.	05909990981373	207.1	13,05	14,09	14,94	18,85	30%	9,43
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909991499785	207.1	17,00	18,36	19,46	25,88	30%	7,76
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909991480172	207.1	17,15	18,52	19,63	26,05	30%	7,82
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909990994533	207.1	17,90	19,33	20,49	26,91	30%	8,07
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991499792	207.1	25,50	27,54	29,19	37,15	30%	11,15

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa burtto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	05909991480189	207.1	25,70	27,76	29,42	37,38	30%	11,21
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	05909990994540	207.1	25,75	27,81	29,48	37,44	30%	11,23
Levocetirizine	Zyx, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05907695215014	207.1	24,35	26,30	27,87	34,00	30%	14,78
Levocetirizini dihydrochloridum	Alergimed, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	08595566452292	207.1	9,63	10,40	11,03	14,94	30%	5,52
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	20 szt.	05909990656929	207.1	9,60	10,37	10,99	13,73	30%	7,45
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990656936	207.1	12,20	13,18	13,96	17,66	30%	8,87
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	05909990656943	207.1	14,40	15,55	16,48	20,39	30%	10,97
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	05909991462475	207.1	28,92	31,23	33,11	41,07	30%	12,81
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	05909991192600	207.1	33,95	36,67	38,87	46,83	30%	18,57
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	90 tabl.	05909991449186	207.1	28,95	31,27	33,15	41,11	30%	12,85
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990904129	207.1	13,75	14,85	15,75	19,45	30%	9,59
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05906414000726	207.1	18,57	20,06	21,25	27,38	30%	8,82
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powl., 5 mg	84 szt.	05906414000733	207.1	27,85	30,08	31,88	39,53	30%	11,84
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990790807	207.1	9,00	9,72	10,30	14,00	30%	5,21
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05902020241133	207.1	18,10	19,55	20,73	26,86	30%	9,28
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powl., 5 mg	84 szt.	05902020241140	207.1	27,10	29,27	31,03	38,68	30%	12,31
Levocetirizini	Nossin, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909991060589	207.1	9,08	9,81	10,39	14,09	30%	5,30



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa burtto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
dihydrochloridum										
Levocetirizini dihydrochloridum	Zenaro, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990781720	207.1	10,36	11,19	11,86	15,56	30%	6,77
Levocetirizini dihydrochloridum	Zyx, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990765034	207.1	13,45	14,53	15,40	19,10	30%	9,28
Levocetirizini dihydrochloridum	Zyx, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05907695215267	207.1	27,75	29,97	31,77	39,42	30%	11,74
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990739233	207.1	11,10	11,99	12,71	16,62	30%	7,20
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990223343	207.1	22,15	23,92	25,36	31,78	30%	12,94
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990223350	207.1	35,40	38,23	40,52	48,48	30%	20,22
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990795420	207.1	11,20	12,10	12,82	16,73	30%	7,31
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990670253	207.1	22,14	23,91	25,35	31,77	30%	12,93
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990670260	207.1	33,30	35,96	38,12	46,08	30%	17,82
Loratadinum	Loratan, kaps. miękkie, 10 mg	30 szt.	05909990909049	207.1	11,50	12,42	13,17	17,08	30%	7,66
Rupatadinum	Rupaller, tabl., 10 mg	100 szt.	05909991429881	207.1	23,33	25,20	26,71	35,18	30%	10,55
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 butelka 10 ml	05909991103811	207.2	6,79	7,33	10,56	10,56	30%	2,85
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 butelka 20 ml	05909991103835	207.2	11,99	12,71	18,18	18,18	30%	4,90
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, syrop, 5 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990851119	207.2	9,98	10,57	13,80	11,20	30%	5,36
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, roztwór doustny, 1 mg/ml	1 but. po 75 ml	05909990781515	207.2	8,29	8,83	11,34	8,40	30%	5,46
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 but. 20 ml	05909991386672	207.2	11,77	12,47	17,94	17,94	30%	5,38
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 but. 20 ml	05909991457020	207.2	12,40	13,14	18,61	18,61	30%	5,58
Cetirizini	Zyrtec, krople doustne, 10	20 ml	05909990184736	207.2	12,42	13,17	18,64	18,64	30%	5,59



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa burtto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
dihydrochloridum	mg/ml									
Desloratadinum	Delortan, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 120 ml	05909990969364	207.2	9,31	9,87	13,68	13,44	30%	4,27
Desloratadinum	Deslodyna, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	150 ml (but.)	05909990964574	207.2	13,18	13,96	18,40	16,80	30%	5,98
Desloratadinum	Dynid, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	150 ml	05909990975921	207.2	11,65	12,36	16,80	16,80	30%	5,04
Desloratadinum	Hitaxa, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 150 ml	05909990981458	207.2	15,12	16,03	20,47	16,80	30%	8,71
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990904099	207.2	17,91	18,98	24,45	22,40	30%	7,89
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05902020241713	207.2	16,37	17,36	22,83	22,40	30%	6,44
Levocetirizini dihydrochloridum	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909991358105	207.2	16,59	17,58	23,05	22,40	30%	7,37
Levocetirizini dihydrochloridum	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990619627	207.2	19,38	20,54	26,01	22,40	30%	10,33
Loratadinum	Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml	120 ml	05909990739318	207.2	9,29	9,85	13,66	13,44	30%	4,25
Loratadinum	Loratan, syrop, 5 mg/5 ml	125 ml	05909990839018	207.2	11,88	12,59	16,52	14,00	30%	6,72

## 14.2 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 79. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• populacje,</li><li>• interwencje,</li><li>• komparator,</li><li>• efekty zdrowotne,</li><li>• ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</li></ul>
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zapytania,</li><li>• strategie wyszukiwania,</li><li>• kryteria włączenia/wyłączenia,</li><li>• ocena ryzyka błędu.</li></ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz</li><li>• plan badania przyczyn heterogeniczności,</li><li>• uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu.</li></ul>
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,</li><li>• wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,</li><li>• wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</li></ul>
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),</li><li>• przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,</li><li>• uzasadnić ograniczenia (np. język).</li></ul>

#### Ocena jakości badań wtórnych

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania

5. Czy selekcja badań została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub
- dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).



#### Ocena jakości badań wtórnych

9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji, oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- czynników zakłócających, oraz
- błędu selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

#### Ocena jakości badań wtórnych

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz

osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?



## Ocena jakości badań wtórnych

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni zdecydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)
- Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)
- Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie\*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

\* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) [dostęp 15.12.2022 r.]



## 14.3 Arkusze oceny badania wg Jadad

Tab. 80. 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.

## 14.4 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych - 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,

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

## 14.5 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. 81. 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



## 14.6 Spis badań włączonych

Tab. 82. Spis badań włączonych do przeglądu - Grazax.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
<b>Badania skuteczności klinicznej</b>		
1	P05239	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u></p> <p>Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. <i>J Allergy Clin Immunol</i>. 2011 Jan;127(1):64-71, 71.e1-4. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.034. Erratum in: <i>J Allergy Clin Immunol</i>. 2011 Aug;128(2):436. PMID: 21211642.</p> <p><u>Abstrakty:</u></p> <p>Blaiss, M., et al. (2010). "Efficacy and safety of grass allergy immunotherapy tablet (AIT) in a North American pediatric population." <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 105(5): A13.</p> <p>Blaiss, M., et al. (2012). "Efficacy of timothy grass allergy immunotherapy tablet in European and North American patients with allergic rhinoConjunctivitis." <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 109: A136.</p> <p>Creticos, P., et al. (2010). "Safety of Timothy grass allergy immunotherapy tablet in North American adults and children." <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 105(5): A115.</p> <p>Creticos, P., et al. (2011). "Effect of Timothy grass allergy immunotherapy tablet on allergic rhinoConjunctivitis eye symptoms in North American adults and children." <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 127(2): AB73.</p> <p>Hebert, J., et al. (2011). "Efficacy of Timothy grass allergy immunotherapy tablet (AIT) treatment in Canadian children and adults with grass pollen-induced allergic rhinoConjunctivitis (ARC)." <i>Allergy, Asthma and Clinical Immunology</i> 7.</p> <p>Maloney, J., et al. (2011). "Efficacy of Timothy grass allergy immunotherapy tablet during peak grass pollen season in North American children and adolescents." <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 127(2): AB48.</p>
2	GT-12	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u></p> <p>Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, Knecht R, Stephan V, Tholstrup B, Weisshaar C, Kaiser F. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. <i>J Allergy Clin Immunol</i>. 2009 Jan;123(1):167-173.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2008.10.044. PMID: 19130937.</p> <p><u>Abstrakty:</u></p> <p>Bufe, A., et al. (2009). "Grass allergen tablet immunotherapy in children induces IgG4 antibody and 4IgE-blocking responses similar to those seen in adults." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 64: 358.</p> <p>Bufe, A., et al. (2009). "Sublingual immunotherapy with fast-dissolving grass tablets induces comparable IgG4 antibody and IgE-blocking responses in children and adults." <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 123(2): S75.</p> <p>Bufe, A., et al. (2009). "SQ-standardised grass allergy immunotherapy tablet in children induces clinical and immunological responses similar to those seen in adults." <i>Pediatric Allergy and Immunology</i> 20: 5.</p> <p>Eberle, P., et al. (2009). "Effect of single-grass-allergen immunotherapy-</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>tablet treatment on the time to first symptom and time to first use of rescue medication in children with allergic rhinitis." <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 123(2): 574.</p> <p>Eberle, P., et al. (2009). "Treatment with a grass allergen immunotherapy tablet in children above and below the age of 10 - efficacy, safety and immunological response." <i>Allergy</i> 64: 468-469.</p> <p>Eberle, P., et al. (2009). "Treatment with the SQ-standardised grass allergy immunotherapy tablet in children above and below the age of 10 - Efficacy, safety and immunological response." <i>Pediatric Allergy and Immunology</i> 20: 4-5.</p> <p>Knecht, R., et al. (2009). "Relation between grass pollen exposure and efficacy for a grass allergen immunotherapy tablet." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 64: 468.</p>
3	GAP	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u></p> <p>Huoman J, Papapavlou G, Pap A, Alm J, Nilsson LJ, Jenmalm MC. Sublingual immunotherapy alters salivary IgA and systemic immune mediators in timothy allergic children. <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 2019 Aug;30(5):522-530. doi: 10.1111/pai.13047. Epub 2019 Apr 14. PMID: 30803044.</p> <p>Valovirta E, Berstad AK, de Blic J, Bufe A, Eng P, Halken S, Ojeda P, Roberts G, Tommerup L, Varga EM, Winnergard I; GAP investigators. Design and recruitment for the GAP trial, investigating the preventive effect on asthma development of an SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in children with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. <i>Clin Ther.</i> 2011 Oct;33(10):1537-46. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.09.013. Epub 2011 Oct 13. PMID: 21999887.</p> <p>Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sørensen HF, Klink R; GAP investigators. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2018 Feb;141(2):529-538.e13. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.014. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28689794.</p> <p><u>Abstrakty:</u></p> <p>Andersen, J., et al. (2011). "Treatment with SQ-standardised grass allergy immunotherapy tablet impacted the number of days with low quality of life." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 66: 632-633.</p> <p>Fox, A., et al. (2017). "Sustained reduction in risk of experiencing asthma symptoms and using asthma medication in years following grass SLITtablet treatment-Results from the paediatric GAP trial." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 72: 273-274.</p> <p>Roberts, G., et al. (2012). "Asthma prevention trial of an SQstandardised grass allergy immunotherapy tablet for children with grass pollen-induced rhinoConjunctivitis: Preliminary baseline characteristics." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 67: 417.</p> <p>Roberts, G., et al. (2011). "Recruitment for a trial investigating the preventive effect on asthma of an SQstandardised grass allergy immunotherapy tablet in children with grass pollen-induced rhinoConjunctivitis." <i>Allergy</i> 66(S94): 209-210.</p> <p>Valovirta, E. (2011). "Effect of AIT in children including potential to prevent the development of asthma." <i>Allergy</i> 66 Suppl 95: 53-54.</p> <p>Valovirta, E., et al. (2016). "Top-line results from the five-year landmark GRAZAX® Asthma Prevention (GAP) trial in children." <i>Allergy: European</i></p>



Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Journal of Allergy and Clinical Immunology 71: 98-99.</p> <p>Valovirta, E., et al. (2010). "Investigating the asthma preventive effect of the SQ-standardised grass allergy immunotherapy tablet in grass allergic children - The GAP trial." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 65: 309.</p> <p>Varga, E. M., et al. (2017). "Safety and tolerability of a grass SLITtablet in a paediatric asthma prevention (GAP) trial." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 72: 157-158.</p> <p>Varga, E. M., et al. (2016). "Retention of participants in a long-term paediatric trial; Experiences from the 5-year placebo-controlled GAP trial." Allergy 71: 100.</p>
4	P08067	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u></p> <p>Maloney J, Bernstein DI, Nelson H, Creticos P, Hébert J, Noonan M, Skoner D, Zhou Y, Kaur A, Nolte H. Efficacy and safety of grass sublingual immunotherapy tablet, MK-7243: a large randomized controlled trial. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014 Feb;112(2):146-153.e2. doi: 10.1016/j.anai.2013.11.018. Epub 2013 Dec 21. PMID: 24468255.</p> <p>Nolte M, Barber D, Maloney J, Li Z, Kaur A, Galan A, Andersen JS, Nolte H. Timothy specific IgE levels are associated with efficacy and safety of timothy grass sublingual immunotherapy tablet. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015 Dec;115(6):509-515.e2. doi: 10.1016/j.anai.2015.09.018. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26507709.</p> <p><u>Abstrakty:</u></p> <p>Maloney, J., et al. (2013). "Efficacy and safety of grass sublingual immunotherapy tablet treatment in a large randomized controlled trial in North American children and adults." Annals of Allergy, Asthma and Immunology 111(5): A115.</p> <p>Nolte, H., et al. (2013). "Grass sublingual immunotherapy tablet treatment is associated with similar efficacy and safety in children and adults: Subgroup analysis of data from a large North American trial." Annals of Allergy, Asthma and Immunology 111(5): A115.</p>
<b>Badania efektywności praktycznej</b>		
1	Kiotseridis 2018	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u></p> <p>Kiotseridis H, Arvidsson P, Backer V, Braendholt V, Tunsäter A. Adherence and quality of life in adults and children during 3-years of SLIT treatment with Grazax-a real life study. NPJ Prim Care Respir Med. 2018 Feb 12;28(1):4. doi: 10.1038/s41533-018-0072-z. PMID: 29434271; PMCID: PMC5809499.</p> <p><u>Abstrakty:</u></p> <p>Backer, V., et al. (2014). "CERES - 1 year interim analysis of a 3 year non-interventional observational study assessing adherence in SQ grass SLIT-tablet treated adults and children ≥5 years." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 69: 608.</p>
2	Gronke 2011	<p>Gronke, C., et al. (2011). "Tolerability of the SQ-standardised grass allergy immunotherapy tablet and patient satisfaction with treatment in children, Adolescents and adults during routine application." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 66: 633.</p>
<b>Opracowania wtórne, raporty HTA</b>		
1	CADTH 21014	<p>Standardized Allergenic Extract, Timothy grass (Phleum pratense) (GRASTEK) (sublingual tablet 2,800 BAU) [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for</p>



Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Drugs and Technologies in Health; 2014 Dec. PMID: 25535643.
2	Aasbjerg 2015	Aasbjerg K, Dalhoff KP, Backer V. Adverse Events During Immunotherapy Against Grass Pollen-Induced Allergic Rhinitis - Differences Between Subcutaneous and Sublingual Treatment. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol.</i> 2015 Aug;117(2):73-84. doi: 10.1111/bcpt.12416. Epub 2015 Jun 3. PMID: 25968654.
3	Calderon 2009	Calderon M, Mösges R, Hellmich M, Demoly P. Towards evidence-based medicine in specific grass pollen immunotherapy. <i>Allergy.</i> 2010 Apr;65(4):420-34. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02292.x. Epub 2009 Dec 21. PMID: 20028374.
4	Calderon 2011	Calderon MA, Penagos M, Sheikh A, Canonica GW, Durham S. Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2011 Jul 6;(7):CD007685. doi: 10.1002/14651858.CD007685.pub2. PMID: 21735416. Calderon MA, Penagos M, Sheikh A, Canonica GW, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic conjunctivitis: Cochrane systematic review and meta-analysis. <i>Clin Exp Allergy.</i> 2011 Sep;41(9):1263-72. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03835.x. PMID: 21848759.
5	Devillier 2014	Devillier P, Dreyfus JF, Demoly P, Calderón MA. A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. <i>BMC Med.</i> 2014 May 1;12:71. doi: 10.1186/1741-7015-12-71. PMID: 24885894; PMCID: PMC4101870.
6	Di Bona 2015	Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Di Lorenzo G. Efficacy of Grass Pollen Allergen Sublingual Immunotherapy Tablets for Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Intern Med.</i> 2015 Aug;175(8):1301-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2840. PMID: 26120825.
7	Dranitsaris 2014	Dranitsaris G, Ellis AK. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: an indirect analysis of efficacy, safety and cost. <i>J Eval Clin Pract.</i> 2014 Jun;20(3):225-38. doi: 10.1111/jep.12112. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24444390.
8	Farraia 2022	Farraia M, Paciência I, Castro Mendes F, Cavaleiro Rufo J, Shamji M, Agache I, Moreira A. Allergen immunotherapy for asthma prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled studies. <i>Allergy.</i> 2022 Jun;77(6):1719-1735. doi: 10.1111/all.15295. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35342949.
9	Meadows 2013	Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C, Barton P, Dretzke J. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. <i>Health Technol Assess.</i> 2013 Jul;17(27):vi, xi-xiv, 1-322. doi: 10.3310/hta17270. PMID: 23827204; PMCID: PMC4780904.
10	Yang 2023	Yang J, Lei S. Efficacy and safety of sublingual versus subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. <i>Front Immunol.</i> 2023 Dec 15;14:1274241. doi: 10.3389/fimmu.2023.1274241. PMID: 38162647; PMCID: PMC10757840.
<b>Dodatkowe dowody naukowe</b>		
1	P05239 + GT-12	<u>Publikacje pełnotekstowe:</u> Durham SR, Nelson HS, Nolte H, Bernstein DI, Creticos PS, Li Z, Andersen JS. Magnitude of efficacy measurements in grass allergy immunotherapy trials is highly dependent on pollen exposure. <i>Allergy.</i> 2014 May;69(5):617-23. doi: 10.1111/all.12373. Epub 2014 Mar 10. PMID: 24605984; PMCID: PMC4314686.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Nelson H, Blaiss M, Nolte H, Würtz SØ, Andersen JS, Durham SR. Efficacy and safety of the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects. <i>Allergy</i>. 2013 Feb;68(2):252-5. doi: 10.1111/all.12074. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23205670.</p> <p>Nelson H, Lehmann L, Blaiss MS. Treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis with a once-daily SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. <i>Curr Med Res Opin</i>. 2012 Jun;28(6):1043-51. doi: 10.1185/03007995.2012.684676. Epub 2012 May 9. PMID: 22502864.</p> <p><u>Abstrakty:</u></p> <p>Bufe, A., et al. (2011). "Efficacy and safety of SQ-standardised grass allergy immunotherapy tablet in European and North American children and adolescents." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 66: 208.</p> <p>Dahl, R., et al. (2011). "SQ-standardised grass allergy immunotherapy tablet treatment did not result in asthma worsening in subjects with allergic grass pollen rhinoconjunctivitis with or without seasonal asthma." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 66: 301.</p> <p>Nolte, H., et al. (2010). "Safety and tolerability of timothy grass allergy immunotherapy tablet in adults and children with allergic rhinoconjunctivitis: Post hoc analysis of 7 clinical trials." <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 105(5): A14.</p> <p>Nolte, H., et al. (2011). "Safety and tolerability of SQstandardised grass allergy immunotherapy tablet in adults and children with allergic rhinoconjunctivitis: Post hoc analysis of seven clinical trials." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 66: 300-301.</p> <p>Nolte, H., et al. (2011). "Lower respiratory-related events in adults and children with allergic rhinoconjunctivitis receiving Timothy grass allergy immunotherapy tablet." <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 127(2): AB48.</p>
2	P05239 + GT-12 + GAP	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u></p> <p>Dahl R, Roberts G, de Blic J, Canonica GW, Kleine-Tebbe J, Nolte H, Lawton S, Nelson HS. SQ grass sublingual allergy immunotherapy tablet for disease-modifying treatment of grass pollen allergic rhinoconjunctivitis. <i>Allergy Asthma Proc</i>. 2016 Mar-Apr;37(2):92-104. doi: 10.2500/aap.2016.37.3937. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26802643.</p> <p><u>Abstrakty:</u></p> <p>Halken, S., et al. (2017). "Long-term sustained reduction of allergic rhinoconjunctivitis in children with grass pollen allergy-results from an asthma prevention (GAP) trial." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 72: 65.</p>
3	P05239 + GT-12 + P08067	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u></p> <p>Durham SR, Creticos PS, Nelson HS, Li Z, Kaur A, Meltzer EO, Nolte H. Treatment effect of sublingual immunotherapy tablets and pharmacotherapies for seasonal and perennial allergic rhinitis: Pooled analyses. <i>J Allergy Clin Immunol</i>. 2016 Oct;138(4):1081-1088.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.061. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27527264.</p> <p>Maloney J, Durham S, Skoner D, Dahl R, Bufe A, Bernstein D, Murphy K, Wasserman S, Berman G, White M, Kaur A, Nolte H. Safety of sublingual immunotherapy Timothy grass tablet in subjects with allergic rhinitis with or without conjunctivitis and history of asthma. <i>Allergy</i>. 2015 Mar;70(3):302-9. doi: 10.1111/all.12560. Epub 2015 Jan 14. PMID: 25495666.</p>



Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Nelson HS. Oral/sublingual Phleum pratense grass tablet (Grazax/Grastek) to treat allergic rhinitis in the USA. <i>Expert Rev Clin Immunol</i>. 2014 Nov;10(11):1437-51. doi: 10.1586/1744666X.2014.963556. PMID: 25340426.</p> <p>Nolte H, Casale TB, Lockey RF, Fogh BS, Kaur A, Lu S, Nelson HS. Epinephrine Use in Clinical Trials of Sublingual Immunotherapy Tablets. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i>. 2017 Jan-Feb;5(1):84-89.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2016.08.017. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27838323.</p> <p><u>Abstrakty:</u>                      Maloney, J., et al. (2014). "Gastrointestinal adverse events in subjects receiving rapidly dissolving timothy grass or short ragweed sublingual immunotherapy tablets." <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 113(5): A97-A98.</p>
4	P05239 + GT-12 + P08067 +GAP	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u></p> <p>Halken S, Roberts G, Valovirta E, Nolte H, Hulstrøm V, Blaiss MS. Safety of Timothy Grass Sublingual Immunotherapy Tablet in Children: Pooled Analyses of Clinical Trials. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i>. 2020 Apr;8(4):1387-1393.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.008. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31954191.</p>
5	P05239 + P08067	<p>Hébert J, Blaiss M, Wasserman S, Kim H, Creticos P, Maloney J, Kaur A, Li Z, Nelson H, Nolte H. The efficacy and safety of the Timothy grass allergy sublingual immunotherapy tablet in Canadian adults and children. <i>Allergy Asthma Clin Immunol</i>. 2014 Oct 30;10(1):53. doi: 10.1186/1710-1492-10-53. PMID: 25685162; PMCID: PMC4326370.</p>

## 14.7 Spis badań wykluczonych

Tab. 83. Spis badań wykluczonych z przeglądu - Grazax.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
<b>Badania pierwotne - skuteczność kliniczna</b>		
1	Aasbjerg, K., et al. (2013). "Decreased specific basophil responses following treatment with grass allergy immunotherapy tablets as well as subcutaneous Phleum pratense immunotherapy." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 68: 480.	Abstrakt konferencyjny
2	Andreasen, J. N., et al. (2014). "EQ-5D health utility values in the treatment of seasonal grass pollen induced rhinoConjunctivitis." <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 133(2): AB222.	Badanie przeprowadzone w populacji dorosłych.
3-4	<p>Barker-Tejeda, T. C., et al. (2021). "Exploring novel systemic biomarker approaches in grass-pollen sublingual immunotherapy using omics." <i>Allergy</i> 76(4): 1199-1212</p> <p>Malling HJ, Lund L, Ipsen H, Poulsen L. Safety and immunological changes during sublingual immunotherapy with standardized quality grass allergen tablets. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i>. 2006;16(3):162-8. PMID: 16784009.</p>	Badanie przeprowadzone w populacji dorosłych.
5	Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A; Study Group. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. <i>Allergy</i> . 2005 Jun;60(6):801-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00790.x. PMID: 15876311.	Brak poszukiwanej interwencji.



Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
6-13	<p>Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, Rivas MF, Ribet M, Durham SR. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2006 Aug;118(2):434-40. doi: 10.1016/j.jaci.2006.05.003. PMID: 16890769.</p> <p>Dige, E., et al. (2009). "The SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet is well tolerated over 3 years of treatment." <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 103(5): A136.</p> <p>Durham SR, Birk AO, Andersen JS. Days with severe symptoms: an additional efficacy endpoint in immunotherapy trials. <i>Allergy.</i> 2011 Jan;66(1):120-3. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02434.x. PMID: 20608918.</p> <p>Durham, S. R., et al. (2015). "Sustained efficacy assessed by number needed to treat for timothy grass immunotherapy tablets in the treatment of allergic rhinitis with/without Conjunctivitis up to 2 years after 3 years of treatment." <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 135(2): AB267</p> <p>Durham SR, Riis B. Grass allergen tablet immunotherapy relieves individual seasonal eye and nasal symptoms, including nasal blockage. <i>Allergy.</i> 2007 Aug;62(8):954-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01402.x. PMID: 17620075.</p> <p>Emminger, W., et al. (2009). "The efficacy of single-grass-allergen-immunotherapy-tablet treatment in mono- and multi-sensitized allergic rhinitis patients: Findings from a post hoc analysis." <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 123(2): S75.</p> <p>Frølund, L., et al. (2009). "SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet significantly improves quality of life in mono- and polysensitized patients." <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 103(5): A136.</p> <p>Scadding, G., et al. (2010). "Compliance during a long-term phase III trial with the SQ-standardised grass allergy immunotherapy tablet." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 65: 580-581.</p>	Badanie przeprowadzone w populacji dorosłych.
14	<p>Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. <i>Allergy.</i> 2006 Feb;61(2):185-90. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00949.x. PMID: 16409194.</p>	Badanie przeprowadzone w populacji dorosłych.
15-16	<p>Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2006 Apr;117(4):802-9. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1358. PMID: 16630937.</p> <p>Rak S, Yang WH, Pedersen MR, Durham SR. Once-daily sublingual allergen-specific immunotherapy improves quality of life in patients with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: a double-blind, randomised study. <i>Qual Life Res.</i> 2007 Mar;16(2):191-201. doi: 10.1007/s11136-006-9110-3. Epub 2006 Oct 11. PMID: 17033900.</p>	Badanie przeprowadzone w populacji dorosłych.
17-18	<p>Emminger, W., et al. (2009). "SQ-standardised grass allergy immunotherapy tablet provides consistent reductions in all individual nose and eye seasonal symptoms compared to</p>	Badanie przeprowadzone

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	<p>symptomatic medication alone 1 year after treatment." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 64: 548.</p> <p>Froelund, L., et al. (2009). "With increased grass pollen exposure, treatment with SQ-standardised grass allergy immunotherapy tablet further improves quality of life compared to symptomatic medications alone." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 64: 550.</p>	w populacji dorosłych.
19	Fontaine, J. F., et al. (2016). "Epigram study: Terms of use and safety of Grazax® treatment in real-life settings obtained from a random sample of French clinicians who are qualified in allergy." Revue Francaise d'Allergologie 56(5): 407-415.	Publikacja w języku francuskim.
20	Ibañez MD, Kaiser F, Knecht R, Armentia A, Schöpfer H, Tholstrup B, Bufe A. Safety of specific sublingual immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in children. Pediatr Allergy Immunol. 2007 Sep;18(6):516-22. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00556.x. PMID: 17680910.	Badania kliniczne fazy I.
21	Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halcken S, Høst A, Koivikko A, Koller D, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U, Möller C; PAT Investigator Group. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. Allergy. 2006 Jul;61(7):855-9. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01068.x. PMID: 16792584.	Brak poszukiwanej interwencji.
22	Ott H, Sieber J, Brehler R, Fölster-Holst R, Kapp A, Klimek L, Pfaar O, Merk H. Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study. Allergy. 2009 Sep;64(9):1394-401. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02194.x. Erratum for: Allergy. 2009 Jan;64(1):179-86. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01875.x. PMID: 19764942.	Brak poszukiwanej interwencji.
23	Pfaar O, Klimek L. Efficacy and safety of specific immunotherapy with a high-dose sublingual grass pollen preparation: a double-blind, placebo-controlled trial. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008 Mar;100(3):256-63. doi: 10.1016/s1081-1206(10)60451-6. PMID: 18426146.	Brak poszukiwanej interwencji.
24	Pfaar O, Urry Z, Robinson DS, Sager A, Richards D, Hawryłowicz CM, Bräutigam M, Klimek L. A randomized placebo-controlled trial of rush preseasonal depigmented polymerized grass pollen immunotherapy. Allergy. 2012 Feb;67(2):272-9. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02736.x. Epub 2011 Nov 23. PMID: 22107266.	Brak poszukiwanej interwencji.
25	Röder E, Berger MY, Hop WC, Bernsen RM, de Groot H, Gerth van Wijk R. Sublingual immunotherapy with grass pollen is not effective in symptomatic youngsters in primary care. J Allergy Clin Immunol. 2007 Apr;119(4):892-8. doi: 10.1016/j.jaci.2006.12.651. Epub 2007 Feb 23. PMID: 17321581.	Brak poszukiwanej interwencji.
26-29	<p>Scadding, G., et al. (2016). "Grass pollen subcutaneous immunotherapy results in faster and greater suppression of allergen-induced skin responses compared to sublingual immunotherapy: A randomised controlled trial." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 71: 172.</p> <p>Scadding, G., et al. (2016). "Grass pollen subcutaneous and sublingual immunotherapy inhibit allergen-induced nasal</p>	Badanie przeprowadzone w populacji dorosłych.



Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	<p>responses and local Th2 cytokines: a randomised controlled trial." Allergy 71: 3.</p> <p>Scadding, G., et al. (2017). "Response to nasal challenge correlates with seasonal outcomes during grass pollen immunotherapy with either subcutaneous or sublingual immunotherapy." Journal of Allergy and Clinical Immunology 139(2): AB386.</p> <p>Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH, Eifan AO, Penagos M, Dumitru F, Sever ML, Bahnson HT, Lawson K, Harris KM, Plough AG, Panza JL, Qin T, Lim N, Tchao NK, Togias A, Durham SR; Immune Tolerance Network GRASS Study Team. Effect of 2 Years of Treatment With Sublingual Grass Pollen Immunotherapy on Nasal Response to Allergen Challenge at 3 Years Among Patients With Moderate to Severe Seasonal Allergic Rhinitis: The GRASS Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Feb 14;317(6):615-625. doi: 10.1001/jama.2016.21040. PMID: 28196255; PMCID: PMC5479315.</p>	
30-32	<p>Steveling EH, Lao-Araya M, Koulias C, Scadding G, Eifan A, James LK, Dumitru A, Penagos M, Calderón M, Andersen PS, Shamji M, Durham SR. Protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled study of grass allergen immunotherapy tablet for seasonal allergic rhinitis: time course of nasal, cutaneous and immunological outcomes. Clin Transl Allergy. 2015 Dec 17;5:43. doi: 10.1186/s13601-015-0087-2. PMID: 26682038; PMCID: PMC4682243.</p> <p>Steveling, E. H., et al. (2016). "Randomised placebo-controlled trial of grass pollen allergen tablet immunotherapy for seasonal rhinitis: Clinical and surrogate outcomes and early time course of immunologic changes." Journal of Allergy and Clinical Immunology 137(2): AB197.</p> <p>Steveling-Klein, E. H., et al. (2016). "A randomised placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy tablet for seasonal rhinitis to grass allergen: Clinical outcomes, local symptoms and early time course of immunologic changes." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 71: 616.</p>	Brak poszukiwanej interwencji.
33	Vitzthum, H., et al. (2010). "Tolerability of the SQ standardised grass allergy tablet appears not to be affected by a concomitant specific immunotherapy." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 65: 583.	Abstrakt konferencyjny
<b>Badania pierwotne - efektywność praktyczna</b>		
1-2	<p>Andreasen, J., et al. (2012). "Persistence and compliance to grass immunotherapy treatment is comparable for SQ-standardised allergy immunotherapy tablets and subcutaneous immunotherapy: A Swedish registry study." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 67: 521-522.</p> <p>Andreasen, J. N., et al. (2012). "Compliance and persistence to grass immunotherapy treatment is comparable for allergy immunotherapy tablets and subcutaneous immunotherapy: A Swedish registry study." World Allergy Organization Journal 5: S86.</p>	Brak informacji o wieku populacji. Brak osobnych wyników dla populacji pediatrycznej.
3	Armentia A, Carballada F, Carretero P, de Paz S, Lobera T, Marcos C, Martínez JC, Rodríguez I, Soto T, Venturini M, de la Torre F. Postmarketing study for assessment of tolerability of a	Badanie przeprowadzone



Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	grass allergen immunotherapy tablet (GRAZAX) in patients with rhinitis or rhinoconjunctivitis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2012;22(7):485-90. PMID: 23397670.	w populacji dorosłych.
4	Carboni, E., et al. (2020). "Sublingual immunotherapy for grass pollen rhinitis in children: 3-year follow-up in a cohort in Southern Italy." Pediatric Allergy and Immunology 31: 75.	Za małą liczebność populacji.
5	Chandler, T. and B. Sihra (2010). "Grass pollen sublingual immunotherapy tablets improve QoL in a paediatric population." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 65: 299-300	Za małą liczebność populacji.
6-9	<p>Devillier P, Molimard M, Ansolabehere X, Bardoulat I, Coulombel N, Maurel F, Le Jeune P, Demoly P. Immunotherapy with grass pollen tablets reduces medication dispensing for allergic rhinitis and asthma: A retrospective database study in France. Allergy. 2019 Jul;74(7):1317-1326. doi: 10.1111/all.13705. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30589088.</p> <p>Demoly, P., et al. (2018). "A real-life, long-term, retrospective analysis evidencing slower progression of grass pollen allergic rhinitis in patients treated with sublingual immunotherapy tablets." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 73: 329.</p> <p>Demoly, P., et al. (2018). "A real-life, retrospective analysis evidencing slower long-term progression of asthma in grass pollen allergy patients treated with sublingual immunotherapy tablets." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 73: 619.</p> <p>Devillier, P., et al. (2018). "Impact of grass pollen sublingual immunotherapy tablets on allergic rhinitis and asthma: Methodological aspects of a real-life, retrospective database analysis performed in France." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 73: 622-623.</p>	Brak osobnych wyników dla populacji pediatrycznej.
10	Deshpande, M., et al. (2013). "Impact of a pharmacist-led clinic on adherence with sublingual immunotherapy in grass pollen rhinoconjunctivitis." Clinical and Experimental Allergy 43(12): 1442.	Za małą liczebność populacji.
11	di Coste A, Occasi F, De Castro G, Zicari AM, Galandrini R, Giuffrida A, Indinnimeo L, Duse M. Predictivity of clinical efficacy of sublingual immunotherapy (SLIT) based on sensitisation pattern to molecular allergens in children with allergic rhinoconjunctivitis. Allergol Immunopathol (Madr). 2017 Sep-Oct;45(5):452-456. doi: 10.1016/j.aller.2017.01.001. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28410874.	Brak poszukiwanej interwencji.
12	Dige, E., et al. (2011). "Favourable safety profile of the SQstandardised grass allergy immunotherapy tablet-an overview after more than 50 000 treatment years of exposure." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 66: 300.	Brak informacji o liczebności populacji.
13	Dige, E., et al. (2009). "Safety profile of a grass allergen immunotherapy tablet after launch." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 64: 469-470.	Brak informacji o wieku populacji.
14-15	Horn A, Zeuner H, Wolf H, Schnitker J, Wüstenberg E; GRAZAX LQ-study group. Health-Related Quality of Life During Routine	<50% chorych pediatrycznych. Brak

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	<p>Treatment with the SQ-Standardised Grass Allergy Immunotherapy Tablet: A Non-Interventional Observational Study. Clin Drug Investig. 2016 Jun;36(6):453-62. doi: 10.1007/s40261-016-0388-9. PMID: 26979593; PMCID: PMC4891394.</p> <p>Horn, A., et al. (2010). "Quality of life during routine treatment with the SQ-standardised grass allergy immunotherapy tablet." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 65: 579-580.</p>	wyników dla populacji pediatrycznej.
16	Janson C, Sundbom F, Arvidsson P, Kämpe M. Sublingual grass allergen specific immunotherapy: a retrospective study of clinical outcome and discontinuation. Clin Mol Allergy. 2018 Jun 8;16:14. doi: 10.1186/s12948-018-0093-8. PMID: 29930483; PMCID: PMC5994102.	Badanie przeprowadzone w populacji dorosłych.
17	Kassir, S. (2013). "Reaching maintenance dose with two injections in one week using an allergoid preparation for subcutaneous immunotherapy in children and adolescents." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 68: 489-490	Za małą liczebność populacji.
18	Liefold, N., et al. (2010). "Treatment satisfaction during routine treatment with the SQ-standardised grass allergy immunotherapy tablet." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 65: 569.	Brak informacji o wieku populacji.
19-21	<p>Magnan, A., et al. (2011). "French experience: Safety profile of SQstandardised grass allergy immunotherapy tablet in medical practice for three consecutive seasons-GRAAL Study." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 66: 298-299.</p> <p>Magnan, A., et al. (2010). "Grazax® - Safety of specific immunotherapy with tablets taken at home." Revue Francaise d'Allergologie 50(1): 7-14.</p> <p>Wessel F, Chartier A, Meunier JP, Magnan A. Safety and tolerability of an SQ-standardized GRAss ALLergy immunotherapy tablet (GRAZAX®) in a real-life setting for three consecutive seasons - the GRAAL trial. Clin Drug Investig. 2012 Jul 1;32(7):451-63. doi: 10.2165/11634270-000000000-00000. PMID: 22594491.</p>	Badanie przeprowadzone w populacji dorosłych.
22	Majak P, Kaczmarek-Woźniak J, Brzozowska A, Bobrowska-Korzeniowska M, Jerzynska J, Stelmach I. One-year follow-up of clinical and inflammatory parameters in children allergic to grass pollen receiving high-dose ultrarush sublingual immunotherapy. J Investig Allergol Clin Immunol. 2010;20(7):602-6. PMID: 21314002.	Brak poszukiwanej interwencji.
23	Millest, J. and A. Stewart (2010). "Real life benefit gains with grass pollen sub lingual tablet immunotherapy in severe conventional treatment refractory grass pollen rhinoConjunctivitis." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 65: 573.	Za małą liczebność populacji.
24	Rajakulasingam RK, Farah N, Huber PAJ, Durham SR, Clark AT, Nasser SM, Krishna MT. Practice and safety of allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis in the UK national health service: A report of "real world" clinical practice. Clin Exp Allergy. 2018 Jan;48(1):89-92. doi: 10.1111/cea.13052. Epub 2017 Dec 4. PMID: 29108101.	Brak osobnych wyników u chorych leczonych Grazaxem.
25-26	Reiber R, Keller M, Keller W, Wolf H, Schnitker J, Wüstenberg E. Tolerability of the SQ-standardised grass sublingual	<50% chorych



Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	<p>immunotherapy tablet in patients treated with concomitant allergy immunotherapy: a non-interventional observational study. Clin Transl Allergy. 2016 Mar 8;6:9. doi: 10.1186/s13601-016-0097-8. PMID: 26958338; PMCID: PMC4782305.</p> <p>Wolf, H., et al. (2015). "The SQ® grass sublingual immunotherapy-tablet is well tolerated when administered with concomitant additional allergy immunotherapy." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 70: 581.</p>	<p>pediatrycznych. Brak wyników dla populacji pediatrycznej.</p>
27-28	<p>Reich K, Gessner C, Kroker A, Schwab JA, Pohl W, Villesen H, Wüstenberg E, Emminger W. Immunologic effects and tolerability profile of in-season initiation of a standardized-quality grass allergy immunotherapy tablet: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in adults with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. Clin Ther. 2011 Jul;33(7):828-40. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.06.006. Epub 2011 Jul 7. PMID: 21741092.</p> <p>Reich, K., et al. (2009). "In-season initiation of treatment with SQ standardised grass allergy immunotherapy tablet induces an immunomodulatory response and seems to be well tolerated." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 64: 549-550.</p>	<p>Badanie przeprowadzone w populacji dorosłych.</p>
29	<p>Scadding GW, Eifan AO, Lao-Araya M, Penagos M, Poon SY, Steveling E, Yan R, Switzer A, Phippard D, Togias A, Shamji MH, Durham SR. Effect of grass pollen immunotherapy on clinical and local immune response to nasal allergen challenge. Allergy. 2015 Jun;70(6):689-96. doi: 10.1111/all.12608. Epub 2015 Apr 6. Erratum in: Allergy. 2015 Aug;70(8):1033. doi: 10.1111/all.12659. PMID: 25773990; PMCID: PMC4826905.</p>	<p>Badanie przeprowadzone w populacji dorosłych.</p>
30-31	<p>Schwab JA, Wolf H, Schnitker J, Wüstenberg E. Safety and tolerability of an intra-seasonal initiation of the SQ-standardised grass allergy immunotherapy tablet: a non-interventional observational study investigating the feasibility during routine administration. Clin Drug Investig. 2013 Oct;33(10):719-26. doi: 10.1007/s40261-013-0115-8. PMID: 23943141; PMCID: PMC3775157.</p> <p>Wolf, H., et al. (2012). "Tolerability of the grass allergen immunotherapy tablets and patient satisfaction for intra-seasonal start of treatment." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 67: 133-134.</p>	<p>&lt;50% chorych pediatrycznych. Brak wyników dla populacji pediatrycznej.</p>
32-33	<p>Schwab JA, Wolf H, Schnitker J, Wüstenberg E. Intra-Seasonal Initiation of the SQ-Standardised Grass Allergy Immunotherapy Tablet Routinely Applied by Allergy Specialists and General Practitioners with Experience in Treatment of Allergy: A Non-Interventional Observational Study. Pulm Ther. 2018 Jun;4(1):45-57. doi: 10.1007/s41030-018-0050-1. Epub 2018 Feb 8. PMID: 32026241; PMCID: PMC6964259.</p> <p>Wolf, H., et al. (2017). "Intra-seasonal initiation of the SQstandardised grass sublingual tablet is well tolerated when applied by allergy specialists and allergologically experienced general practitioners." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 72: 760-761.</p>	<p>&lt;50% chorych pediatrycznych. Brak wyników dla populacji pediatrycznej.</p>
34	<p>Seidenberg J, Pajno GB, Bauer CP, La Grutta S, Sieber J. Safety and tolerability of seasonal ultra-rush, high-dose sublingual-</p>	<p>Brak poszukiwanej</p>



Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	swallow immunotherapy in allergic rhinitis to grass and tree pollens: an observational study in 193 children and adolescents. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19(2):125-31. PMID: 19476016.	interwencji.
35	Vogelberg C, Brüggjenjürgen B, Richter H, Jutel M. Real-World Adherence and Evidence of Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy in Grass and Tree Pollen-Induced Allergic Rhinitis and Asthma. Patient Adherence. 2020 May 13;14:817-827. doi: 10.2147/PPA.S242957. PMID: 32494127; PMCID: PMC7231771.	Brak osobnych wyników u chorych leczonych Grazaxem.
36	Winther L, Arned J, Malling HJ, Nolte H, Mosbech H. Side-effects of allergen-specific immunotherapy: a prospective multi-centre study. Clin Exp Allergy. 2006 Mar;36(3):254-60. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02340.x. PMID: 16499635.	Brak poszukiwanej interwencji.
37	Wolf, H., et al. (2009). "Tolerability and patients' acceptance of a grass allergen tablet during routine application." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 64: 469.	Brak informacji o wieku populacji.
38	Wolf, H., et al. (2013). "Intra-seasonal start of grass pollen specific immunotherapy may lead to an earlier treatment initiation compared to an extra-seasonal treatment after diagnosis of grass pollen allergy." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 68: 645.	Brak informacji o wieku populacji.
39	Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. Allergy. 2018 Jan;73(1):165-177. doi: 10.1111/all.13213. Epub 2017 Aug 10. PMID: 28561266; PMCID: PMC5763412.	Brak osobnych wyników u chorych leczonych Grazaxem.
Opracowania wtórne		
1	Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;2007(1):CD001936. doi: 10.1002/14651858.CD001936.pub2. PMID: 17253469; PMCID: PMC7017974.	Brak poszukiwanej interwencji.
2	Calderon MA, Birk AO, Andersen JS, Durham SR. Prolonged preseasonal treatment phase with Grazax sublingual immunotherapy increases clinical efficacy. Allergy. 2007 Aug;62(8):958-61. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01416.x. PMID: 17620076.	Włączone badania przeprowadzone w populacji dorosłych.
3	Calderón M, Brandt T. Treatment of grass pollen allergy: focus on a standardized grass allergen extract - Grazax®. Ther Clin Risk Manag. 2008 Dec;4(6):1255-60. doi: 10.2147/tcrm.s3544. PMID: 19337432; PMCID: PMC2643106.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych.
4	Caminati M, Dama A, Schiappoli M, Senna G. Balancing efficacy against safety in sublingual immunotherapy with inhalant allergens: what is the best approach? Expert Rev Clin Immunol. 2013 Oct;9(10):937-47. doi: 10.1586/1744666X.2013.837262. Epub 2013 Oct 7. PMID: 24099148.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych.
5	Domdey A, Njue A, Nuabor W, Lyall M, Heyes A, Elliott L. Allergy immunotherapies for allergic rhinitis: systematic review and assessment of evolving quality. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2019 Jul;51(4):147-158. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.100. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31187972.	Przegląd systematyczny dedykowany ocenie jakości badań randomizowanych. Brak raportowania wyników dla

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
		poszukiwanej interwencji.
6	Hagen A, Gorenai V, Schönermark MP. Specific immunotherapy (SIT) in the treatment of allergic rhinitis. <i>GMS Health Technol Assess.</i> 2010 Mar 16;6:Doc01. doi: 10.3205/hta000079. PMID: 21289874; PMCID: PMC3010882.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych.
7	Nurmatov U, Dhama S, Arasi S, Roberts G, Pfaar O, Muraro A, Anotegui IJ, Calderon M, Cingi C, Durham S, van Wijk RG, Halcken S, Hamelmann E, Hellings P, Jacobsen L, Knol E, Larenas-Linnemann D, Lin SY, Maggina V, Oude-Elberink H, Pajno G, Panwankar R, Pastorello E, Pitsios C, Rotiroti G, Timmermans F, Tsilochristou O, Varga EM, Wilkinson J, Williams A, Worm M, Zhang L, Sheikh A. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic overview of systematic reviews. <i>Clin Transl Allergy.</i> 2017 Aug 8;7:24. doi: 10.1186/s13601-017-0159-6. PMID: 28794855; PMCID: PMC5547534.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych.
8	Poole CD, Bannister CA, Andreasen JN, Andersen JS, Currie CJ. Estimation of health-related utility (EQ-5D index) in subjects with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to evaluate health gain associated with sublingual grass allergen immunotherapy. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2014 Jun 13;12:99. doi: 10.1186/1477-7525-12-99. PMID: 24927639; PMCID: PMC4094440.	Włączone badania przeprowadzone w populacji dorosłych.
9	Sialakis C, Antoniou Sialaki P, Frantzana A, Iliadis C, Ouzounakis P, Kourkouta L. House Dust Mite and Grass Pollen Allergen Extracts for Seasonal Allergic Rhinitis Treatment: A Systematic Review. <i>Cureus.</i> 2022 Jul 26;14(7):e27289. doi: 10.7759/cureus.27289. PMID: 36039254; PMCID: PMC9407027.	Brak poszukiwanej interwencji.
10	Valovirta, E., et al. (2017). "A grass SLIT-tablet is well tolerated in the paediatric population." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 72: 118-119.	Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem badań fazy I.
11	Zhang K, Li AR, Miglani A, Nguyen SA, Schlosser RJ. Effect of Medical Therapy in Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Am J Rhinol Allergy.</i> 2022 Mar;36(2):269-280. doi: 10.1177/19458924211041438. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34546814.	Włączone badania przeprowadzone w populacji dorosłych.
12	Zhu W, Gao P, Zhang Q, Chen J. Efficacy and Safety of Subcutaneous Immunotherapy for Local Allergic Rhinitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Am J Rhinol Allergy.</i> 2022 Mar;36(2):245-252. doi: 10.1177/19458924211050547. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34664513.	Brak poszukiwanej interwencji.

## 14.8 Skale zastosowane w badaniach włączonych do analizy

### 14.8.1 Skala oceny nasilenia objawów i zużycia leków przeciwalergicznymi

Do oceny dziennego nasilenia objawów (ang. *daily symptom score*, DSS) alergicznego nieżyty nosa i/lub alergicznego zapalenia spojówek oraz zużycia leków



przeciwalergicznym (ang. *daily medication score*, DMS) zastosowano skalę punktową, w której występowanie poszczególnych objawów lub przyjmowanie konkretnych leków przeciwalergicznym oceniane było osobno.

Skala oceny nasilenia objawów:

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

Skala oceny zużycia leków w ARC:

- doustne leki przeciwhistaminowe w postaci tabletek;
- doustne leki przeciwhistaminowe w postaci syropu;
- sterydy donosowe;
- leki przeciwhistaminowe do oczu;

Skala oceny zużycia leków w astmie:

- $\beta$ -mimetyki wziewne
- glikokortykosteroidy wziewne;
- doustne leki przeciwhistaminowe.

W ocenie punktów końcowych uwzględniono nasilenie odpowiednich objawów i/lub zużycie konkretnych leków przeciwalergicznym - szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.



Tab. 84. Skala oceny nasilenia objawów alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek/astmy oraz zużycia leków przeciwalergicznych/przeciwastmatycznych w badaniach włączonych do analizy.

Objaw/Leki przeciwalergiczne	TCS w ARC	Nasilenie objawów ARC (DSS)	Zużycie leków w ARC (DMS)	Nasilenie objawów astmy	Zużycie leków w astmie
Katar	0-3	0-3			
Zatkany nos	0-3	0-3			
Kichanie	0-3	0-3			
Świąd nosa	0-3	0-3			
Czerwone oczy, świąd oczu	0-3	0-3			
Łzawienie oczu	0-3	0-3			
kaszel				0-3	
duszność				0-3	
świszczący oddech				0-3	
objawy astmy wywołane wysiłkiem fizycznym				0-3	
Doustne leki przeciwhistaminowe w tabl.	0-16		0-16		0-16
Doustne leki przeciwhistaminowe w syropie	0-6		0-6		
Leki przeciwhistaminowe do oczu	0-6		0-6		
Sterydy donosowe	0-8		0-8		
β-mimetyki wziewne					0-8
glikokortykosteroidy wziewne					0-8
<b>Łącznie</b>	<b>0-54</b>	<b>0-18</b>	<b>0-36</b>	<b>0-12</b>	<b>0-32</b>

## 14.8.2 Kwestionariusz RQLQ

Kwestionariusz *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (RQLQ) zwalidowany dla osób z ARC w wieku 12-17 lat bądź w wieku 6-12 lat składa się z następujących 6 domen (Juniper 1994, Juniper 1998):

- codzienna aktywność,
- objawy inne niż katar sienny,
- problem praktyczne,
- objawy ze strony nosa,
- objawy ze strony oczu,
- emocje<sup>15</sup>.

W ramach każdej domeny (w zależności od pytania) można zaznaczyć jedną z następujących odpowiedzi:

- 0 niekłopotliwe/ ani razu
- 1 nieznacznie kłopotliwe/ prawie wcale
- 2 trochę kłopotliwe/ rzadko
- 3 średnio kłopotliwe. czasami
- 4 dość kłopotliwe/ często
- 5 bardzo kłopotliwe/ przez większość czasu
- 6 niezmiernie kłopotliwe/ cały czas.

Wynik kwestionariusza przedstawiano jako średnią ważoną odsetkiem pacjentów z danym wynikiem.

---

<sup>15</sup> Domeny dotyczącej emocji nie oceniano u pacjentów w wieku 6-12 lat.

## 14.9 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

W poniższych tabelach przedstawiono krytyczną ocenę badań RCT włączonych do przeglądu: P05239, GT-12, P08067 i GAP.

Tab. 85. Krytyczna ocena badania P05239.

P05239					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja [horyzont czasowy]	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, badanie fazy III	ośrodki w 8 miastach w Kanadzie oraz w 44 miastach w USA	chorzy w wieku 5-17 lat z potwierdzonym przez lekarza występowaniem (obecnie lub w wywiadzie) ARC wywołanym przez pyłki traw [okres obserwacji + okres leczenia: przedsezonowy (ok. 16 tyg.) + sezonowy (ok. 7 tyg.; mediana dla 75 000 SQ-T SLIT: 56 dni; dla PLA: 57 dni)]	<ul style="list-style-type: none"> <li>75 000 SQ-T SLIT, N=175</li> <li>PLA, N=169</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TCS (ang. <i>Total Combined Score</i>), łączna, uśredniona dla całego GPS, ocena objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużycia leków antyalergicznym, będąca sumą DSS i DMS .</li> </ul> <p><u>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnie DSS i DMS w trakcie całego GPS;</li> <li>jakość życia zależna od zdrowia oceniana zgodnie z kwestionariuszem RQLQ dzieci w wieku 6-11 lat oraz nastolatków w wieku 12-18 lat dla całego GPS;</li> </ul> <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poziom specyficznych dla <i>Phl p5</i> przeciwciał, wyrażonych w mg specyficznego antygenu/litr przed i w trakcie GPS;</li> <li>poziom czynnika blokującego IgE przed i w trakcie GPS;</li> <li>średnie DSS i DMS w trakcie szczytu GPS;</li> <li>ocena objawów ARC (katar, zatknięty nos, kichanie, świąd nosa, uczucie piasku pod powiekami/czerwone/śwędzące oczy) i astmy (kaszel, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej/duszność i objawy wywołane wysiłkiem fizycznym) na podstawie prowadzonego dzienniczka elektronicznego;</li> </ul>	5 pkt. wg skali Jadad



P05239					
				• bezpieczeństwo.	
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek 5-17 lat;</li> <li>zdiagnozowane ARC wywołane przez pyłki traw ± astma;</li> <li>leczenie ARC podczas poprzedniego GPS;</li> <li> dodatni wynik testu skórno-epitelnego na pyłki <i>P. pratense</i> (ekstrakt z trawy tymotki, 100 000 biorównoważnych jednostek alergenu/ml, fiołka 5 ml, podawany za pomocą DuoTip [Lincoln Diagnostics, Decatur, 111] na wewnętrzne przedramię) przy średnicy bąbla co najmniej 5 mm lub większej niż ta uzyskana za pomocą próby kontrolnej z solą fizjologiczną (kontrola pozytywna z histarolem i histaminą; 1,0 mg/ml, fiołka 5 ml; ALK-Abello);</li> <li> dodatni wynik testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłek <i>P. pratense</i> wynoszący co najmniej 0,7 kU/l (mierzony metodą ImmunoCAP; Phadia AB, Portage, Mich);</li> <li> FEV<sub>1</sub> na poziomie ≥70% wartości należnej.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Objawowa sezonowa lub całoroczna ARC, astma lub obydwie schorzenia występujące z przyczyn innych niż alergeny traw oraz wymagające stosowania leków w trakcie GPS w wywiadzie;</li> <li>leczenie immunosupresyjne w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym;</li> <li>utrzymująca się ciężka astma, przewlekła pokrzywka/ obrzęk naczynioruchowy lub przewlekłe zapalenie zatok przynosowych w wywiadzie;</li> <li>aktualnie występujące ciężkie atopowe zapalenie skóry;</li> <li>chorzy, którzy uczestniczyli w okresie obserwacji i nie doświadczyli ARC powodującego wzrost DSS o co najmniej 4 punkty w ciągu 2 dni w porównaniu z wynikiem przedsezonowym;</li> <li>nieprzyjmowanie leków objawowych na ARC przez co najmniej 2 dni podczas okresu obserwacji.</li> </ul>		
Komentarz:					
-					

Tab. 86. Krytyczna ocena badania GT-12.

GT-12					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja [horyzont czasowy]	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie fazy III	26 ośrodków w Niemczech	chorzy w wieku 5-17 lat z ARC wywołanym przez pyłki traw [ok. 29 tyg.: okres przedsezonowy (średnia: 17,1 tyg.); okres sezonowy (średnia: 11,6 tyg.)]	<ul style="list-style-type: none"> <li>75 000 SQ-T SLIT, N=126</li> <li>PLA, N=127</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnie DSS (w tym objawy dotyczące nosa i oczu) i DMS w trakcie całego GPS.</li> </ul> <p><u>Pozostałe punkty końcowe*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>łączny wynik DSS i DMS;</li> <li>zdarzenia niepożądane w tym występowanie objawów astmy i stosowanie leków objawowych;</li> <li>parametry immunologiczne.</li> </ul>	5 pkt. wg skali Jadad
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek 5-16 lat;</li> <li>występujące co najmniej 1 rok alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek, wywołane przez pyłki traw w wywiadzie;</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Przewlekłe zapalenie zatok w wywiadzie;</li> <li>Objawowy sezonowy lub całoroczny nieżyt nosa ± astma, spowodowane innym alergenem niż pyki traw, których objawy mogą występować w trakcie GPS w wywiadzie;</li> </ul>		

GT-12	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie leczenia objawowego w poprzednim sezonie pylenia traw;</li> <li>• dodatni wynik testu skórniego na pyłki <i>P. pratense</i> (Soluprick SQ; ALK) przy średnicy bąbla &gt;3 mm;</li> <li>• dodatni wynik testu w kierunku swoistej IgE klasy <math>\geq 2</math>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężka astma (<i>Global Initiative for Asthma</i> 2002 step 4 oraz FEV1 &lt;80% wartości należnej po leczeniu wziewnymi kortykosteroidami i krótko działającymi agonistami receptorów <math>\beta_2</math>) w wywiadzie;</li> <li>• swoista dla alergenu immunoterapia stosowana w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li>• ciąża.</li> </ul>
Komentarz:	

Tab. 87. Krytyczna ocena badania P08067.

P08067*					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja [horyzont czasowy]	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie fazy III	ośrodki w USA i Kanadzie	chorzy w wieku 5-65 lat, w tym dzieci w wieku od 5 do 18 lat, z ARC wywołanym przez pyłki traw [okres przedsezonowy ( $\geq 12$ tyg.); okres sezonowy (średnia: 7,7 tyg.)]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 75 000 SQ-T SLIT, N=752/123**</li> <li>• PLA, N=749/127**</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TCS (ang. <i>Total Combined Score</i>), łączna, uśredniona dla całego GPS, ocena objawów alergicznego nieżyty nosa oraz zużycia leków antyalergiczných, będąca sumą DSS i DMS .</li> </ul> <p><u>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnie DSS i DMS w trakcie całego GPS;</li> <li>• średni TCS w trakcie szczytu GPS;</li> <li>• średni wynik kwestionariusza RQLQ, dotyczącego oceny jakości życia, standaryzowany dla osób w wieku <math>\geq 12</math> roku życia w trakcie szczytu GPS.</li> </ul> <p><u>Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnie DSS i DMS w trakcie szczytu GPS;</li> <li>• średni wynik kwestionariusza PRQLQ w trakcie szczytu GPS u pacjentów w wieku 6-12 lat;</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>	5 pkt. wg skali Jadad

P08067*	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek 5-65 lat;</li> <li>• zdiagnozowane AR/C wywołane przez pyłki traw ± astma;</li> <li>• leczenie ARC podczas poprzedniego GPS;</li> <li>• dodatni wynik testu skórniego na pyłki <i>P. pratense</i> (ekstrakt z trawy tymotki, 100 000 biorównoważnych jednostek alergenu/ml, fiołka 5 ml, podawany za pomocą <i>DuoTip</i> [<i>Lincoln Diagnostics, Decatur, 111</i>] na wewnętrzne przedramię) przy średnicy bąbla co najmniej 5 mm lub większej niż ta uzyskana za pomocą próby kontrolnej z solą fizjologiczną (kontrola pozytywna z histarolem i histaminą; 1,0 mg/ml, fiołka 5 ml; ALK-Abello);</li> <li>• dodatni wynik testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłek <i>P. pratense</i> wynoszący co najmniej 0,7 kU/l (mierzony metodą <i>ImmunoCAP; Phadia AB, Portage, Mich</i>);</li> <li>• FEV<sub>1</sub> na poziomie ≥70% wartości należnej.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w wywiadzie klinicznie istotne, objawowe AR/C wywołane przez alergen inny niż traw i/lub astma, wymagające regularnego leczenia i występujące w trakcie GPS;</li> <li>• w wywiadzie klinicznie istotne objawowe, całoroczna AR/C i/lub astma wywołane przez alergen, na który chory jest regularnie narażony;</li> <li>• leczenie immunosupresyjne w ciągu ostatnich 3 miesięcy (z wyjątkiem sterydów stosowanych w leczeniu objawów alergii/astmy);</li> <li>• w wywiadzie wcześniejsza immunoterapia z wykorzystaniem alergenów pyłków traw przez okres dłuższy niż 1 miesiąc w ciągu ostatnich 5 lat.</li> </ul>
Komentarz:	
* Na potrzeby niniejszej analizy klinicznej wykorzystano jedynie dane raportowane dla subpopulacji chorych w wieku 5-18 lat; ** populacja całkowita/ subpopulacja w wieku 5-18 lat.	



Tab. 88. Krytyczna ocena badania GAP.

GAP					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja [horyzont czasowy]	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie fazy III	ośrodki w 11 miastach w 11 krajach Europy m.in. w Polsce	dzieci w wieku 5-12 lat z ARC wywołanym przez pyłki traw [5 lat (okres leczenia: 3 lata; okres obserwacji: 2 lata)]	<ul style="list-style-type: none"> <li>75 000 SQ-T SLIT, N=398</li> <li>PLA, N=414</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>diagnoza astmy.</li> </ul> <p><u>Pozostałe punkty końcowe*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>występowanie astmy w trakcie GPS;</li> <li>występowanie astmy na końcu badania;</li> <li>średni wynik VAS, wskazujący na występowanie objawów ARC;</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>	4 pkt. wg skali Jadad
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek 5-12 lat;</li> <li>w wywiadzie klinicznie istotne ARC wywołane przez pyłki traw, leczone objawowo podczas GPS 2009 i 2010;</li> <li>dodatni wynik testu skórniego na pyłki <i>P. pratense</i> przy średnicy bąbla <math>\geq 3</math> mm;</li> <li>dodatni wynik testu w kierunku swoistej IgE klasy <math>\geq 2</math> przeciwko <i>P. pratense</i>; <math>\geq 0,70</math> kU/L;</li> <li>pisemna, świadoma zgoda rodziców/opiekunów.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>w wywiadzie klinicznie istotne, objawowe ARC wywołane przez alergen inny niż traw, występujące w trakcie GPS;</li> <li>w wywiadzie klinicznie istotne objawowe, czteroczne ARC wywołane przez alergen, na który chory jest regularnie narażony;</li> <li>brak możliwości wykonania powtarzalnego badania czynnościowego płuc;</li> <li>aktywna w ciągu ostatnich 2 lat astma (od 5. roku życia) lub astma i/lub świszczący w wywiadzie;</li> <li>wcześniejsze leczenie immunoterapeutyczne alergenem pyłku traw lub alergenem krzyżowym.</li> </ul>		
Komentarz:					
-					

## 14.10 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 89. 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?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.1.2	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,	4.1.2	Tak, nieznaczne odchylenia dot. wieku
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.1.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	1, 4.1.2,	Brak badań dla komparatora głównego, spełniających kryteria włączenia
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.6	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,	4.1.2	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.1.2	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,	4.2.1	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- 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,	4.2.5	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, 6, 6.1.8	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?	9	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, 6, 6.1.8	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. Rozpowszechnienie ARC u dzieci w zależności od kraju w badaniu ISAAC (WHO 2007).....	18
Rys. 2. Częstość występowania objawów m.in. AR i AC w zależności od wieku (Gough 2015, Grabenhenrich 2015, EUFOREA 2021).....	19
Rys. 3. Miesiąc, w którym występowały objawy związane z nosem w zależności od kategorii wiekowej respondenta (Samoliński 2014). ....	20
Rys. 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla wyciągu alergenowego Grazax® (diagram PRISMA 2020). ....	52
Rys. 5. Przebieg badania P05239. ....	53
Rys. 6. Schemat przebiegu badania P08067. ....	55
Rys. 7. Schemat przebiegu badania GAP.....	57
Rys. 8. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w poszczególnych badaniach randomizowanych (OR). ....	76
Rys. 9. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w poszczególnych badaniach randomizowanych (RD). ....	76
Rys. 10. Zmiana wyniku TCS oraz liczby pyłków traw ( $z/m^3$ ) w czasie ważone liczbą narażonych osób w badaniu P05239.....	88
Rys. 11. . Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Średnie (SD) nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych (MD). ....	88
Rys. 12. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i/lub zapalenia spojówek (MD). ....	90
Rys. 13. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa (MD). ....	92
Rys. 14. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Średnie (SD) nasilenie objawów zapalenia spojówek (MD). ....	93
Rys. 15. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Średnie zużycie leków przeciwalergicznych (DMS). ....	95
Rys. 16. Średnia jakość życia według kwestionariusza RQLQ (MD).....	96
Rys. 17. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Stosowane leki ratunkowe - badanie GT-12.....	97
Rys. 18. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Stosowane leki ratunkowe (OR). ....	98
Rys. 19. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Liczba dni, w których stosowano leki ratunkowe - badanie GT-12.....	99
Rys. 20. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Liczba dni, w których stosowano leki ratunkowe - wyniki dla całej populacji FAS (OR).....	100
Rys. 21. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Liczba dni, w których stosowano leki ratunkowe - wyniki dla całej populacji FAS (RD).....	101
Rys. 22. Zmiana od wartości wyjściowych średniego poziomu IgG4 specyficznych dla Phl p5 w badaniu P05239. ....	102

Rys. 23. Zmiana od wartości wyjściowych średniego efektu inhibicyjnego czynników blokujących IgE w badaniu P05239. ....	102
Rys. 24. Zmiana poziomu A) IgE; B) IgG <sub>4</sub> ; C) średniego efektu inhibicyjnego czynników blokujących IgE w przebiegu badania GT-12. ....	103
Rys. 25. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Zdiagnozowana astma (OR). ....	108
Rys. 26. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Zdiagnozowana astma (RD). ....	108
Rys. 27. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Stosowanie leków przeciwastmatycznych (OR). ....	109
Rys. 28. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Stosowanie leków przeciwastmatycznych (RD). ....	109
Rys. 29. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Występowanie objawów astmy i/lub stosowanie leków przeciwastmatycznych. ....	112
Rys. 30. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Występowanie objawów astmy i/lub stosowanie leków przeciwastmatycznych (OR). ....	112
Rys. 31. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Występowanie objawów astmy i/lub stosowanie leków przeciwastmatycznych (RD). ....	113
Rys. 32. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Występowanie poszczególnych objawów astmy. ....	114
Rys. 33. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Występowanie poszczególnych objawów astmy (OR). ....	115
Rys. 34. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Występowanie poszczególnych objawów astmy (RD). ....	116
Rys. 35. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Występowanie objawów astmy i/lub przyjmowanie leków przeciwastmatycznych dla całego okresu trwania badania i dla 2-letniego okresu obserwacji. ....	117
Rys. 36. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Odsetek pacjentów z objawami astmy/przyjmujących leki przeciwastmatyczne. ....	118
Rys. 37. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych (OR). ....	119
Rys. 38. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych (RD). ....	120
Rys. 39. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Odsetek pacjentów z objawami astmy/przyjmujących leki przeciwastmatyczne - ocena podczas wizyt zimowych (poza GPS). ....	121
Rys. 40. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych oceniane podczas wizyt zimowych (poza GPS) (OR). ....	122

Rys. 41. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych oceniane podczas wizyt zimowych (poza GPS) (RD). .....	123
Rys. 42. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych oceniane podczas wizyt letnich (w trakcie GPS). .....	124
Rys. 43. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych oceniane podczas wizyt letnich (w trakcie GPS) (OR). .....	125
Rys. 44. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych oceniane podczas wizyt letnich (w trakcie GPS) (RD). .....	126
Rys. 45. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Stosowanie leków przeciwastmatycznych. ....	127
Rys. 46. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Stosowanie leków przeciwastmatycznych (OR). ....	128
Rys. 47. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Stosowanie leków przeciwastmatycznych (RD). ....	129
Rys. 48. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wynik ARC VAS oceniany w trakcie GPS. ....	130
Rys. 49. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wynik dla GPS 2015 (MD). ....	131
Rys. 50. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP: A) zmiana poziomu specyficznych IgE; B) zmiana całkowitego poziomu IgE. ....	131
Rys. 51. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP: A) zmiana poziomu IgG <sub>4</sub> ; B) ....	132
Rys. 52. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w zależności od stopnia nasilenia (OR). ....	139
Rys. 53. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w zależności od stopnia nasilenia (RD). ....	140
Rys. 54. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR). ....	143
Rys. 55. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD). ....	145
Rys. 56. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia (OR). ....	148
Rys. 57. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia (RD). ....	149
Rys. 58. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR). ....	151
Rys. 59. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR). ....	152
Rys. 60. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ chorych (OR) cz.1. ....	155



Rys. 61. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ chorych (RD) cz.1.....	156
Rys. 62. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ chorych (OR) cz.2. ....	157
Rys. 63. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ chorych (RD) cz.2. ....	158
Rys. 64. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).....	162
Rys. 65. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).....	163
Rys. 66. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny (OR).....	164
Rys. 67. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny (RD).....	164
Rys. 68. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Prawdopodobieństwo występowania AEs na skutek leczenia (OR). ....	165
Rys. 69. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Prawdopodobieństwo występowania AEs na skutek leczenia (RD). ....	165
Rys. 70. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Prawdopodobieństwo występowania na skutek leczenia (OR). ....	169
Rys. 71. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Prawdopodobieństwo występowania na skutek leczenia (RD).....	169
Rys. 72. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia (OR). ....	170
Rys. 73. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia (RD). ....	171
Rys. 74. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane w zależności od najgorszego nasilenia jakie wystąpiło u danego pacjenta (OR). ....	172
Rys. 75. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane w zależności od najgorszego nasilenia jakie wystąpiło u danego pacjenta (RD). ....	172
Rys. 76. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).....	173
Rys. 77. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD). ....	173
Rys. 78. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).....	174
Rys. 79. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).....	174
Rys. 80. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w grupie 75 000 SQ-T SLIT. ....	178

Rys. 81. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane cz. 1. (OR). .....	179
Rys. 82. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane cz. 2. (OR). .....	180
Rys. 83. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane cz. 3. (OR). .....	181
Rys. 84. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane cz. 1. (RD). .....	182
Rys. 85. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane cz. 2. (RD). .....	183
Rys. 86. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane cz. 3. (RD). .....	184
Rys. 87. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wynik podjętych działań na skutek wystąpienia AEs (OR). .....	185
Rys. 88. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wynik podjętych działań na skutek wystąpienia AEs (RD). .....	186
Rys. 89. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Stan zdrowia chorych po wystąpieniu AEs (OR). .....	187
Rys. 90. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Stan zdrowia chorych po wystąpieniu AEs (RD). .....	188
Rys. 91. Ocena jakości życia dzieci według poszczególnych domen skali PADQLQ w badaniu Kiotseridis 2018: A) w trakcie sezonu pylenia traw; B) jako szacunki retrospektywne po sezonie pylenia traw. ....	192
Rys. 92. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących produkt leczniczy Grazax® w zależności od wieku pacjenta. ....	197

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	15
Tab. 2. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Grazax® w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 21.10.2024 r. ....	27
Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Grazax® w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 21.10.2024 r. ....	28
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Grazax® w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 21.10.2024 r. ....	29
Tab. 5. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania. ....	34
Tab. 6. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych, wyniki i wnioski. ....	36
Tab. 7. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2. ....	46
Tab. 8. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1. ....	58
Tab. 9. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2. ....	59
Tab. 10. Charakterystyka interwencji zastosowanych w badaniach włączonych do niniejszego przeglądu. ....	59
Tab. 11. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, AOTMiT 2016). ....	64
Tab. 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011). ....	65
Tab. 13. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych. ....	66
Tab. 14. Charakterystyka chorych w badaniach sezonowych włączonych do niniejszej analizy. ....	69
Tab. 15. Charakterystyka pacjentów włączonych do długookresowego badania GAP. ....	72
Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy. ....	73
Tab. 17. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w poszczególnych badaniach randomizowanych włączonych do niniejszej analizy. ....	75
Tab. 18. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w poszczególnych badaniach randomizowanych. ....	76
Tab. 19. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrial.gov - data ostatniego przeszukiwania: 21.10.2024 r. ....	77
Tab. 20. Wyniki przeglądu badań dostępnych na clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukiwania: 21.10.2024 r. ....	77
Tab. 21. Charakterystyka badania GT-23. ....	79
Tab. 22. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu GT-23. ....	81
Tab. 23. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. ....	84



Tab. 24. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Mediana nasilenia objawów i zużycia leków przeciwalergicznyc	87
Tab. 25. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Średnie (SD) nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznyc	87
Tab. 26. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Mediana nasilenia objawów alergicznego nieżyty nosa i/lub zapalenia spojówek (DSS)	89
Tab. 27. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i/lub zapalenia spojówek (DSS)	90
Tab. 28. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Mediana nasilenia objawów alergicznego nieżyty nosa (nDSS)	91
Tab. 29. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Średnie (SD) nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa (nDSS)	91
Tab. 30. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Mediana nasilenia objawów zapalenia spojówek (eDSS)	92
Tab. 31. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Średnie (SD) nasilenie objawów zapalenia spojówek (eDSS)	93
Tab. 32. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Mediana zużycia leków przeciwalergicznyc (DMS)	94
Tab. 33. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Średnie zużycie leków przeciwalergicznyc (DMS)	94
Tab. 34. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Mediana jakości życia według kwestionariusza RQLQ	95
Tab. 35. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Średnia jakość życia według kwestionariusza RQLQ	95
Tab. 36. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Stosowane leki ratunkowe	97
Tab. 37. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Liczba dni w trakcie GPS, w których stosowano leki ratunkowe - wyniki dla całej populacji FAS	99
Tab. 38. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badanie GAP	104
Tab. 39. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badanie GAP. NNT dla poszczególnych parametrów w zależności od wieku w chwili randomizacji	107
Tab. 40. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Zdiagnozowana astma	107
Tab. 41. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Stosowanie leków przeciwastmatycznych	109
Tab. 42. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badanie GAP. NNT dla poszczególnych parametrów w zależności od wieku w chwili randomizacji	110
Tab. 43. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Występowanie objawów astmy i/lub stosowanie leków przeciwastmatycznych	111
Tab. 44. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji. Występowanie poszczególnych objawów astmy	114
Tab. 45. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych	118

Tab. 46. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych oceniane podczas wizyt zimowych (poza GPS). .....	121
Tab. 47. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych oceniane podczas wizyt letnich (w trakcie GPS). .....	124
Tab. 48. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Stosowanie leków przeciwastmatycznych. ....	127
Tab. 49. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wynik ARC VAS oceniany w trakcie GPS. ....	129
Tab. 50. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wynik dla GPS 2015. ....	130
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. ....	134
Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Liczba poszczególnych zdarzeń niepożądanych w badaniu GT-12. ....	137
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w zależności od stopnia nasilenia. ....	138
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 5\%$ chorych. ....	142
Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia. ....	146
Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane. ....	150
Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ chorych. ....	154
Tab. 58. Mediana (zakres) i średnia czasu wystąpienia predefiniowanych punktów końcowych w badaniach P05239 i GT-12. ....	159
Tab. 59. Mediana (zakres) i średnia czasu trwania predefiniowanych punktów końcowych w badaniach P05239 i GT-12. ....	160
Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. ....	161
Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny. ....	164
Tab. 62. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Prawdopodobieństwo występowania AEs na skutek leczenia. ....	164
Tab. 63. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badanie GAP. ....	166
Tab. 64. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Prawdopodobieństwo występowania na skutek leczenia. ....	168
Tab. 65. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia. ....	170
Tab. 66. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane w zależności od najgorszego nasilenia jakie wystąpiło u danego pacjenta. .	171

Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Ciężkie zdarzenia niepożądane. ....	173
Tab. 68. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia .....	174
Tab. 69. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Zdarzenia niepożądane†.....	176
Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Wynik podjętych działań na skutek wystąpienia AEs. ....	185
Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Stan zdrowia chorych po wystąpieniu AEs. ....	186
Tab. 72. Arkusz oceny badań jednoramiennych wg NICE.....	189
Tab. 73. Charakterystyka populacji pediatrycznej w badaniu Kiotseridis 2018. ....	191
Tab. 74. Porównanie bezpieczeństwa produktu leczniczego Grazax® z immunoterapią podskórną (SCIT).....	194
Tab. 75. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących produkt leczniczy Grazax®. ....	197
Tab. 76. Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania 75 000 SQ-T SLIT (Grazax®) vs PLA u pacjentów od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanymi przez pyłki traw.....	210
Tab. 77. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania 75 000 SQ-T SLIT (Grazax®) vs PLA u pacjentów od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanymi przez pyłki traw.....	217
Tab. 78. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek- produkty lecznicze - alergeny pyłków traw (Obwieszczenie MZ). ....	232
Tab. 79. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2. ....	238
Tab. 80. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	243
Tab. 81. Ocena jakości badań jednoramiennych - skala NICE. ....	245
Tab. 82. Spis badań włączonych do przeglądu - Grazax.....	246
Tab. 83. Spis badań wykluczonych z przeglądu - Grazax.....	251
Tab. 84. Skala oceny nasilenia objawów alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek/astmy oraz zużycia leków przeciwalergicznym/ przeciwastmatycznym w badaniach włączonych do analizy.....	261
Tab. 85. Krytyczna ocena badania P05239. ....	263
Tab. 86. Krytyczna ocena badania GT-12.....	264
Tab. 87. Krytyczna ocena badania P08067. ....	265
Tab. 88. Krytyczna ocena badania GAP. ....	267
Tab. 89. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). .	268



## 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.
- Altintas 2004** Altintas DU, Karakoc GB, Yilmaz M, Pinar M, Kendirli SG, Cakan H. Relationship between pollen counts and weather variables in east-Mediterranean coast of Turkey. Does it affect allergic symptoms in pollen allergic children? *Clin Dev Immunol* 2004;11:87-96
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████, Grazax® w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dzieci u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Grazax® w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dzieci u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia. Analiza wpływu na budżet, Warszawa 2024.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- APD Oralair** AOTMiT. Analiza problemu decyzyjnego. Oralair. [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/088/AW/088\\_AW\\_OT\\_4350\\_20\\_ORALAIR\\_APD\\_26.08.2015.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/088/AW/088_AW_OT_4350_20_ORALAIR_APD_26.08.2015.pdf) [dostęp: 13.09.2024 r.]
- ARIA 2019** Bousquet J., Schunemann H. J., Togias A., Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020, 145(1), 70-80.e3.
- Asher 2006** Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al.; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368 (9537):733-743. doi:10.1016/S0140-6736(06)69283-0
- Bernstein 2004** Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1129-36.
- 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.
- Bousquet 2008** Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al, for GA(2)LEN, AllerGen Investigators. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63(suppl 86):8-160.
- BTSSIGN 2016** British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. London (UK): British Thoracic Society; 2016:1-214.
- Calderon 2006** Calderon M, Essendrop M. Specific immunotherapy with high dose SO standardized grass allergen tablets was safe and well tolerated. *J Investig*

- Allergol Clin Immunol 2006;16:338-44
- Dahl 2006** Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:434-40.
- Dahl 2008** Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:512-8, e2.
- Demoly 2015** Demoly P, Calderon MA, Casale TB, Malling HJ, Wahn U. "The value of pre- and co-seasonal sublingual immunotherapy in pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis". *Clin Transl Allergy*. 2015 May 4;5:18. doi: 10.1186/s13601-015-0061-z. PMID: 25941566; PMCID: PMC4418040.
- Duram 2006** Durham 2006 Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:802-9
- Durham 2012** Durham SR, Emminger W, Kapp A, De Monchy JG, Rak S, Scadding GK, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:717-25.
- EAACI 2017** Roberts G., Pfaar O., Akdis C. A., Ansoategui 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., Warga 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, *Allergy*, 2018, 73(4), 765-798.
- Emeryk 2008** Emeryk A, Chojna E, Bartkowiak-Emeryk M. The prevalence of allergic rhinitis in children in years 1995, 2000 and 2006 - epidemiological study in Lublin, Poland. *Allergy* 2008; 63 (Suppl 88): 421A
- Epstein 2014** Epstein T. G., Liss G. M., Murphy-Berendts K., Bernstein D. I., AAAAI/ACAAI Surveillance Study of Subcutaneous Immunotherapy, Years 2008-2010: An Update on Fatal and Nonfatal Systematic Allergic Reactions, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014, 2, 2, 161-167.e3.
- EUFOREA 2021** Scadding GK, Smith PK, Blaiss M, Roberts G, Hellings PW, Gevaert P, Mc Donald M, Sih T, Halken S, Ziegelmayer PU, Schmid-Grendelmeier P, Valovirta E, Pawankar R, Wahn U. Allergic Rhinitis in Childhood and the New EUFOREA Algorithm. *Front Allergy*. 2021 Jul 14;2:706589. doi: 10.3389/falgy.2021.706589. PMID: 35387065; PMCID: PMC8974858.
- Francis 2008** Francis JN, James LK, Paraskevopoulos G, Wong C, Calderon MA, Durham SR, et al. Grass pollen immunotherapy: IL-10 induction and suppression of late responses precedes IgG4 inhibitory antibody activity. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1120-5, e2.
- Frati 2014b** Frati F., Dell'Albani I., Incorvaia C., Why are direct comparisons of subcutaneous and sublingual immunotherapy so rare?, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014, 133, 3, 936.

- Gough 2015** Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, Eckers N, Nitsche O, Schramm D, et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol.* (2015) 26:431- 7. doi: 10.1111/pai.12410
- Grabenhenrich 2015** Grabenhenrich LB, Keil T, Reich A, Gough H, Beschorner J, Hoffmann U, et al. Prediction and prevention of allergic rhinitis: a birth cohort study of 20 years. *J Allergy Clin Immunol.* (2015) 136:932-40. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.040
- GUS 2024** Główny Urząd Statystyczny (GUS). Powierzchnia i ludność w przekroju terytorialnym w 2024 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/powierzchnia-i-ludnosc-w-przekroju-terytorialnym-w-2024-roku,7,21.html> [dostęp: 19.08.2024 r.]
- HAS 2010** Haute Autorité de Santé (HAS). Grazax. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-07/grazax\\_-\\_ct-8228.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-07/grazax_-_ct-8228.pdf) [dostęp: 18.07.2024 r.]
- HAS 2016** Haute Autorité de Santé (HAS). Ponowna ocena technologii medycznej. Grazax. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14681\\_GRAZAX\\_PIC\\_RI\\_REEV\\_SMR\\_Avis2\\_CT14681.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14681_GRAZAX_PIC_RI_REEV_SMR_Avis2_CT14681.pdf) [dostęp: 18.07.2024 r.]
- Ibanez 2007** Ibanez MD, Kaiser F, Knecht R, Armentia A, Schopfer H, Tholstrup B, et al. Safety of specific sublingual immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:516-22.
- 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.
- Juniper 1994** Juniper EF, Guyatt GH, Dolovich J. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: development and testing of a questionnaire for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:413-23.
- Juniper 1998** Juniper EF, Howland WC, Roberts NB, Thompson AK, King DR. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101: 163-70.
- Juniper 1999** Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:364-9.
- Kleine-Tebbe 2006** Kleine-Tebbe J, Ribel M, Herold DA. Safety of a SQ-standardised grass allergen tablet for sublingual immunotherapy: a randomized, placebo-controlled trial. *Allergy* 2006;61:181-4.
- Kotulska 2022** Adamed. Alergie wziewne - jak sobie radzić w okresie pylenia i jak korzystać z kalendarza pyleń? <https://www.adamed.expert/pacjent/choroby-i-objawy/alergie/alergie-wziewne-jak-sobie-radzic-w-okresie-pylenia-i-jak-korzystac-z-kalendarza-pylen> [dostęp: 19.08.2024 r.]
- Krzych-Fałta 2016** Krzych-Fałta 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.
- Licari 2014** Licari A, Ciprandi G, Marseglia A, et al. Current recommendations and emerging options for the treatment of allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(10):1337-1347. doi:10.1586/1744666X.2014.955476
- 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.
- Majkowska-Wojciechowska 2007** Majkowska-Wojciechowska B, Pelka J i wsp. Prevalence of allergy, patterns of allergic sensitization and allergy risk factors in rural and urban children. *Allergy* 2007; 62: 1044-50.
- Majkowska-Wojciechowska 2016** Majkowska-Wojciechowska B. Pyłek roślin i alergenów sezonowe w Polsce. *Alergia Astma Immunologia* 2016, 21 (1): 5-15.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r> [dostęp 21.10.2024 r.]
- PAC 2017** Pediatric Advisory Committee Meeting. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. GRASSTEK® (Timothy Grass Pollen Allergen Extract) Tablet for Sublingual Use. September 2017 <https://www.fda.gov/media/107076/download> [dostęp: 02.09.2024 r.]
- Rapiejko 2024** Rapiejko P. Pyłek traw. Odetchnij spokojnie. Jak żyć z astmą i alergią. <https://www.odetchnijspokojnie.pl/pylek-traw/> [dostęp: 19.08.2024 r.]
- Reid 1993** Reid M. J., Lockey R. F., Turkeltaub P. C., Platts-Mills T. A. E., Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1993, 92, 1, part 1, 6-15.
- 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 <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> [dostęp: 21.10.2024 r.]
- Rutkowski 2008** Rutkowski, R.; Koszytła-Hojna, B.; Rutkowska, J. Alergiczny nieżyt nosa – Problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku. *Adv. Respir. Med.* 2008, 76, 348-352. <https://doi.org/10.5603/ARM.27876>
- Samoliński 2014** Samoliński B., Raciborski F., Lipiec A., Tomaszewska A., Krzych-Fałta E., Samel-Kowalik P., Walkiewicz A., Lusawa A., Borowicz J., Komorowski J., Samolińska-Zawisza U., Sybilski A. J., Piekarska B., Nowicka A., Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP), *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2014, 10-18.
- Schmitt 2015** Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, W€ustenberg EG. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: results from a large retrospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1511-6.
- Szczeklik 2022** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2022.
- Tenero 2023** Tenero L, Vaia R, Ferrante G, Maule M, Venditto L, Piacentini G, Senna G, Caminati M. Diagnosis and Management of Allergic Rhinitis in Asthmatic Children. *J Asthma Allergy*. 2023 Jan 5;16:45-57. doi: 10.2147/JAA.S281439. PMID: 36636703; PMCID: PMC9829985.
- WHO 2007** World Health Organization. Prevalence of asthma and allergies in children. [https://who-sandbox.squiz.cloud/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0012/96996/3.1.pdf](https://who-sandbox.squiz.cloud/__data/assets/pdf_file/0012/96996/3.1.pdf) [dostęp:

19.08.2024 r.]