

**Acarizax[®] w leczeniu umiarkowanego
do ciężkiego alergicznego nieżyty nosa
spowodowanego kurzem domowym,
utrzymującego się pomimo stosowania
leków łagodzących objawy u dzieci w
wieku 5-11 lat**

Analiza kliniczna

Warszawa, 2025

Autorzy



Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
Słowa kluczowe.....	14
1 Cel raportu	15
2 Analiza problemu decyzyjnego	16
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne.....	17
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	26
3 Metody	27
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	27
3.1.1 Kryteria włączenia	27
3.1.2 Kryteria wykluczenia	28
3.2 Źródła danych.....	29
3.3 Strategie wyszukiwania badań	30
3.4 Selekcja informacji	33
3.5 Ocena wiarygodności badań	33
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	34
3.7 Analiza statystyczna	34
4 Wyniki przeglądu systematycznego.....	36
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	37
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	38
4.2.1 Metody badań randomizowanych	38
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	43
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	44
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	46
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	48
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania i leczenia.....	50
4.3 Wyniki wyszukiwania badań efektywności praktycznej	53
4.4 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych	54
5 Analiza skuteczności klinicznej	55
5.1 Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa (TCRS).....	56
5.2 Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (DSS).....	57
5.3 Średnie zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa (DMS)	58
5.4 Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek (TCS)	59
5.5 Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek (DSS).....	60
5.6 Średnie zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek (DMS)	60
5.7 Jakość życia według kwestionariusza PRQLQ.....	60

5.8	Średnie nasilenie objawów astmy.....	61
5.9	Odsetek dni bez użycia SABA	62
5.10	Liczba inhalacji SABA w tygodniu	62
5.11	Odsetek nocnych wybudzeń wymagających użycia SABA.....	62
5.12	Odsetek dni z łagodnymi objawami AR.....	62
5.13	Odsetek dni z zaostrzeniem AR	63
5.14	Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w AR (CSMS).....	63
5.15	Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w ARC (CSMS)	63
5.16	Zmiana stężenia przeciwciał IgE	64
5.17	Zmiana stężenia przeciwciał IgG ₄	65
5.18	Zmiana stężenia czynników blokujących IgE (IgE-BF)	66
6	Analiza bezpieczeństwa	68
6.1	Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia (TEAEs).....	68
6.1.1	Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia ogółem.....	68
6.1.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia u ≥2% chorych.....	74
6.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs).....	84
6.2.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem.....	84
6.2.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u ≥2% chorych	88
6.3	Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu dla oceny bezpieczeństwa.....	95
7	Dodatkowe dowody naukowe	97
7.1	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Novo-Helisen Depot®	97
7.1.1	Bekis-Bozkurt 2023	97
7.1.2	Li 2019.....	98
7.1.3	Xiang 2021.....	98
7.1.4	Zhou 2024.....	99
7.2	Bezpieczeństwo immunoterapii podskórnej ogółem	100
8	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	103
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 103	
8.2	Europejska Agencja Leków.....	103
8.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	104
8.4	WHO Uppsala Monitoring Center	105
9	Ograniczenia	106
10	Dyskusja.....	108
11	Wyniki końcowe z przeglądu badań	114
12	Wnioski.....	118
13	Aneks	121
13.1	Refundowane technologie medyczne.....	121

13.2	Arkusz oceny badania wg Jadad.....	128
13.3	Arkusz oceny wg skali Cochrane.....	129
13.4	Arkusz oceny badania wg skali NICE	130
13.5	Spis badań włączonych	131
13.6	Spis badań wykluczonych	131
13.7	Skale zastosowane w badaniach włączonych do analizy	134
13.7.1	Skala oceny nasilenia objawów i zużycia leków przeciwalergicznych	134
13.7.2	Skala oceny nasilenia objawów i zużycia leków przeciwalergicznych CSMS według EAACI	136
13.7.3	Kwestionariusz PRQLQ	137
13.8	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	140
13.9	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	143
Spis rysunków.....		145
Spis tabel		148
Bibliografia		152

Wykaz skrótów i akronimów

12 SQ-HDM SLIT	produkt leczniczy Acarizax®
AA	astma alergiczna (ang. <i>allergic asthma</i>)
AC	alergiczne zapalenie spojówek (ang. <i>allergic conjunctivitis</i>)
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
ARC	alergiczny nieżyt nosa i alergiczne zapalenie spojówek
AR/C	alergiczny nieżyt nosa ± alergiczne zapalenie spojówek
ARIA	<i>Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CSMS	nasilenie objawów i zużycie leków łącznie (ang. <i>Combined Symptom and Medication Score</i>)
DMS	dobowe zużycie leków przeciwalergiczných (ang. <i>daily medication score</i>)
DSS	dobowe nasilenie objawów (ang. <i>daily symptom score</i>)
EAACI	<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EudraCT	<i>European Clinical Trials Database</i>
FAS	ang. <i>full analysis set</i>
FAS-O	ang. <i>full analysis set with observations</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FEV ₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FR	reakcje zakańcne zgonem (ang. <i>fatal reactions</i>)
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
HDM	roztocze kurzu domowego (ang. <i>house dust mite</i>)
HDM-AR	alergiczny nieżyt nosa wywołany przez roztocze kurzu domowego
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICS	kortykosteroidy wziewne (ang. <i>inhaled corticosteroids</i>)
IgE	immunoglobuliny E (ang. <i>immunoglobulin E</i>)
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
kU/l	stężenie alergenu wyrażone w jednostkach międzynarodowych
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
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	wynik nieistotny statystycznie (ang. <i>non significant</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p-value	poziom istotności statystycznej
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (ang. <i>peak expiratory flow</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badanie (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PLA	placebo
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
PRQLQ	kwestionariusz jakości życia w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek u dzieci (<i>Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>)
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SABA	krótkodziałające beta2-mimetyki (ang. <i>short acting beta agonists</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
SQ-HDM	jednostka produktu leczniczego Acarizax®
TCRS	nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa łącznie (ang. <i>total combined rhinitis score</i>)
TCS	nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek łącznie (ang. <i>total combined score</i>)
TEAEs	zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
TRAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</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

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).

Wnioskowane wskazanie dla produktu Acarizax® jest węższe niż wskazanie rejestracyjne (ChPL Acarizax), tj. nie uwzględnia młodzieży w wieku 12-17 lat (refundacja od 1 lipca 2023 r.) oraz dorosłych w wieku 18-65 lat (refundacja od 1 stycznia 2025 r.).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne kliniczne oraz obecną praktykę kliniczną i terapie refundowane w Polsce uznano, że odpowiednimi komparatorami dla standaryzowanego wyciągu alergenowego 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) w niniejszej analizie będą: preparat Novo-Helisen Depot®, zawierający wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, stosowany w immunoterapii podskórnej (SCIT) oraz leczenie objawowe (komparator dodatkowy).

Metody

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

Wyniki

Do dnia 6 lutego 2025 r. nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot® w analizowanej populacji chorych.

Zidentyfikowano jedynie 1 badanie RCT (MATIC, MT-12) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 12 SQ-HDM SLIT i placebo w analizowanej populacji chorych. Nie zidentyfikowano natomiast żadnych opracowań wtórnych oraz badań efektywności praktycznej, spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Podsumowanie wyników analizy skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA po 12 mies. leczenia w populacji dzieci w wieku 5-11 lat z alergicznym nieżytem nosa ± zapaleniem spojówek ± astmą wywołanymi przez roztocze kurzu domowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 1. Podsumowanie wyników skuteczności 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) vs PLA u dzieci w wieku 5-11 lat z AR/C ± astmą wywołanymi przez HDM.

Punkt końcowy	Wyniki
Pierwszorzędowy punkt końcowy	
Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w AR (TCRS)	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w AR (TCRS) w porównaniu do grupy PLA po 8 i 16 tyg. oraz po 1 roku leczenia (MD=-1,0 pkt [95%CI: -1,4; -0,5], -22% [95% CI: -31,1; -12,0], p<0,0001). Różnica pomiędzy terapiami była istotna klinicznie.
Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe	
Średnie nasilenie objawów AR (DSS)	- W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa w porównaniu do grupy placebo po 8 i 16 tyg. oraz po 1 roku leczenia (MD=-0,4 pkt [95%CI: -0,6; -0,2], -22,2% [95% CI: -30,8; -12,8], p<0,0001). - Po 1 roku leczenia istotnie statystycznie większą redukcję w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do PLA obserwowano w przypadku każdego ocenianego objawu, tj. kataru (-24,4%), zatkanego nosa (-22,2%), świądu nosa (-28,3%) i kichania (-23,3%).
Średnie zużycie leków w AR (DMS)	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa w porównaniu do placebo po 8 i 16 tyg. oraz po 1 roku leczenia (MD=-0,5 pkt [95%CI: -0,8; -0,2], -25,3% [95% CI: -38,3; -10,5], p=0,0016).
Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w ARC (TCS)	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek w porównaniu do PLA po 8 i 16 tyg. oraz po 1 roku leczenia (MD=-1,1 pkt [95%CI: -1,7; -0,6], p<0,0001).
Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe	
Średnie nasilenie objawów ARC (DSS)	W grupie 12 SQ-HDM SLIT raportowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia (MD=-0,5 pkt [95% CI: -0,7; -0,3], p<0,001).
Średnie zużycie leków w ARC (DMS)	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek w porównaniu do PLA po 1 roku leczenia (MD=-0,6 pkt [95% CI: -1,0; -0,2], p=0,0018).
Jakość życia wg kwestionariusza PRQLQ	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie lepszą jakość życia wg kwestionariusza PRQLQ w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia ogółem (MD=-0,2 pkt [95%CI: -0,2; -0,1], p<0,0001) oraz w każdej analizowanej domenie: objawy ze strony nosa (-18,6%), objawy ze strony oczu (-19,3%), inne objawy (-13,8%), ograniczenie aktywności (-18,5%), problemy praktyczne (-15,3%).
Średnie nasilenie objawów astmy	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów astmy w porównaniu do grupy PLA (MD=-0,1 pkt [95% CI: -0,2; -0,0], p=0,002). Redukcja względna wyniosła -27,8% [95% CI: -46,5; -3,9].
Odsetek dni bez użycia SABA	W grupie 12 SQ-HDM SLIT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku dni bez użycia SABA (w ciągu ostatnich 8 tygodni okresu leczenia) w porównaniu do grupy PLA (OR=1,8 [95% CI: 1,0;

Punkt końcowy	Wyniki
	3,3], $p=0,0527$).
Liczba inhalacji SABA w tygodniu	Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA pod względem liczby inhalacji SABA w tygodniu (MD=-0,4 [95%CI: -1,0; 0,1], -29,6% [95% CI: -57,4; 10,8], $p=ns$).
Odsetek nocnych wybudzeń wymagających użycia SABA*	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek wybudzeń wymagających użycia SABA (w ciągu ostatnich 8 tygodni okresu leczenia) w porównaniu do grupy PLA (OR=0,6 [95% CI: 0,4; 1,0], $p=0,028$).
Odsetek dni z łagodnymi objawami AR	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek dni z łagodnymi objawami AR w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia (OR=1,8 [95%CI: 1,3; 2,5], $p=0,0008$).
Odsetek dni z zaostrzeniem AR	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek dni z zaostrzeniem AR w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia (OR=0,6 [95%CI: 0,4; 0,7], $p<0,0001$).
CSMS w AR	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w AR w skali CSMS według EAACI w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia (MD=-0,2 pkt [95%CI: -0,3; -0,1], $p<0,0001$).
CSMS w ARC	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w ARC w skali CSMS według EAACI w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia (MD=-0,2 pkt [95%CI: -0,3; -0,1], $p<0,0001$).
Parametry immunologiczne	
Stężenie IgE	W badaniu MATIC obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost stężenia swoistych IgE (<i>D. pteronyssinus</i> i <i>D. farinae</i>) oraz całkowitego stężenia IgE w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do PLA po 52-57 tygodniach leczenia (odpowiednio MD=0,20 [95% CI: 0,15; 0,25], $p<0,00001$ i MD=0,30 [95% CI: 0,25; 0,35], $p<0,00001$ oraz MD=0,20 [95% CI: 0,15; 0,25], $p<0,00001$).
Stężenie IgG4	W badaniu MATIC obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost stężenia swoistych IgG4 (<i>D. pteronyssinus</i> i <i>D. farinae</i>) w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA po 52-57 tygodniach leczenia (odpowiednio MD=0,60 [95% CI: 0,54; 0,66], $p<0,00001$ i MD=0,70 [95% CI: 0,63; 0,77], $p<0,00001$).
Stężenie IgE-BF	W badaniu MATIC obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost stężenia czynników blokujących IgE (IgE-BF) w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA po 52-57 tygodniach leczenia (MD=0,40 [95% CI: 0,34; 0,46], $p<0,00001$).

AR - alergiczny nieżyt nosa; ARC - alergiczny nieżyt nosa i alergiczne zapalenie spojówek; IgE - immunoglobulina E; IgG₄ - immunoglobulina G₄; PRQLQ - kwestionariusz jakości życia w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek u dzieci (*Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*); SABA - krótkodziałające beta2-mimetyki (ang. *short acting beta agonists*); * eksploracyjny punkt końcowy.

Analiza bezpieczeństwa wykazała zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie 12 SQ-HDM SLIT, co jest naturalną obserwacją w przypadku porównania z placebo, przy czym należy podkreślić, że obserwacja ta dotyczyła głównie

łagodnych i miejscowych zdarzeń niepożądanych, które występowały tylko na początku leczenia i ustępowały w ciągu kilku dni (mediana czasu trwania: 1-2 dni). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały reakcje miejscowe, głównie w postaci podrażnień i świądu w obrębie jamy ustnej i gardła. Co ważne, w badaniu nie raportowano przypadków ciężkiej anafilaksji i zgonów, ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością, a ogólnoustrojowe reakcje alergiczne wystąpiły tylko u trzech osób (0,41%) w grupie 12 SQ-HDM SLIT i u dwóch osób (0,27%) w grupie placebo, co świadczy o bezpieczeństwie tabletek podjęzykowych. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie bezpieczeństwa produktu 12 SQ-HDM SLIT vs PLA na podstawie wyników badania MATIC.

Tab. 2. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) vs PLA u dzieci z alergicznym nieżytem nosa.

Punkt końcowy	Więcej w grupie 12 SQ-HDM SLIT vs PLA	Brak różnic 12 SQ-HDM SLIT vs PLA
TEAEs łącznie	ZN łącznie, ZN o łagodnym nasileniu, ZN wyleczone, ZN o nieznanym statusie wyleczenia, ZN bez wpływu na leczenie, ciężkie ZN, ZN powodujące przerwanie leczenia	ZN o umiarkowanym nasileniu, ZN o dużym nasileniu, ZN wyleczone z następstwami, ZN niewyleczone, ZN powodujące tymczasowe zmiany w podawaniu leku, ZN o nieznanym wpływie na leczenie
Poszczególne TEAEs	świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła, ból w nadbrzuszu, świąd ucha, obrzęk warg, pieczenie jamy ustnej, nudności, obrzęk jamy ustnej, obrzęk języka, owrzodzenia jamy ustnej, obrzęk gardła, owrzodzenia języka	zapalenie nosogardła, zaburzenia smaku, biegunka, wymioty, utrata zębów, COVID-19, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, infekcja dróg oddechowych, grypa, zapalenie migdałków, infekcje górnych dróg oddechowych
TRAEs łącznie	ZN łącznie, ZN o łagodnym nasileniu, ZN o umiarkowanym nasileniu, ZN wyleczone, ZN bez wpływu na leczenie	ZN o dużym nasileniu, ciężkie ZN, ZN niewyleczone, ZN o nieznanym statusie wyleczenia, ZN powodujące tymczasowe zmiany w podawaniu leku, ZN prowadzące do przerwania leczenia
Poszczególne TRAEs	świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła, świąd ucha, ból w nadbrzuszu, obrzęk warg, pieczenie jamy ustnej, nudności, obrzęk języka, obrzęk jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, obrzęk gardła, owrzodzenie języka, wymioty	zaburzenia smaku, biegunka

TEAEs - zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*); TRAEs - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*); ZN - zdarzenia niepożądane.

Włączone do analizy dodatkowe dowody naukowe dotyczące stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo preparatu w leczeniu dzieci z AR wywołanym przez roztocze kurzu domowego, jednak znaczne różnice w projekcie badań, charakterystyce wyjściowej populacji czy sposobie raportowania wyników nie pozwalają na przeprowadzenie porównań z preparatem Acarizax® (rozdz. 7.1). Z kolei analiza badań z udziałem różnych preparatów SCIT na przestrzeni lat pokazuje, że ryzyko wystąpienia systemowych reakcji niepożądanych i reakcji kończących się zgonem jest wyższe w grupie SCIT niż Acarizax®. Na podstawie przedstawionych danych można uznać, że preparat Acarizax® cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z

immunoterapią podskórną (rozdz. 7.2), co potwierdzają światowe wytyczne, zgodnie z którymi tabletki SLIT charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje SCIT, dzięki czemu SLIT można stosować w domu (po przyjęciu pierwszej dawki pod nadzorem lekarza), natomiast SCIT - zawsze pod nadzorem lekarza (ARIA 2019).

Wnioski

Analizę przeprowadzono na podstawie 1 wysokiej jakości badania RCT przeprowadzonego w analizowanej populacji chorych (MATIC, MT-12), gdzie Acarizax® porównano z placebo (przy czym w obu ramionach dopuszczono stosowanie leczenia objawowego), ponieważ nie odnaleziono żadnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Novo-Helisen Depot®, spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego.

Przeprowadzone analizy wykazały istotną statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej w porównaniu do placebo w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa (istotną przewagę wykazano również w przypadku osobnej analizy każdego objawu, tj. kataru, zatkanego nosa, świądu nosa i kichania) oraz zapalenia spojówek. Dodatkowo, wykazano mniejsze zużycie leków przeciwalergiczných, większą częstość występowania dni z łagodnymi objawami AR, mniejszy odsetek dni z zaostrzeniem AR, co przełożyło się na istotną poprawę jakości życia chorych według kwestionariusza PRQLQ (istotną przewagę wykazano również w przypadku osobnej analizy każdej domeny kwestionariusza PRQLQ dotyczącej oceny objawów ze strony nosa, objawów ze strony oczu, innych objawów, ograniczenia aktywności i problemów praktycznych) w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA. Analizy przeprowadzone w podgrupach w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego wykazały istotne statystycznie przewagi 12 SQ-HDM SLIT zarówno u pacjentów z astmą, jak i bez astmy (analiza predefiniowana) oraz u pacjentów z monosensytyzacją i polisensytyzacją (analiza *post-hoc*), przy czym numerycznie większy efekt widoczny był u pacjentów bardziej obciążonych, tj. z astmą i polisensytyzacją.

Dla pierwszorzędnego punktu końcowego oraz wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, różnica względna pomiędzy terapiami była wyższa niż 22% na korzyść 12 SQ-HDM SLIT, a więc była istotna klinicznie biorąc pod uwagę minimalną istotną klinicznie różnicę względną dla immunoterapii alergenowej w porównaniu do placebo równą 20% zaproponowaną przez *the World Allergy Organization* (WAO) (WAO 2009). Podobnie, zgodnie z określonymi w protokole zaleceniami FDA dotyczącymi względnej różnicy pomiędzy terapiami wynoszącej $\geq 15\%$ (dolna granica przedziału ufności $\geq 10\%$) dla pierwszorzędnego punktu końcowego, istotność kliniczna w badaniu MATIC została osiągnięta (Schuster 2024). Pierwszy istotny statystycznie efekt raportowano już po 8 tygodniach terapii, który sukcesywnie rósł w miarę upływu czasu aż do zakończenia badania.

W subpopulacji pacjentów z astmą obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów astmy, co przełożyło się m.in. na zwiększenie odsetka dni bez użycia SABA oraz zmniejszenie liczby inhalacji SABA w tygodniu i odsetka nocnych wybudzeń wymagających użycia SABA, co ma szczególne znaczenie w ocenie ekonomicznych konsekwencji astmy, gdyż leczenie zaostrzeń jest istotnym czynnikiem wpływającym na koszty terapii pacjentów z astmą. Należy przy tym pamiętać, że celem badania nie było

wykazanie skuteczności 12 SQ-HDM SLIT w astmie, wyjściowe nasilenie objawów astmy i zużycie leków nie było znaczne, ponieważ większość chorych miała astmę łagodną lub sezonową, tym bardziej uzyskanie przewag w tej subpopulacji chorych pokazuje skuteczność leku, zwłaszcza że analizy przeprowadzono na niemal 3-krotnie mniejszej liczbie pacjentów w porównaniu do liczebności populacji całkowitej z badania.

Pod wpływem stosowania 12 SQ-HDM SLIT, w badaniu obserwowano istotne zwiększenie stężenia przeciwciał IgE i IgG₄ oraz czynników blokujących IgE we krwi, co może stanowić dobrą prognozę utrzymywania się odpowiedzi na leczenie po zakończeniu badania oraz leczenia.

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

Analiza bezpieczeństwa wykazała zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie 12 SQ-HDM SLIT, co jest naturalną obserwacją w przypadku porównania z placebo, przy czym należy podkreślić, że obserwacja ta dotyczyła głównie łagodnych i miejscowych zdarzeń niepożądanych, które występowały tylko na początku leczenia i ustępowały w ciągu kilku dni (mediana czasu trwania: 1-2 dni). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały reakcje miejscowe, głównie w postaci podrażnień i świądu w obrębie jamy ustnej i gardła. Co ważne, w badaniu nie raportowano przypadków ciężkiej anafilaksji i zgonów, ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością, a ogólnoustrojowe reakcje alergiczne wystąpiły tylko u trzech osób (0,41%) w grupie 12 SQ-HDM SLIT i u dwóch osób (0,27%) w grupie placebo, co świadczy o bezpieczeństwie tabletek podjęzykowych.

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

Pomimo powszechnego przekonania o braku przestrzegania zaleceń lekarskich w warunkach domowych, wyniki badania MATIC wskazują na bardzo wysoki stopień dyscypliny terapeutycznej u chorych przyjmujących immunoterapię podjęzykową, wynoszący ponad 95%.

Włączone do analizy dodatkowe dowody naukowe dotyczące stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo preparatu w leczeniu dzieci z AR wywołanym przez roztocze kurzu domowego, jednak znaczne różnice w projekcie badań, charakterystyce wyjściowej populacji czy sposobie raportowania wyników nie pozwalają na przeprowadzenie porównań z preparatem Acarizax®. Z kolei analiza badań z udziałem różnych preparatów SCIT na przestrzeni lat pokazuje, że ryzyko wystąpienia systemowych reakcji niepożądanych i reakcji kończących się zgonem jest wyższe w grupie SCIT niż Acarizax®. Na podstawie przedstawionych danych można uznać, że preparat Acarizax® cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z immunoterapią podskórną, co potwierdzają światowe wytyczne, zgodnie z którymi tabletki SLIT charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje SCIT, dzięki czemu SLIT można stosować w domu (po przyjęciu pierwszej dawki pod nadzorem lekarza), natomiast SCIT - zawsze pod nadzorem lekarza (ARIA 2019).

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

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

Słowa kluczowe

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

1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).

Wnioskowane wskazanie dla produktu Acarizax® jest węższe niż wskazanie rejestracyjne (ChPL Acarizax), tj. nie uwzględnia młodzieży w wieku 12-17 lat (refundacja od 1 lipca 2023 r.) oraz dorosłych w wieku 18-65 lat (refundacja od 1 stycznia 2025 r.).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne kliniczne oraz obecną praktykę kliniczną i terapie refundowane w Polsce uznano, że odpowiednimi komparatorami dla standaryzowanego wyciągu alergenowego 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) w niniejszej analizie będą: preparat Novo-Helisen Depot®, zawierający wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, stosowany w immunoterapii podskórnej (SCIT) oraz leczenie objawowe (komparator dodatkowy).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w APD Acarizax.

2 Analiza problemu decyzyjnego

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

[REDACTED] Acarizax® w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.

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

Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dzieci w wieku od 5 do 11 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).
Interwencja (I)	Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i> , zawierający 12 SQ-HDM w liofilizacie podjęzykowym.
Komparator (C)	- Novo-Helisen Depot® (komparator główny), - leczenie objawowe (komparator dodatkowy).
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: - nasilenie objawów i/lub zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa i/lub zapaleniu spojówek i/lub astmie, - odsetek dni bez objawów AR i/lub z łagodnymi objawami AR lub z zaostrzeniem AR, - parametry związane z funkcjonowaniem dróg oddechowych (rynometria, spirometria, itp.), - odsetek zaostrzeń astmy, odsetek nocnych wybudzeń z powodu astmy, odsetek dni bez objawów astmy, - zużycie leków doraźnych i/lub leków stosowanych przewlekłe w astmie, - jakość życia, - stężenie przeciwciał IgE, IgG4, czynników blokujących IgE. Ocena bezpieczeństwa: - zdarzenia niepożądane łącznie, - zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia, - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, - ciężkie zdarzenia niepożądane, - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; - zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu dla oceny

Kryterium	Charakterystyka
	bezpieczeństwa immunoterapii (m.in. reakcje anafilaktyczne, ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, zdarzenia leczone adrenaliną/epinefryną, ciężki miejscowy obrzęk, obrzęk jamy ustnej i/lub gardła, eozynofilowe zapalenie przetyku), • miejscowe zdarzenia niepożądane, • zgony.
Typ badań (S)	• badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

W ostatnich kilku dekadach choroby alergiczne stały się problemem społecznym. Wynika to ze znacznego wzrostu zachorowalności na schorzenia alergiczne, w tym także na alergiczny nieżyt nosa (ANN), który dotyka na świecie 10-25% populacji ogólnej (Rutkowski 2008), w tym 10-40% dzieci (Willak-Janc 2013, Willak-Janc 2024). Zgodnie z danymi producenta leku ponad 10 milionów dzieci w wieku 5-11 lat na świecie ma niekontrolowane objawy alergii ze strony układu oddechowego (ALK 2024).

Alergiczny nieżyt nosa jest uznawany za najczęstszą chorobę alergiczną na świecie. Osoby z alergicznym nieżytem nosa stanowią 30-60% wszystkich przypadków nieżytu nosa. Obecnie choroba ta jest powszechna na wszystkich kontynentach, a częstość jej występowania zwiększa się (Rutkowski 2008). Zachorowalność jest większa w krajach rozwiniętych, wśród mieszkańców aglomeracji miejskich, w młodszych grupach wiekowych (dzieci i młodzież, ale może wystąpić w każdym wieku) oraz u mężczyzn (Szczeklik 2024). Na częstość występowania choroby wpływają także czynniki środowiskowe, takie jak stopień uprzemysłowienia i związane z tym zanieczyszczenie powietrza (Kuthan 2014).

Dane dotyczące częstości występowania AR są zróżnicowane, 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 oceny podczas wizyty lekarskiej) (Kuthan 2014).

Chorobowość i zachorowalność na świecie

W pierwszej fazie międzynarodowego badania ISAAC (*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), przeprowadzonego w latach 1992-1995, na podstawie danych 257 800 dzieci w wieku 6-7 lat pochodzących z 91 ośrodków w 38 krajach, częstość występowania ARC oszacowano na 0,8%-14,9% w zależności od ośrodka. Najniższą częstość występowania ARC stwierdzono w ośrodkach z Europy Wschodniej oraz Azji Południowej i Środkowej, natomiast najwyższą - w ośrodkach z Pacyfiku, Ameryki Południowej oraz pojedynczych ośrodkach w Kanadzie, Portugalii i Polsce (Strachan 1997). W ramach badania zidentyfikowano znaczne różnice pomiędzy polskimi ośrodkami u dzieci w wieku 6-7 lat - patrz tabela poniżej.

Tab. 4. Częstość występowania objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek w Krakowie i Poznaniu u dzieci w wieku 6-7 lat w ramach badania ISAAC fazy 1 (Strachan 1997).

Ośrodek	Objawy AR kiedykolwiek	Objawy AR w ostatnim roku	Świąd oczu	Ograniczenie aktywności	Katar sienny
Kraków	29,0%	25,0%	10,2%	22,7%	15,6%
Poznań	13,0%	11,3%	4,6%	13,8%	4,9%

AR - alergiczny nieżyt nosa.

W drugiej fazie badania ISAAC udział wzięły dzieci w wieku 9-11 lat z 30 ośrodków z 22 krajów. Częstość występowania ARC oszacowano na 1,5%-24,5% (Ait-Khaled 2009).

W trzeciej fazie badania ISAAC, przeprowadzonego w latach 2000-2003 u ok. 1,2 mln dzieci w 233 ośrodkach w 98 krajach, na podstawie danych niemal 400 tys. dzieci w wieku 6-7 lat oszacowano, że ARC występuje u 8,5% dzieci w wieku 6-7 lat, przy czym zidentyfikowano znaczną zmienność wyników nie tylko pomiędzy regionami i krajami, ale również pomiędzy ośrodkami w danym kraju i mieście. Pomimo powszechnej opinii, zgodnie z którą częstość występowania ARC jest wyższa w krajach wysoko rozwiniętych, w badaniu ISAAC wykazano, że rozpowszechnienie wymienionych chorób może być bardzo wysokie również w niezamożnych regionach, gdzie warunki społeczno-ekonomiczne są słabe. W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania alergicznego nieżytu nosa z współwystępującym alergicznym zapaleniem spojówek w różnych regionach świata u dzieci w wieku 6-7 lat na podstawie wyników badania ISAAC fazy 3 (Mallol 2013).

Tab. 5. Częstość występowania alergicznego nieżytu nosa z współwystępującym alergicznym zapaleniem spojówek w różnych regionach świata u dzieci w wieku 6-7 lat na podstawie wyników fazy 3 badania ISAAC (Mallol 2013).

Region	Płeć	N	ARC	
			N	%
Afryka	Mężczyźni	2979	223	7,5
	Kobiety	2886	230	8
Azja i Pacyfik	Mężczyźni	30509	3712	12,2
	Kobiety	29470	2615	8,9
Region Wschodniego Morza Śródziemnego	Mężczyźni	20769	1130	5,4
	Kobiety	19804	968	4,9
Subkontynent Indyjski	Mężczyźni	25867	1166	4,5
	Kobiety	24225	917	3,8
Ameryka Łacińska	Mężczyźni	45926	6017	13,1
	Kobiety	47848	5914	12,4
Ameryka Północna	Mężczyźni	2011	176	8,8
	Kobiety	2001	136	6,8
Europa Północna i Wschodnia	Mężczyźni	21444	1277	6
	Kobiety	21104	1064	5
Oceania	Mężczyźni	7028	879	12,5
	Kobiety	6860	742	10,8
Europa Zachodnia	Mężczyźni	39328	3247	8,3
	Kobiety	38394	2491	6,5

Region	Płeć	N	ARC	
			N	%
Mężczyźni łącznie		195861	17827	9,1
Kobiety łącznie		192592	15077	7,8
Łącznie		388811	32928	8,5

ARC - alergiczny nieżyt nosa + zapalenie spojówek; * w tym 358 pacjentów z nieznaną płcią.

W Europie Północnej i Wschodniej częstość występowania ARC stwierdzono u 3,0% dzieci w wieku 6-7 lat, natomiast ARC i astmy - u 1,3% dzieci w wieku 6-7 lat.

Tab. 6. Częstość występowania alergicznego nieżytu nosa z współwystępującym alergicznym zapaleniem spojówek oraz astmy w różnych regionach świata u dzieci w wieku 6-7 lat na podstawie wyników fazy 3 badania ISAAC (Ait-Khaled 2009).

Płeć	N	ARC		ARC+astma	
		N	%	N	%
Afryka	5 876	215	3,7	89	1,5
Azja i Pacyfik	60 052	3 520	6,2	1 117	2,0
Region Wschodniego Morza Śródziemnego	40 573	1 200	3,0	505	1,2
Subkontynent Indyjski	50 106	1 183	2,4	554	1,1
Ameryka Łacińska	93 851	5 425	5,8	3 518	3,7
Ameryka Północna	4 014	111	2,8	100	2,5
Europa Północna i Wschodnia	42 583	1 266	3,0	569	1,3
Oceania	13 888	568	4,1	487	3,5
Europa Zachodnia	77 868	2 810	3,6	1 508	1,9

ARC - alergiczny nieżyt nosa + zapalenie spojówek.

W trzeciej fazie badania ISAAC rozpowszechnienie ARC było wyraźnie niższe w krajach o niskich dochodach oraz porównywalne w krajach o średnich i wysokich dochodach. Odsetki w ośrodku w Poznaniu były niższe w porównaniu do ośrodka z Krakowa, ale obserwowane różnice nie były aż tak duże, jak w badaniu ISAAC fazy I.

Tab. 7. Częstość występowania objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek u dzieci w wieku 6-7 lat w ramach badania ISAAC fazy 3 (Ait-Khaled 2009, Björkstén 2008).

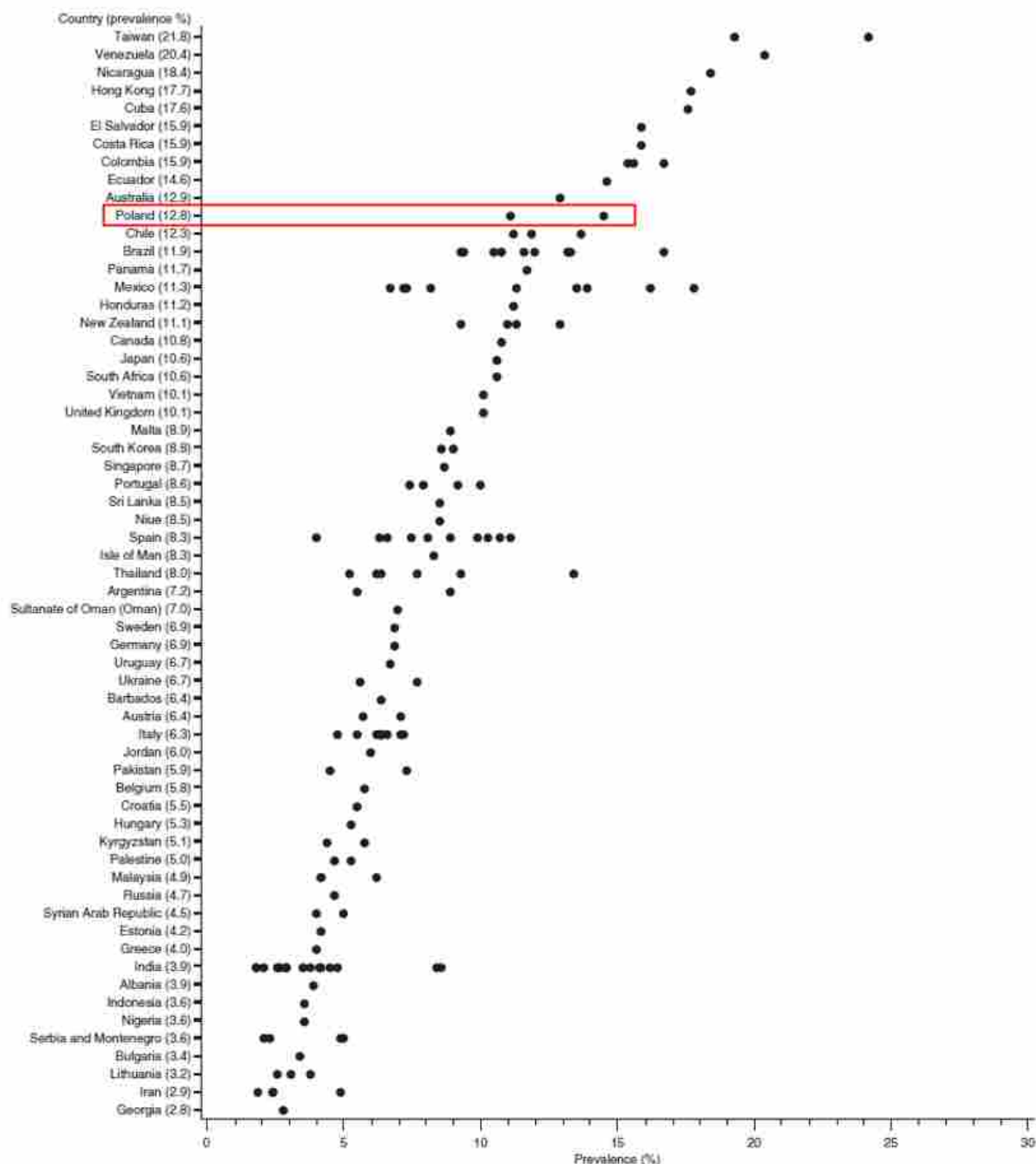
Region	Objawy w obrębie nosa (AR)	Objawy w obrębie nosa i oczu	Katar sienny	ARC	Ciężki ARC
Kraje w zależności od poziomu dochodów					
Kraje o niskich dochodach	14,7%	5,2%	13,7%	4,6%	0,3%
Kraje o średnich dochodach	23,4%	10,0%	13,4%	9,3%	0,9%
Kraje o wysokich dochodach	21,9%	9,9%	12,2%	9,4%	0,5%
Kraje o nieznanym dochodach	15,7%	5,2%	5,2%	5,0%	0,7%
Polska					
Kraków 2001	28,3%	15,1%	21,1%	14,5%	1,6%

Poznań 2002	25,4%	11,8%	19,5%	11,1%	1,4%
-------------	-------	-------	-------	-------	------

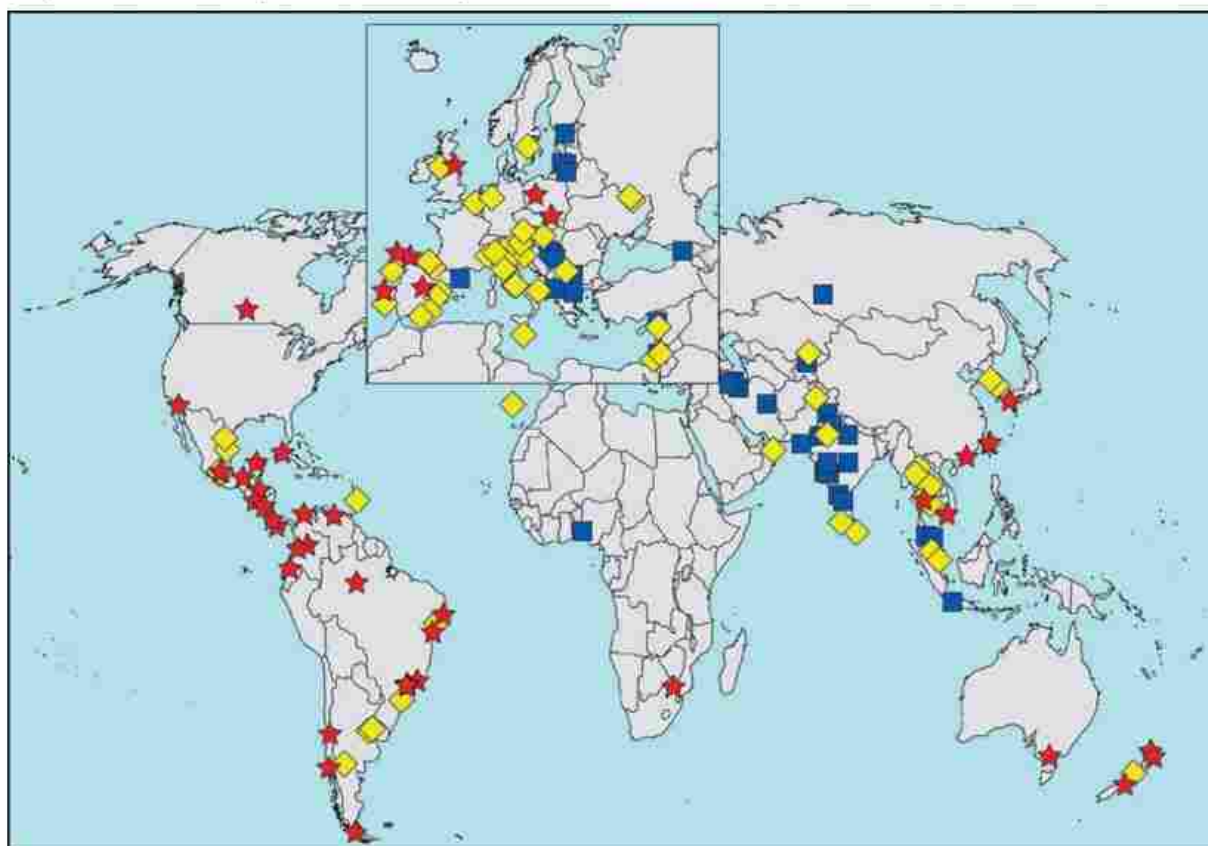
AR - alergiczny nieżyt nosa; ARC - alergiczny nieżyt nosa + zapalenie spojówek.

Na wykresie i mapie poniżej przedstawiono częstość występowania ARC u dzieci w wieku 6-7 lat w Polsce (12,8%) na tle innych krajów na podstawie wyników 3 fazy badania ISAAC (Aït-Khaled 2009).

Rys. 1. Częstość występowania ARC u dzieci w wieku 6-7 lat w Polsce na tle innych krajów na podstawie wyników fazy 3 badania ISAAC (Aït-Khaled 2009).



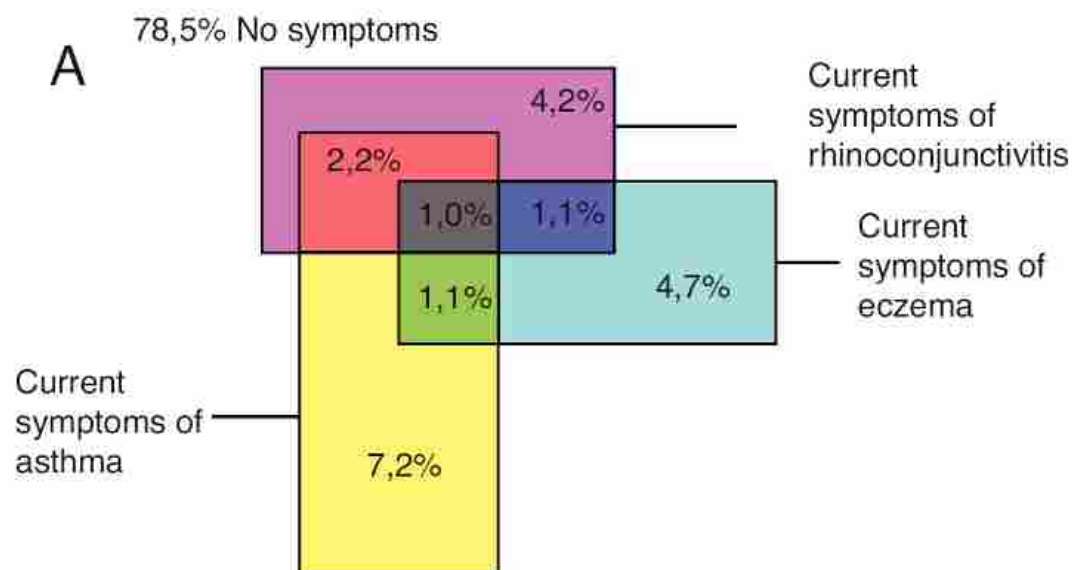
Rys. 2. Częstość występowania ARC u dzieci w wieku 6-7 lat na świecie na podstawie wyników 3 fazy badania ISAAC (Aït-Khaled 2009).



Niebieski kwadrat - <5%, żółty romb - od ≥5% do <10%, czerwona gwiazda - ≥10%.

Zgodnie z wynikami badania ISAAC fazy 3 u 2,2% dzieci w wieku 6-7 lat obserwowane jest współwystępowanie ARC z astmą, a u 1 % dzieci stwierdzono współwystępowanie AR, AC, astmy i egzemy - patrz rysunek poniżej (Mallol 2013).

Rys. 3. Współwystępowanie alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek z astmą i egzemą u dzieci w wieku 6-7 lat w badaniu ISAAC (Mallol 2013).



W fazie I badania *Global Asthma Network* (GAN) oceniono częstość występowania objawów ARC, astmy i egzemy w latach 2015-2020 za pomocą takich samych kwestionariuszy, co w fazie I (1992-1995) i fazie III (2000-2003) badania ISAAC. W badaniu uczestniczyło 101 777 dzieci w wieku 6-7 lat z 44 ośrodków w 16 krajach. Aktualna częstość występowania objawów ARC wynosiła 7,7% (García-Marcos 2022).

Tab. 8. Częstość występowania objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek u dzieci w wieku 6-7 lat w ramach badania GAN fazy I (García-Marcos 2022).

Region	ARC obecnie	Katar sienny kiedykolwiek	Ciężki ARC
Kraje o wysokich dochodach	10,2%	15,2%	6,9%
Kraje o wyższych średnich dochodach	8,8%	11,0%	7,7%
Kraje o niższych średnich i niskich dochodach	3,9%	8,0%	6,8%
Łącznie	7,7%	11,1%	7,6%

ARC - alergiczny nieżyt nosa + zapalenie spojówek.

Badanie ISAAC-3 wykazało wzrost rozpowszechnienia ARC u dzieci w wieku 6-7 lat w porównaniu do wyników badania ISAAC-1, które przeprowadzono co najmniej 5 lat wcześniej (zakres: 5-10 lat, średnio 7 lat) (Asher 2006). Z kolei, zgodnie z wynikami badania GAN fazy I (2015-2020), które przeprowadzono 15,4 lat po badaniu ISAAC-3 (2000-2003) na podstawie takich samych kwestionariuszy, jak w ISAAC-3, w oparciu o dane dla 45 434 dzieci w wieku 6-7 lat pochodzących z 27 ośrodków w 14 krajach wykazano, że częstość występowania ARC nieznacznie zmalała w ciągu ostatnich 15 lat (-0,44% [95% CI: -1,29; +0,42%] na 10 lat). Z powodu wysokiego zróżnicowania wyników zarówno pomiędzy krajami, jak i w obrębie jednego kraju, trudno wyciągnąć ogólne wnioski, niemniej wydaje się, że rozpowszechnienie ARC nie ulega dalszemu wzrostowi tak, jak to obserwowano w poprzednich latach (Strachan 2022).

Chorobowość i zachorowalność w Polsce

W Polsce na alergiczny nieżyt nosa choruje 28% populacji ogólnej. U 60%-90% chorych z przewlekłym ANN diagnozowane jest również alergiczne zapalenie spojówek (Szczeklik 2024, Emeryk 2019b), natomiast w 50-60% przypadkach - astma oskrzelowa (Willak-Janc 2013).

W Polsce na alergię cierpi ponad 20% populacji dziecięcej. Przyjmuje się, że u około 20% dzieci występują objawy ANN (Willak-Janc 2013). Przewlekły alergiczny nieżyt nosa jest jedną z najczęstszych (w Polsce u 13% 6-7-latków i 16,7% 13-14-latków) przewlekłych chorób u dzieci, która wpływa na funkcje poznawcze, sen, wyniki w nauce, wydajność w szkole, zachowanie dziecka i jakość życia. Ostatnio przedstawione dane szacują występowanie nieżytów nosa w połączeniu z zapaleniem spojówek w Europie na aż 48,9% w grupie dzieci 6-7-letnich i 58,3% u dzieci 13-14-letnich (Góra 2020). Z kolei, na podstawie danych Śląskiego Oddziału NFZ w Katowicach w województwie śląskim od 2010 (20 076) do 2017 roku (27 685) wśród dzieci pomiędzy 5. a 14. rokiem życia zachorowalność na naczynioruchowy i alergiczny nieżyt nosa wzrastała, a od 2018 roku - malała i w 2019 roku wynosiła 25 002 (Góra 2020).

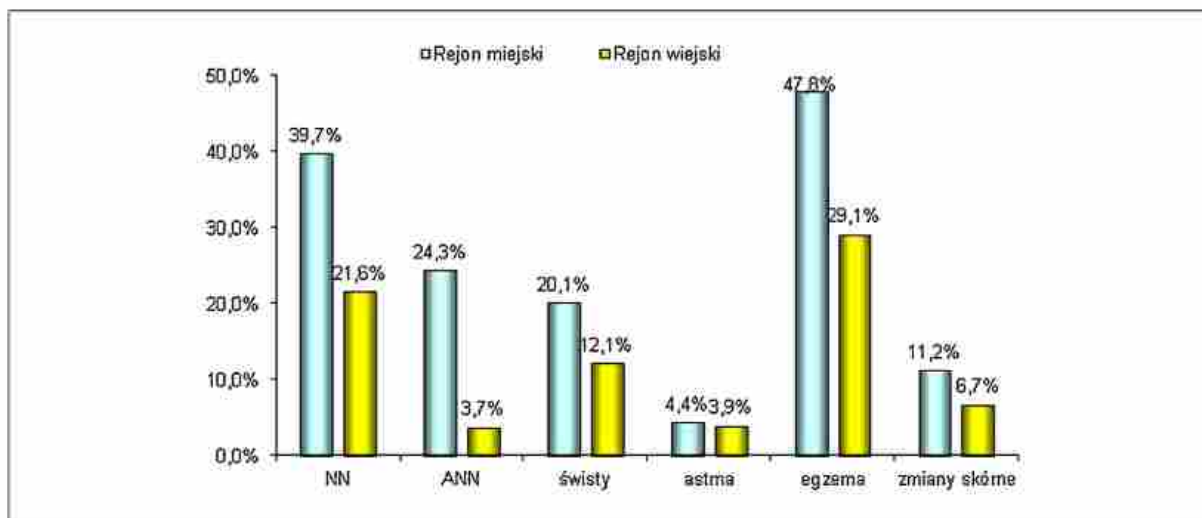
Badanie ECAP

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

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

Alergiczny nieżyt nosa zgodnie z danymi kwestionariuszowymi występował u 24,3% dzieci w wieku 6-7 lat pochodzących z rejonu miejskiego i 3,7% dzieci w wieku 6-7 lat pochodzących z rejonu wiejskiego – patrz rysunek poniżej. Z kolei zgodnie z rozpoznaniem w badaniach lekarskich ANN zdiagnozowano u 24% dzieci w wieku 6-7 lat

Rys. 4. Występowanie nieżytów nosa (NN), alergicznych nieżytów nosa (ANN), astmy, objawów świszczącego oddechu oraz egzemy i zmian skórnych u dzieci w wieku 6-7 lat wg danych kwestionariuszowych programu ECAP (n = 4510).



ANN - alergiczny nieżyt nosa; NN - nieżyt nosa.

Objawy alergii dróg oddechowych występują przez większą część roku, a odsetek chorych leczonych aktywnie (przez więcej niż 4 tygodnie) wynosi ponad 50% uczulonych. Wyraźne zaostrzenia dolegliwości zgłaszane są przez chorych głównie w okresie letnim, co nie znajduje potwierdzenia w testach skórnych. Wyniki oceny bąbla poalergenowego u osób silnie uczulonych (powyżej 5 mm), jak również słabo dodatnie reakcje (od 3 mm) w zestawieniu z nasileniem dolegliwości po kontakcie z analizowanymi alergenami, wskazują, że alergeny całoroczne mają znaczenie priorytetowe w chorobowości.

Objawy nadwrażliwości na roztocze *D. pteronyssinus* występowały u 14,5% pacjentów, mimo pozytywnych wyników testów skórnych u 23,4% pacjentów z rozpoznaniem choroby alergicznej (N=4 783) (Samoliński 2014).

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

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

Wyniki badania ECAP pod kątem częstości występowania nieżytów nosa omówiono również w pracy opublikowanej w 2009 roku. Objawy alergicznego nieżytu nosa w badaniu ankietowym zgłaszało 22,5% ankietowanych. Częstość występowania objawów AR u dzieci w wieku 13-14 lat była równa 24,6% (n=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).

W badaniu ECAP w przypadku całorocznego ANN częstość występowania choroby w grupie dzieci w wieku 6-7 lat mieściła się w przedziale od 2,7% do 22,6% - patrz tabela poniżej. Okazało się przy tym, że okresowy ANN występuje tak samo często jak przewlekły ANN, a uczulenie na alergeny pyłkowe dotyka chorych na ANN w podobnym stopniu co uczulenie na alergeny całoroczne (Emeryk 2012).

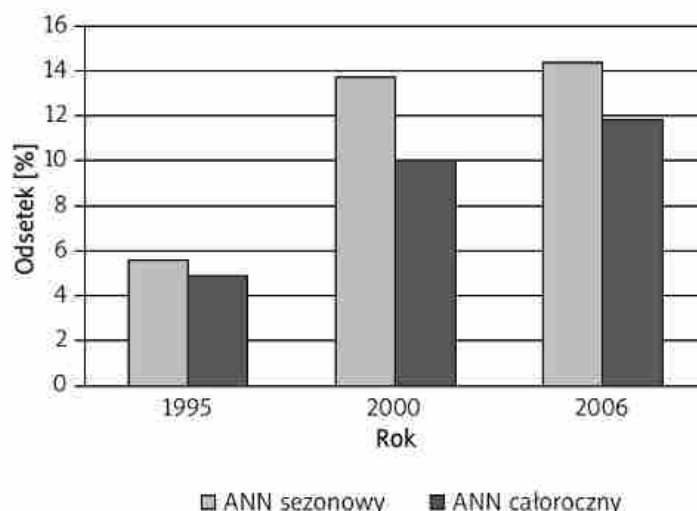
Tab. 9. Częstość występowania całorocznego alergicznego nieżytu nosa w Polsce u dzieci na podstawie rozpoznania lekarskiego w badaniu ECAP (Emeryk 2012).

Miasto	Dzieci w wieku 6-7 lat
Warszawa	22,6%
Kraków	10,0%
Wrocław	2,7%
Poznań	16,7%
Gdańsk	13,0%
Białystok	11,4%

Inne badania epidemiologiczne

Na rycinie poniżej przedstawiono wyniki badań nad częstością występowania ANN u dzieci w wieku szkolnym (8-14 lat) przeprowadzonych w Lublinie w latach 1995-2006 opartych na zmodyfikowanym kwestionariuszu ankiety ECRHS. Analizowano tylko przypadki, w których chorobę potwierdzono diagnozą postawioną przez lekarza, a więc są to odsetki niższe niż w badaniu ISAAC. W 1995 roku na całoroczny ANN chorowało ok. 5% dzieci, po 5 latach odsetek ten wzrósł do 10%, a po dalszych 6 latach chorobę stwierdzono u niemal 12% badanej grupy.

Rys. 5. Występowanie alergicznych nieżytów nosa (ANN) u dzieci w Lublinie w latach 1995-2006 (Emeryk 2012).



Wieloośrodkowe badanie PMSEAD (*Polish Multicenter Study of the Epidemiology of Allergic Diseases*) przeprowadzono w latach 1998-1999 pod patronatem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w populacji 16 238 osób w wieku 3-80 lat, w tym 3268 dzieci w wieku 9,4 lat. Chorobowość w przypadku przewlekłego alergicznego nieżytu nosa w grupie dzieci oszacowano na 2,1%, w tym 2,6% w grupie chłopców i 1,5% w grupie dziewcząt (Liebhart 2014).

Szacunki ekspertów dotyczące liczby chorych odczulanych w Polsce

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 kilkakrotnie więcej chorych. Według wytycznych EAACI i PTA immunoterapia jest wskazana u pacjentów, u których nie mamy dobrego efektu leczenia za pomocą farmaceutyków działających objawowo, czyli tradycyjnych tabletek, inhalatorów, kropli itd. Wówczas niewątpliwie należy dodatkowo zalecić immunoterapię, o ile nie ma przeciwwskazań do tego leczenia” - (wywiad dla Menadżer Zdrowia 30.01.2020 r.; „Polacy zbyt rzadko się odczulają”).

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

Mając na uwadze powyższe szacunkowe dane liczbę chorych odczulanych w Polsce można oszacować w zakresie od 130 do 200 tys. chorych.¹ Około 20% jest odczulanych z powodu roztoczy kurzu domowego, co daje zakres od 26 do 40 tys. chorych.

¹ W okresie COVID-19 problem stanowiła stabilność i ciągłość dostaw i liczba osób odczulanych zmniejszyła się z 16-200 tysięcy do 80-90 tysięcy (Jakubiak 2023).

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

W krajach o klimacie umiarkowanym ponad połowa osób z alergią jest uczulona na HDM, a nawet do 85% dzieci chorych na astmę oskrzelową jest uczulonych na główne gatunki *Dermatophagoides* (Klain 2024).

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

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ obecnie ze środków publicznych w Polsce spośród wyciągów alergenowych kurzu domowego w leczeniu dzieci w wieku 5-11 lat z AR finansowane są jedynie trzy preparaty Novo-Helisen Depot®, zawierające roztocze *D. farinae* i/lub roztocze *D. pteronyssinus* (12 SQ-HDM) w postaci zawiesiny do wstrzykiwań - wskazanie refundacyjne preparatu Novo-Helisen Depot® dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji, tj. odczulania (immunoterapii swoistej) w schorzeniach alergicznych (IgE-zależnych), takich jak: alergiczny katar (nieżyt nosa), alergiczne zapalenie spojówek, alergiczna astma oskrzelowa itd., wywoływane przez alergeny niemożliwe do wyeliminowania ze środowiska pacjenta u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 5 lat (ChPL Novo-Helisen Depot). Lek Novo-Helisen Depot® dostępny jest w ramach katalogu D1, w związku z czym dla dzieci jest bezpłatny.

W leczeniu objawowym AR u dzieci refundowane są glikokortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe (kromony nie są refundowane) – wykaz wszystkich preparatów wraz z poziomem finansowania przedstawiono w aneksie 13.1.

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- Dzieci w wieku od 5 do 11 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).

Interwencja:

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

Komparatory:

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

Punkty końcowe:

W ramach oceny skuteczności (oceniane razem lub oddzielnie):

- nasilenie objawów i/lub zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa i/lub zapaleniu spojówek i/lub astmie,
- odsetek dni bez objawów AR i/lub z łagodnymi objawami AR lub z zaostrzeniem AR,
- parametry związane z funkcjonowaniem dróg oddechowych (rynometria, spirometria, itp.),
- odsetek zaostrzeń astmy, odsetek nocnych wybudzeń z powodu astmy, odsetek dni bez objawów astmy,
- zużycie leków doraźnych i/lub leków stosowanych przewlekłe w astmie,
- jakość życia,
- stężenie przeciwciał IgE, IgG₄, czynników blokujących IgE.

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,

- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu dla oceny bezpieczeństwa immunoterapii (m.in. reakcje anafilaktyczne, ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, zdarzenia leczone adrenaliną/epinefryną, ciężki miejscowy obrzęk, obrzęk jamy ustnej i/lub gardła, eozynofilowe zapalenie przetyku),
- miejscowe zdarzenia niepożądane,
- zgony.

Rodzaj badań:

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

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

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie standaryzowanego wyciągu 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) w analizowanej populacji chorych.

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

Dodatkowo, w związku ze spodziewanym brakiem badań bezpośrednio porównujących Acarizax® z Novo-Helisen Depot® poszukiwano osobnych badań dla Novo-Helisen Depot® w celu przeprowadzenia porównania pośredniego.

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

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

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- niewłaściwa populacja (np. chorzy z sezonowym AR, analiza pacjentów z różnymi uczuleniami w ramach jednej grupy, ujemny wynik testu skórny i/lub stężenia swoistych IgE, wszyscy pacjenci z astmą),
- wiek chorych inny niż 5-11 lat,
- populacja, w której rasa biała stanowi <50%,
- niewłaściwa dawka preparatu Acarizax® (np. 6 SQ-HDM),

- badania przeprowadzone w komorze alergenowej,
- niewłaściwy komparator (np. inne preparaty SLIT lub SCIT albo preparaty alergenowe stosowane w celu odczulania na inne alergeny),
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badanie opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań),
- publikacje w językach innych niż język polski i język angielski.

3.2 Źródła danych

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 06.02.2025 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 06.02.2025 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 06.02.2025 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: 06.02.2025 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 6 luty 2025 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz tabele poniżej) odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *the Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań dotyczących skuteczności/ efektywności praktycznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów we wnioskowanym wskazaniu (kryteria włączenia zgodnie ze schematem PICO - patrz rozdz. 3.1). Zastosowano zapytania dotyczące choroby, rodzaju terapii oraz rodzaju badań. W związku ze spodziewanym brakiem badań bezpośrednio porównujących Acarizax® z Novo-Helisen Depot® poszukiwano osobnych badań dla Novo-Helisen Depot® w celu przeprowadzenia porównania pośredniego.

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

Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® i Novo-Helisen Depot® u dzieci z AR w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 06.02.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	rhinitis, allergic [mh] OR rhinitis, allergic OR allergic rhinitis OR allergic rhinitides OR rhinitides, allergic	37 563
#2	(Pyroglyphidae [mh] OR Dermatophagoides pteronyssinus [mh] OR Dermatophagoides farinae [mh] OR Antigens, Dermatophagoides [mh] OR Dust Mite Allergy[mh] OR Pyroglyphidae[tw] OR Dermatophagoides pteronyssinus[tw] OR Dermatophagoides farina[tw] OR antigens, dermatophagoides[tw] OR antigens dermatophagoides[tw] OR dust[tw] OR mite[tw]) AND (allerg*[tw] OR hypersensitivit*[tw] OR atop* [tw])	17 663
#3	Immunotherapy [mh] OR Desensitization, Immunologic [mh] OR Allergens [mh] OR immunotherapy[tw] OR desensiti*[tw] OR hyposensiti*[tw] OR immune therapy[tw] OR immunological therapy[tw] OR extract[tw] OR allergen[tw] OR allergen immunotherapy[tw]	826 284
#4	Sublingual Immunotherapy[mh] OR sublingual OR SLIT OR subcutaneous OR SCIT	259 998
#5	ACARIZAX OR sqhdm OR sq-hdm	55
#6	novohelisen OR novo helisen OR novo-helisen OR Novo-Helisen Depot	25
#7	#3 OR #4 OR #5 OR #6	1 069 513
#8	child OR children OR pediatric OR paediatric	3 785 035
#9*	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]	6 284 924
#10**	((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-	336 684

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
	review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]	
#11***	observational[tw] or non-interventional[tw] or case control[tw] or cohort stud*[tw] or cross-sectional[tw] or real-world[tw] or longitudinal[tw] or prospective[tw] or retrospective[tw] or epidemiologic[tw]	4 191 425
#12	#9 OR #10 OR #11	9 277 153
#13	#1 AND #2 AND #7 AND #8 AND #12	811
#14*	animals[mh] NOT humans[mh]	5 303 478
#15	#13 NOT #14	806

* Cochrane Handbook, version 6.5, 2024; ** National Library of Medicine, Strategy last modified December 2018. Last Reviewed: February 20, 2019. https://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [dostęp 06.02.2025 r.]; *** na podstawie filtrów *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN).

Tab. 11. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® i Novo-Helisen Depot® u dzieci z AR w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 06.02.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'allergic rhinitis'/exp OR 'rhinitis, allergic' OR 'allergic rhinitis' OR 'allergic rhinitides' OR 'rhinitides, allergic'	67 298
#2	('pyroglyphidae'/exp OR 'dermatophagoides pteronyssinus'/exp OR 'dermatophagoides farinae'/exp OR 'house dust allergy'/exp) OR ('Pyroglyphidae' OR 'Dermatophagoides pteronyssinus' OR 'Dermatophagoides farinae' OR 'antigens, dermatophagoides' OR 'antigens dermatophagoides') OR (('mite' OR 'dust') AND ('allergy' OR 'hypersensitivity' OR 'atopy' OR 'atopic' OR 'allergic'))	32 217
#3	'immunotherapy'/exp OR 'desensitization'/exp OR 'allergen'/exp OR 'immunotherapy' OR desensiti* OR hyposensiti* OR 'immune therapy' OR 'immunological therapy' OR 'extract' OR 'allergen' OR 'allergen immunotherapy'	1 157 623
#4	'sublingual immunotherapy'/exp OR sublingual OR SLIT OR 'subcutaneous immunotherapy'/exp OR subcutaneous OR SCIT	6 716
#5	'ACARIZAX' OR 'ALK' OR 'sqhdm' OR 'sq-hdm'	31 432
#6	(novohelisen OR 'novo helisen' OR 'novohelisen depot' OR allergopharma OR 'Novo-Helisen Depot')	820
#7	#3 OR #4 OR #5 OR #6	1 189 186
#8	child OR children OR pediatric OR paediatric	4 685 456
#9*	'randomized controlled trial':it OR 'controlled clinical trial':it OR 'randomized':ti,ab,tt OR 'placebo':ti,ab,tt OR 'drug therapy'/de OR 'randomly':ti,ab,tt OR 'trial':ti,ab,tt OR 'groups':ti,ab,tt	6 424 031

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#10**	((('systematic review':ti OR 'systematic literature review':ti OR 'systematic scoping review':ti OR 'systematic narrative review':ti OR 'systematic qualitative review':ti OR 'systematic evidence review':ti OR 'systematic quantitative review':ti OR 'systematic meta-review':ti OR 'systematic critical review':ti OR 'systematic mixed studies review':ti OR 'systematic mapping review':ti OR 'systematic cochrane review':ti OR 'systematic search and review':ti OR 'systematic integrative review':ti) NOT 'comment':it NOT ('protocol':ti OR 'protocols':ti)) NOT 'MEDLINE') OR ('Cochrane Database Syst Rev' AND 'review':it) OR 'systematic review':it	68 500
#11***	'observational' or 'non-interventional' or 'case control' or 'cohort stud*' or 'cross-sectional' or 'real-world' or 'longitudinal' or 'prospective' or 'retrospective' or 'epidemiologic'	5 370 331
#12	#9 OR #10 OR #11	10 210 102
#13	#1 AND #2 AND #7 AND #8 AND #12	1 566
#14*	'animal'/exp NOT 'human'/exp	6 247 822
#15	#13 NOT #14	1 521
#16	#15 AND [embase]/lim	1 395

* na podstawie Cochrane Handbook, version 6.5, 2024 dla bazy Medline; ** na podstawie National Library of Medicine, Strategy last modified December 2018. Last Reviewed: February 20, 2019. https://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [dostęp 06.02.2025 r.]; *** na podstawie filtrów Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Tab. 12. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® i Novo-Helisen Depot® u dzieci z AR w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 06.02.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees	3 895
#2	'rhinitis, allergic' OR 'allergic rhinitis' OR 'allergic rhinitides' OR 'rhinitides, allergic'	9 434
#3	#1 OR #2	9 434
#4	MeSH descriptor: [Pyroglyphidae] explode all trees	367
#5	MeSH descriptor: [Dermatophagoides pteronyssinus] explode all trees	92
#6	MeSH descriptor: [Dermatophagoides farinae] explode all trees	50
#7	MeSH descriptor: [Antigens, Dermatophagoides] explode all trees	376
#8	MeSH descriptor: [Dust Mite Allergy] explode all trees	3
#9	('Pyroglyphidae' OR 'Dermatophagoides pteronyssinus' OR 'Dermatophagoides farinae' OR 'antigens, dermatophagoides' OR 'antigens dermatophagoides') OR ('mite' OR 'dust')	3 256
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	3 256
#11	'hypersensitivity' OR 'allergy' OR 'atopy' OR 'atopic' OR 'allergic'	54 248
#12	#10 AND #11	2 375
#13	MeSH descriptor: [Immunotherapy] explode all trees	12 407
#14	MeSH descriptor: [Desensitization, Immunologic] explode all trees	1 399
#15	MeSH descriptor: [Allergens] explode all trees	2 514

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#16	'immunotherapy' OR desensiti* OR hyposensiti* OR 'immune therapy' OR 'immunological therapy' OR 'extract' OR 'allergen' OR 'allergen immunotherapy'	70 064
#17	MeSH descriptor: [Sublingual Immunotherapy] explode all trees	232
#18	sublingual OR SLIT OR subcutaneous OR SCIT	8 478
#19	'ACARIZAX' OR 'ALK' OR 'sqhdm' OR 'sq-hdm'	2 227
#20	novohelisen OR 'novo helisen' OR 'novohelisen depot' OR allergopharma OR 'Novo-Helisen Depot'	62
#21	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	85 634
#22	child OR children OR pediatric OR paediatric	236 035
#23	#3 AND #12 AND #21 AND #22	353
	#23 in Cochrane Reviews	42
	#23 in Clinical Trials	309
	#23 in Clinical Answers	2

3.4 Selekcja informacji

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

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

3.5 Ocena wiarygodności badań

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

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniono przy użyciu skali Jadad (Jadad 1996) oraz Cochrane (Higgins 2024) (patrz aneksy 13.2, 13.3).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,

- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

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

W aneksie 13.8 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

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

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności 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 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).

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

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

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 6 lutego 2025 r. nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot®.

Ostatecznie do części głównej niniejszego przeglądu systematycznego włączono 1 randomizowane badanie kliniczne MATIC (1 publikacja pełnotekstowa + 3 abstrakty konferencyjne), przeprowadzone w populacji dzieci w wieku od 5 do 11 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E), w którym porównano Acarizax® z placebo.

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego opracowania wtórnego oraz żadnego badania efektywności praktycznej, spełniającego kryteria włączenia do przeglądu. Ponadto, nie odnaleziono żadnego badania z udziałem Novo-Helisen Depot® umożliwiającego przeprowadzenie porównania z lekiem Acarizax®.

W związku z powyższym, pomimo braku spełnienia kryteriów włączenia do przeglądu, w ramach dodatkowych dowodów naukowych opisano 4 badania dla Novo-Helisen Depot, które były najbardziej zbliżone charakterystyką do predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia.

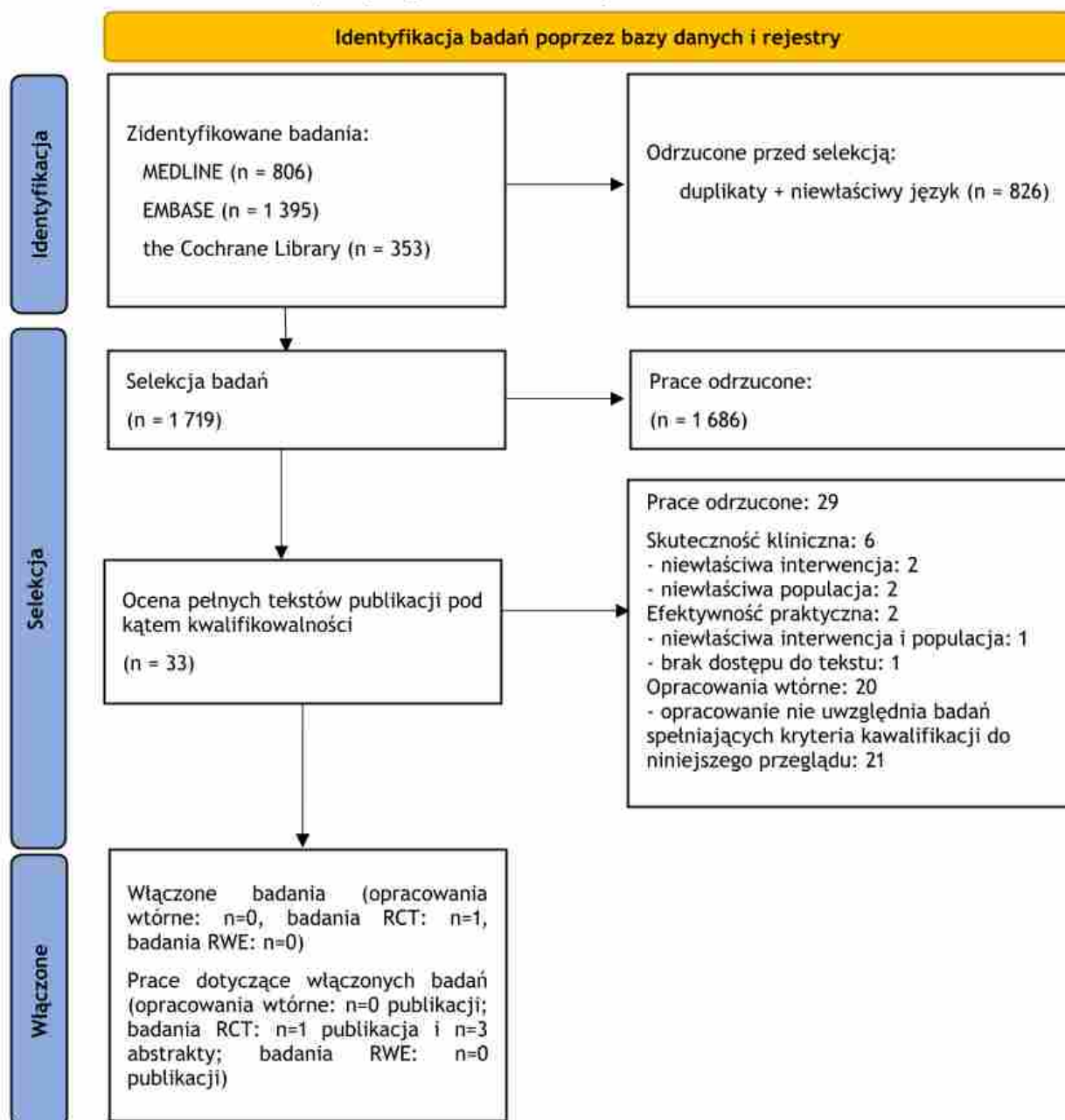
Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych, wtórnych i efektywności praktycznej), przedstawiono na poniższym rysunku.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 13.5.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.6.

Rys. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla wyciągu alergenowego Acarizax + Novo-Helisen Depot® (diagram PRISMA 2020).



4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA dotyczących stosowania produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego roztocznymi kurzu domowego u dzieci w porównaniu z preparatem Novo-Helisen Depot® (komparator główny) lub leczeniem objawowym (komparator dodatkowy). Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE i *the Cochrane Library* oraz na wybranych stronach agencji oceny technologii medycznych z datą odcięcia 6 lutego 2025 r. (patrz rozdz. 3.2 i 3.3).

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

Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych, wtórnych, efektywności praktycznej), przedstawiono w rozdz. 4.

Spis badań wykluczonych z przeglądu systematycznego przedstawiono w aneksie (patrz rozdz. 13.6).

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Do części głównej niniejszego przeglądu systematycznego włączono 1 randomizowane badanie kliniczne MATIC (1 publikacja pełnotekstowa + 3 abstrakty konferencyjne), przeprowadzone w populacji Dzieci w wieku od 5 do 11 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E), w którym porównano Acarizax® z placebo.

Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych, wtórnych i efektywności praktycznej), przedstawiono w rozdz. 4.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 13.5.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.6.

4.2.1 Metody badań randomizowanych

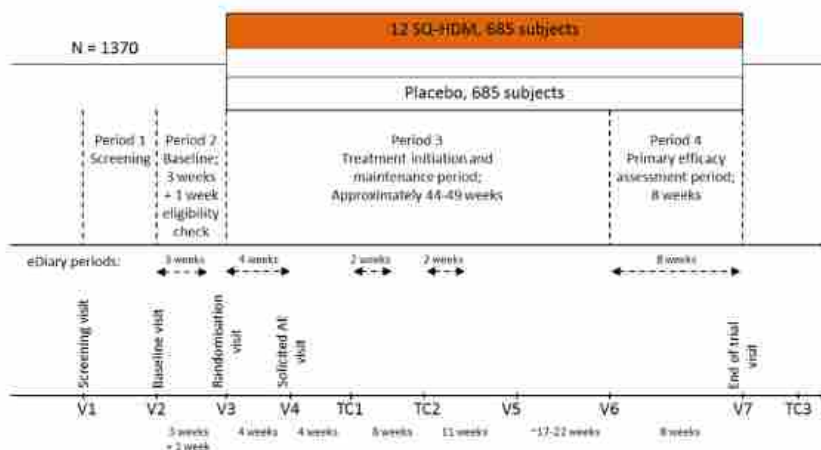
Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne MATIC (Schuster 2024) porównujące bezpośrednio stosowanie standaryzowanego wyciągu alergenowego w dawce 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) z placebo w analizowanej populacji chorych.

MATIC (MT-12) to podwójnie zaślepiene, randomizowane badanie kliniczne fazy III, przeprowadzone w 95 ośrodkach w 11 krajach Europy i Ameryki Północnej (Bułgaria, Francja, Niemcy, Litwa, Polska, Rosja, Słowacja, Hiszpania, Ukraina, USA i Kanada), porównujące wyciąg 12 SQ-HDM SLIT i placebo, do którego kwalifikowano dzieci w wieku od 5 do 11 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).

Badanie składało się z 4 okresów: fazy przesiewowej, 4-tygodniowego okresu obserwacji przed rozpoczęciem leczenia (3-tygodniowe określenie wartości wyjściowych plus 1-tygodniowe sprawdzenie zgodności z kryteriami włączenia do badania), 44-49-

tygodniowego okresu leczenia początkowego i podtrzymującego oraz 8-tygodniowego okresu oceny skuteczności. Łącznie czas leczenia wynosił ok. 1 rok.

Rys. 7. Schemat badania MATIC (Schuster 2024).



Nasilenie choroby podczas kwalifikacji do badania MATIC oceniano za pomocą testów skórnych pod kątem odpowiedzi na *D. pteronyssinus* i *D. farinae* oraz na podstawie poziomu w surowicy specyficznych przeciwciał IgE przeciwko *D. pteronyssinus* i *D. farinae*, a także za pomocą wartości wskaźnika oceny objawów AR, wynoszącego ≥ 6 punktów lub ≥ 5 punktów z jednym ciężkim objawem przez ≥ 8 dni w ciągu ostatnich 14 dni okresu podstawowego poprzedzającego proces randomizacji.

Randomizacja ze stratyfikacją (względem regionu geograficznego) została przeprowadzona przez niezależnego statystyka przy użyciu losowego doboru próby. Do badania włączono 727 pacjentów w grupie 12 SQ-HDM SLIT i 731 pacjentów w grupie PLA. Podczas wizyty randomizacyjnej chorzy otrzymali pierwszą dawkę leku lub placebo, pod odpowiednim nadzorem medycznym trwającym minimum 30 minut od momentu przyjęcia tabletki. Każdą kolejną dawkę chorzy przyjmowali w domu. Ze względu na zaślepienie badania tabletki podawane chorym w grupie kontrolnej były podobne do aktywnych leków interwencyjnych pod kątem opakowania, wyglądu, zapachu i smaku.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS-O (ang. *full analysis set-observed*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i mieli co najmniej jeden zapis w dzienniku elektronicznym w okresie oceny skuteczności (Ni=706, Nk=693).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji SAF (ang. *safety analysis set*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (Ni=731, Nk=727).

W ramach leków łagodzących objawy dopuszczono możliwość stosowania doustnych leków przeciwhistaminowych (loratadyna 10 mg tabletki lub desloratadyna roztwór 0,5 mg/ml), przeciwhistaminowych kropli do oczu (olopatadyna 1 mg/ml) oraz kortykosteroidu donosowego w aerozolu (mometazon 50 µg/dawka) - szczegółowe dawkowanie przedstawiono w rozdz. 13.7.1. Dodatkowo, pacjenci z astmą mogli doraźnie przyjmować SABA oraz kontynuować terapię ICS ($\pm$ LABA) w niskich i średnich dawkach, a w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej możliwe było zastosowanie epinefryny.

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

Tab. 13. 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
MATIC	międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne fazy III	równoległe	95 ośrodków w 11 krajach Europy i Ameryki Północnej (Bułgaria, Francja, Niemcy, Litwa, Polska, Rosja, Słowacja, Hiszpania, Ukraina, USA i Kanada)	1460 (w tym 2 pacjentów nie otrzymało leczenia)	12 mies.	dzieci w wieku 5-11 lat z alergicznym nieżytem nosa ± zapaleniem spojówek ± astmą oskrzelową, wywołanymi przez roztocze kurzu domowego, utrzymującymi się od co najmniej 1 roku, pomimo stosowania leków łagodzących objawy	• 12 SQ-HDM SLIT 1 tabl. dziennie, N=729 (w tym 2 pacjentów nie otrzymało leczenia) • PLA 1 tabl. dziennie, N=731

SLIT - immunoterapia podjęzykowa; SQ-HDM - jednostka produktu leczniczego Acarizax®.

Tab. 14. 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
MATIC	Tak	Opisane	ALK-Abelló, Hørsholm, Dania**	Nie*	H: <i>superiority</i> (12 SQ-HDM vs PLA)	Tak

ITT - zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*, ITT).

* Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS-O (ang. *full analysis set-observed*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i mieli co najmniej jeden zapis w dzienniku elektronicznym w okresie oceny skuteczności (Ni=706, Nk=693). Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji SAF (ang. *safety analysis set*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (Ni=731, Nk=727).

** firma ponosi odpowiedzialność za projekt badania i jego prowadzenie (w tym gromadzenie danych), analizy statystyczne i interpretację danych, sporządzenie i napisanie raportu oraz za decyzję o przestaniu artykułu do publikacji.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

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

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

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

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

Badanie MATIC włączone do analizy charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego według skali Cochrane w zakresie większości domen z wyjątkiem domeny „Inne czynniki”, w której uwzględniono nieznane ryzyko błędu systematycznego związane ze sponsorem badania, którym był podmiot odpowiedzialny leku Acarizax®.

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. 15. 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
MATIC	2*	2**	1	5	IIA

* randomizacja stratyfikowana względem regionu geograficznego, wygenerowana przez niezależnego statystyka przy użyciu losowego doboru próby;

** pacjenci/rodzice/opiekunowie i badacze/personel ośrodka/sponsor byli zaślepieni, tabletki SQ-HDM SLIT i placebo były podobne pod względem wyglądu, zapachu i smaku oraz identycznie zapakowane.

Tab. 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu MATIC wg Cochrane (Higgins 2024).

Badanie	MATIC
Randomizacja	niskie - randomizacja stratyfikowana, losowy dobór próby
Ukrycie kodu randomizacji	niskie - niezależny statystyk
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie - badanie podwójnie zaślepione, tabletki bardzo podobne
Zaślepienie oceny efektów	niskie - badanie podwójnie zaślepione, tabletki bardzo podobne
Niekompletność wyników	niskie - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$.
Selektywne raportowanie	niskie - opisano wyniki dla wszystkich kluczowych punktów końcowych założonych w badaniu*
Inne czynniki	nieznane - badanie finansowane przez podmiot odpowiedzialny leku.

* pomimo braku opisanego wyników dla kilku eksploracyjnych punktów końcowych ryzyko uznano za niskie, ze względu na dokładny opis wyników dla pierwszorzędowego punktu końcowego oraz wszystkich kluczowych i dodatkowych drugorzędowych punktów końcowych.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badania MATIC. Zastosowane kryteria odpowiadają populacji objętej wnioskowanym wskazaniem.

Tab. 17. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych z badania MATIC.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
- Pisemna, świadoma zgoda rodziców/opiekunów; - chłopcy i dziewczynki bez względu na rasę i pochodzenie etniczne z masą ciała ≥ 15 kg w dniu badania przesiewowego; - wiek 5-11 lat w czasie randomizacji; - alergiczny nieżyt nosa $\pm$ zapalenie spojówek $\pm$ astma w wywiadzie wywołany roztocami kurzu domowego, stwierdzony przez lekarza, utrzymujący się od co najmniej 1 roku przed włączeniem do badania, pomimo stosowania leczenia objawowego; - nasilenie objawów AR DSS ≥ 6 punktów/dziennie lub ≥ 5/dziennie z występowaniem jednego ciężkiego objawu AR przez ≥ 8 dni w ciągu ostatnich 14 dni okresu	- Klinicznie istotny objawowy wieloletni AR/C w wywiadzie, wywołany przez źródło alergenów wieloletnich, takich jak sierść i łupież zwierząt i/lub pleśń, na które uczestnik jest narażony w okresie podstawowym i/lub w okresie oceny skuteczności. - Klinicznie istotny objawowy sezonowy ARC i/lub astma w wywiadzie, wywołane przez alergen, na który pacjent jest narażony, i które mogą potencjalnie pokrywać się z okresem podstawowym i/lub okresem oceny skuteczności. - Jakikolwiek stan nosa lub gardła, który mógłby zakłócać ocenę bezpieczeństwa lub skuteczności (np. klinicznie istotne polipy nosa, operacja zatok przynosowych lub operacji małżowin nosowych w wywiadzie), przy czym operacja migdałków podniebiennych lub gardłowych w przeszłości nie jest kryterium wykluczenia. - Leczenie SLIT z użyciem <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub <i>Dermatophagoides farinae</i> przez >1 miesiąc w ciągu ostatnich 5 lat. Ponadto, jakiegokolwiek leczenie SLIT z użyciem <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub <i>Dermatophagoides farinae</i> w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
podstawowego badania; • stosowanie leczenia objawowego HDM-AR przez ≥ 8 dni w ciągu ostatnich 14 dni okresu podstawowego badania; • obecność przynajmniej jednej z domen jakości życia zdefiniowanej przez ARIA w ciągu ostatnich 14 dni okresu podstawowego badania: zaburzenia snu, upośledzenie codziennej aktywności, wypoczynku i/lub sportu, upośledzenie zdolności do nauki, inne uciążliwe/kłopotliwe objawy; • dodatni wynik testów skórnych w kierunku roztoczy <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub <i>Dermatophagoides farinae</i> (średnica bąbla ≥ 3 mm w Europie i ≥ 5 mm w Ameryce Północnej); • dodatni wynik testu dla swoistych IgE przeciwko <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub <i>Dermatophagoides farinae</i> (klasa IgE ≥ 3, tj. $\geq 3,5$ kU/L) w czasie badania przesiewowego; • czynność płuc mierzona za pomocą FEV₁ $\geq 70\%$ wartości należnej lub zgodnie z lokalnymi wymaganiami, podczas przyjmowania zwykłych leków na astmę po ≥ 6-godzinnym odstawieniu SABA podczas badania przesiewowego, wizyty początkowej i randomizacji; kryteria muszą być spełnione, chyba że uczestnik ma ≤ 7 lat i nie jest w stanie wykonać powtarzalnych pomiarów FEV₁ pomimo instruktażu i nie jest uważany za mającego rozpoznane astmę; pacjenci są uznawani za osoby z rozpoznaniem astmy, jeśli spełnione jest co najmniej jedno z następujących czterech kryteriów: 1) co najmniej jeden epizod świszczącego oddechu, kaszlu, duszności lub ucisku w klatce piersiowej oraz zmiana FEV₁ $\geq 12\%$ po podaniu agonisty beta; 2)	• Leczenie <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub <i>Dermatophagoides farinae</i> metodą SCIT do dawki podtrzymującej w ciągu ostatnich 5 lat. Ponadto każde leczenie SCIT <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub <i>Dermatophagoides farinae</i> w ciągu ostatnich 12 miesięcy. • Trwające leczenie jakimkolwiek produktem AIT. • Ciężkie przewlekłe zapalenie jamy ustnej. • Rozpoznanie eozynofilowego zapalenia przetyku lub eozynofilowe zapalenie przetyku w wywiadzie. • Jakiegokolwiek leczenia immunosupresyjnego w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym. • Astma wymagająca codziennego stosowania ponad 400 μg budesonidu lub równoważnej dawki podczas badań przesiewowych. • Jakiegokolwiek kliniczne pogorszenie astmy, które skutkowało leczeniem doraźnym, hospitalizacją lub leczeniem kortykosteroidami ogólnoustrojowymi w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją. • Wszelkie klinicznie istotne choroby przewlekłe, w tym nowotwory złośliwe, które w opinii badacza mogłyby wpływać na oceny w badaniu lub bezpieczeństwo pacjenta. • Przewlekła pokrzywka (>6 tygodni) i/lub przewlekły obrzęk naczynioruchowy (>6 tygodni) w ciągu ostatnich 2 lat przed badaniem przesiewowym, które w opinii badacza mogą stanowić zwiększone zagrożenie dla bezpieczeństwa. • Istotna ogólnoustrojowa reakcja alergiczna w wywiadzie, np. anafilaksja z objawami sercowo-oddechowymi, uogólniona pokrzywka lub ciężki obrzęk naczynioruchowy twarzy, który w opinii badacza może stanowić zwiększoną obawę o bezpieczeństwo. • Aktywne lub słabo kontrolowane choroby autoimmunologiczne, defekty immunologiczne, niedobory odporności, immunosupresja lub złośliwe choroby nowotworowe o aktualnym znaczeniu dla choroby. • Leczenie lekami o potencjalnym wpływie na punkty końcowe skuteczności (np. leczenie lekami anty-IgE w ciągu 130 dni/5 okresów półtrwania leku [w zależności od tego, który z nich jest krótszy]) lub leczenie lekami przeciwdepresyjnymi lub przeciwpsychotycznymi o działaniu przeciwhistaminowym. • Znana historia alergii, nadwrażliwości lub nietolerancji na którąkolwiek substancję pomocniczą lub substancję czynną badanego produktu leczniczego (z wyjątkiem <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i/lub <i>Dermatophagoides farinae</i>) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku ratunkowego

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
nawracający świszczący oddech z lub bez wydłużonej fazy wymuszonego wydechu obserwowany podczas badania przedmiotowego oraz przyjmowanie leków na astmę, które spowodowało klinicznie istotny efekt; 3) świszczący oddech z lub bez wydłużonej fazy wymuszonego wydechu obserwowany podczas badania przedmiotowego oraz zmiana $FEV_1 \geq 12\%$ po podaniu agonisty beta; 4) stosowanie leków na astmę. pacjenci chętni i zdolni do przestrzegania protokołu badania.	podawanego w tym badaniu. - Kobieta z pozytywnym wynikiem testu ciążowego w moczu. - Aktywna seksualnie kobieta w wieku rozrodczym bez medycznie akceptowanej metody antykoncepcji (odpowiednie metody są opisane w protokole badania klinicznego). - Relacje biznesowe lub osobiste z personelem badania lub sponsorem, który jest bezpośrednio zaangażowany w prowadzenie badania. - Pacjent, który wcześniej był randomizowany do tego badania, uczestniczy w tym badaniu w innym ośrodku badawczym lub uczestniczy lub planuje uczestniczyć w jakimkolwiek innym badaniu klinicznym w czasie trwania tego badania. - Jakikolwiek stan, leczenie, wartości laboratoryjne wykraczające poza normy lub inne okoliczności obecnie lub w wywiadzie, które w opinii badacza, są istotne klinicznie i mogą narazić uczestnika na ryzyko poprzez udział w badaniu, zmylić wyniki badania lub zakłócić jego przebieg lub zakłócać udział uczestnika w badaniu przez cały czas jego trwania. - Pacjent ma schorzenie lub wymaga leczenia, które może zwiększyć ryzyko wystąpienia u uczestnika poważnych działań niepożądanych po podaniu adrenalin/epinefryny. - Pacjent nie jest w stanie lub nie będzie stosować automatycznych wstrzykiwaczy adrenalin/epinefryny w krajach, w których jest to wymóg regulacyjny.

AIT - immunoterapia alergenowa; AR - alergiczny nieżyt nosa; AR/C - alergiczny nieżyt nosa ± zapalenie spojówek; ARIA - *Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma*; DSS - dobowe nasilenie objawów (ang. *daily symptom score*); FEV_1 - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; HDM - roztocze kurzu domowego; IgE - immunoglobulina E; SABA - krótkodziałające beta2-mimetyki (ang. *short acting beta agonists*); SCIT - immunoterapia podskórna; SLIT - immunoterapii podjęzykowa.

4.2.4 Charakterystyka populacji

Populację w badaniu MATIC stanowiły dzieci w średnim wieku 8 lat (zakres: 4-11), w większości chłopcy (66%), niemal wszyscy rasy białej (98,5%), u których czas trwania AR/C wynosił 2,7-2,8 lat. Alergiczny nieżyt nosa bez zapalenia spojówek występował u 61,2%, u pozostałych 38,8% pacjentów raportowano ARC. Dodatkowo u 38,2% pacjentów występowała astma w większości wywołana HDM (89%), przy czym u ok. 73% była to astma łagodna (w tym sezonowa), a u pozostałych 27% - astma o nasileniu umiarkowanym. Jedynie u 47,8% pacjentów alergię spowodował tylko 1 alergen (tj. HDM), pozostałe 52,2% pacjentów było uczulonych na ≥ 2 alergeny (w tym HDM). 90,6% pacjentów dotychczas leczonych było zarówno lekami przeciwhistaminowymi, jak i kortykosteroidami donosowymi. Funkcje oddechowe były bardzo dobre (FEV_1 i FVC powyżej 95%).

Proces randomizacji w badaniu MATIC był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

W poniższej tabeli przedstawiono wyjściową charakterystykę populacji chorych w badaniu MATIC.

Tab. 18. Charakterystyka chorych w badaniu MATIC.

Charakterystyka	12 SQ-HDM (N=727)	PLA (N=731)
Wiek w latach		
- średnia (SD)	8,0 (1,9)	8,0 (1,9)
- mediana (zakres)	8,0 (4-11)	8,0 (4-11)
Płeć		
- kobiety, n (%)	241 (33,1)	254 (34,7)
- mężczyźni, n (%)	486 (66,9)	477 (65,3)
Rasa, n (%)		
- biała	722 (99,3)	714 (97,7)
- żółta/azjatycka	1 (0,1)	3 (0,4)
- czarna/Afroamerykanie	1 (0,1)	4 (0,5)
- Indianin amerykański lub rdzenny mieszkaniec Alaski	1 (0,1)	0 (0)
- różne	1 (0,1)	3 (0,4)
- inne	1 (0,1)	7 (1,0)
Pochodzenie etniczne, n (%)		
- Hiszpanie lub Latynosi	26 (3,6)	19 (2,6)
- inne niż Hiszpanie lub Latynosi	688 (94,6)	697 (95,3)
- nie raportowano	13 (1,8)	15 (2,1)
Alergia w wywiadzie		
- czas trwania HDM AR/C w latach, średnia (SD)	2,7 (1,8)	2,8 (1,8)
- HDM AR, n (%)	453 (62,3)	440 (60,2)
- HDM ARC, n (%)	273 (37,6)	291 (39,8)
- HDM AR lub ARC, n (%)	726 (99,9)*	731 (100,0)
Stosowanie leków na AR		
- leki przeciwhistaminowe	25 (3,4)	26 (3,6)
- kortykosteroidy donosowe	43 (5,9)	43 (5,9)
- leki przeciwhistaminowe + kortykosteroidy donosowe	659 (90,6)	662 (90,6)
Status nadwrażliwości		
Nadwrażliwość na 1 alergen (HDM), n (%)	337 (46,4)	360 (49,2)
Nadwrażliwość na wiele alergenów (w tym HDM), n (%)	390 (53,6)	371 (50,8)
Stan pacjenta		
TCRS	18,4 (3,2)	18,3 (3,3)
AR DSS	8,1 (1,7)	8,0 (1,7)
AR DMS	10,3 (2,3)	10,3 (2,4)
ARC TCS	22,5 (5,4)	22,6 (5,6)
PRQLQ, średnia (SD)	2,4 (1,0)	2,4 (1,1)
PRQLQ, mediana (zakres)	2,4 (0,0-5,0)	2,4 (0,3-5,5)

Charakterystyka	12 (N=727)	SQ-HDM PLA (N=731)
Funkcje oddechowe, % wartości należnej, mediana (zakres)		
- FEV ₁	97,1 (58-193)	96,8 (70-179)
- FVC	96,2 (52-163)	95,3 (61-184)
Astma, n (%)	267 (36,7)	290 (39,7)
Astma wywołana HDM, n (%)	236 (88,4)	260 (89,7)
Stosowanie ICS, n (%)	148 (55,4)	160 (55,2)
Astma łagodna (w tym okresowa), n (%)	194 (72,7)	212 (73,1)
Astma umiarkowana, n (%)	73 (27,3)	76 (26,2)
Astma DSS, średnia (SD)	2,3 (2,5)	2,0 (2,3)
Testy skórne - średnica bąbla w mm, średnia (SD)		
- <i>D.pteronyssinus</i>	7,1 (2,5)	7,1 (2,5)
- <i>D.farinae</i>	6,5 (2,6)	6,5 (2,3)
Poziom IgE specyficznych w kU/L, średnia (SD)		
- <i>D.pteronyssinus</i>	49,4 (35,1)	50,7 (36,0)
- <i>D.farinae</i>	53,2 (34,4)	53,1 (34,7)
- najwyższy dla <i>D.pteronyssinus</i> i <i>D.farinae</i>	58,8 (34,5)	59,2 (35,3)

AR - alergiczny nieżyt nosa; ARC - alergiczny nieżyt nosa i alergiczne zapalenie spojówek; AR/C - alergiczny nieżyt nosa ± alergiczne zapalenie spojówek; DSS - dobowe nasilenie objawów (ang. *daily symptom score*); DMS - dobowe zużycie leków przeciwalergicznych (ang. *daily medication score*); FVC - natężona pojemność życiowa; FEV₁ - natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; HDM - roztocze kurzu domowego; SD - odchylenie standardowe; TCRS - nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa łącznie (ang. *total combined rhinitis score*); TCS - nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek łącznie (ang. *total combined score*).

* wszyscy pacjenci mieli AR/C na początku badania, ale u 1 pacjenta uwzględnionego w badaniu wpisano „nieżyt nosa” w nieprawidłowym formularzu eCRF.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych, drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych ocenianych w badaniu MATIC.

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

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe
MATIC	Średnie dobowe nasilenie objawów (DSS) i zużycie leków przeciwalergicznych (DMS) w AR łącznie (TCRS).	<u>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:</u> - średnie dobowe nasilenie objawów AR (DSS), - średnie dobowe zużycie leków przeciwalergicznych w AR (DMS), - średnie dobowe nasilenie objawów i zużycie leków w ARC (TCS). <u>Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe:</u> - skuteczność: - średnie dobowe nasilenie objawów ARC

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe
		(DSS), • średnie dobowe zużycie leków przeciwalergicznych w ARC (DMS) • jakość życia według PRQLQ, • średnie nasilenie objawów astmy (DSS), • zużycie SABA, • dni z łagodnymi objawami AR, • dni z zaostrzeniem AR, • średnie nasilenie objawów i zużycie leków według skali EAACI (CSMS), - parametry immunologiczne: • zmiana stężenia przeciwciał IgE i IgG4, • zmiana stężenia czynników blokujących IgE (IgE-BF), - bezpieczeństwo: • ZN występujące w czasie leczenia, ZN specjalnego zainteresowania, ZN związane z leczeniem, ciężkie ZN związane z leczeniem, ZN prowadzące do przerwania leczenia oraz czas do przerwania leczenia z powodu ZN. • parametry życiowe, wyniki badania fizykalnego, FEV₁, parametry laboratoryjne. <u>Eksploracyjne punkty końcowe:</u> • średnie dobowe nasilenie objawów i zużycie leków w AC (TCCS), • średnie dobowe nasilenie objawów AC (DSS), • średnie dobowe zużycie leków przeciwalergicznych w AC (DMS), • dni wolne od objawów AR, • nocne wybudzenia z powodu astmy wymagające użycia SABA, • średnie TCRS, TCS, DSS-AR, DMS-AR, TCRS w okresie pylenia wiosną i latem uzyskane po 8 i 16 tyg. od rozpoczęcia leczenia na podstawie codziennego prowadzenia dziennika przez 2 tygodnie.

AC - alergiczne zapalenie spojówek (ang. *allergic conjunctivitis*); AR - alergiczny nieżyt nosa (ang. *allergic rhinitis*); ARC - alergiczny nieżyt nosa i alergiczne zapalenie spojówek; CSMS - nasilenie objawów i zużycie leków łącznie (ang. *Combined Symptom and Medication Score*); DMS - dobowe

zużycie leków przeciwalergicznym (ang. *daily medication score*); DSS - dobowe nasilenie objawów (ang. *daily symptom score*); EAACI - *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*; HDM - roztocze kurzu domowego; IgE - immunoglobulina E; IgG₄ - immunoglobulina G₄; SABA - krótkodziałające beta2-mimetyki (ang. *short acting beta agonists*); TCRS - nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa łącznie (ang. *total combined rhinitis score*); TCS - nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek łącznie (ang. *total combined score*); ZN - zdarzenia niepożądane.

Definicje zastosowanych w badaniach skal i kwestionariuszy przedstawiono w aneksie:

- nasilenie objawów i zużycie leków - aneks 13.7.1,
- nasilenie objawów i zużycie leków w skali CSMS według EAACI - aneks 13.7.2,
- kwestionariusz PRQLQ - aneks 13.7.3.

Skuteczność kliniczną oceniano w czasie ostatnich 8 tygodni leczenia, tj. w okresie oceny skuteczności. TCRS, DSS, DMS, TCS obliczano jako średni wynik wszystkich zgłoszonych wartości dobowych w 8-tygodniowym okresie oceny skuteczności (np. jeśli pacjent zgłosił 56 wartości DMS, punkt końcowy obliczano jako średnią z wszystkich 56 zgłoszonych wartości), PRQLQ oceniano w tygodniu poprzedzającym wizytę 7 (tj. na koniec okresu oceny skuteczności po około 52-57 tygodniach leczenia), natomiast stężenie immunoglobulin IgE, IgG₄ oraz czynnika blokującego IgE oceniano po 52-57 tyg. leczenia.

Dane na temat zdarzeń niepożądanych zbierano od wyrażenia zgody (wizyta 1) do ostatniego kontaktu telefonicznego z uczestnikiem, tj. przez około 54-59 tygodni.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania i leczenia

Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania MATIC wynosił 5,0% w grupie 12 SQ-HDM SLIT i 3,3% w grupie PLA - patrz tabela poniżej.

Tab. 20. Liczba chorych, którzy przerwali badanie MATIC.

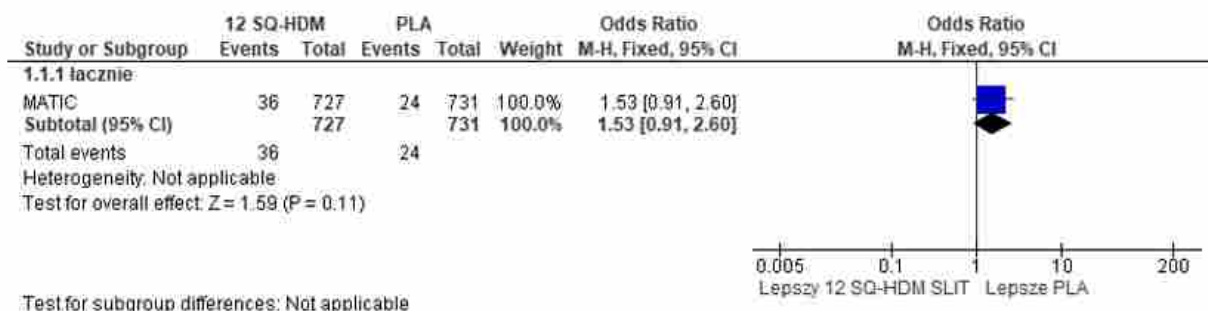
Terapia	N	Pacjenci, którzy ukończyli badanie, n (%)	Pacjenci, którzy przerwali badanie, n (%)
12 SQ-HDM	727	691 (95,0)	36 (5,0)
PLA	731	707 (96,7)	24 (3,3)

W badaniu MATIC nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA pod względem odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania - patrz tabela i rysunki poniżej.

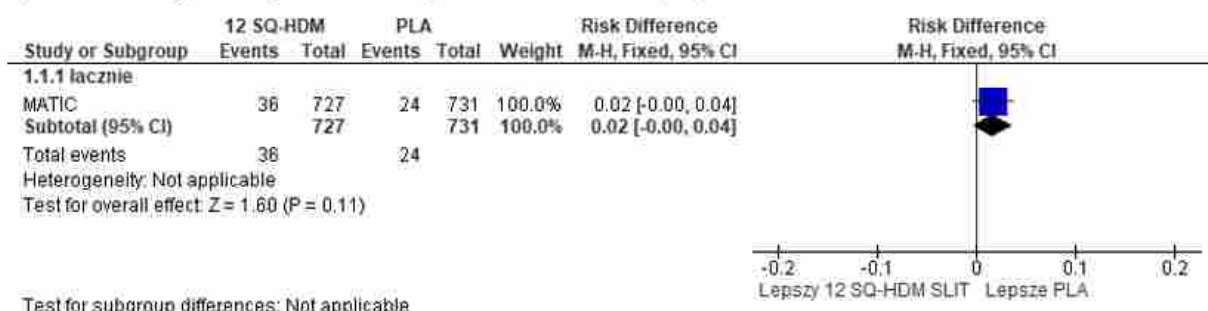
Tab. 21. Chorzy, którzy nie ukończyli badania MATIC.

Punkt końcowy	12 SQ-HDM, N=727, n (%)	PLA, N=731, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
Przerw. badania	36 (5,0)	24 (3,3)	1,53 [0,91; 2,60]	ns	0,02 [-0,004; 0,04]	ns	na

Rys. 8. Chorzy, którzy nie ukończyli badania MATIC (OR).



Rys. 9. Chorzy, którzy nie ukończyli badania MATIC (RD).



Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MATIC oraz przyczyny przerwania leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 22. Przyczyny i liczba chorych, którzy przerwali leczenie w badaniu MATIC.

Terapia	N	Ukończ. leczenia , n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia				
				ZN, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Wycofani e zgody, n (%)	Decyzja lekarza, n (%)	Inne, n (%)
12 SQ-HDM	727	688 (94,6)	39 (5,4)	18 (2,5)	2 (0,3)	12 (1,7)	0 (0,0)	7 (1,0)
PLA	731	705 (96,4)	26 (3,6)	6 (0,8)	3 (0,4)	8 (1,1)	2 (0,3)	7 (1,0)

ZN - zdarzenie niepożądane.

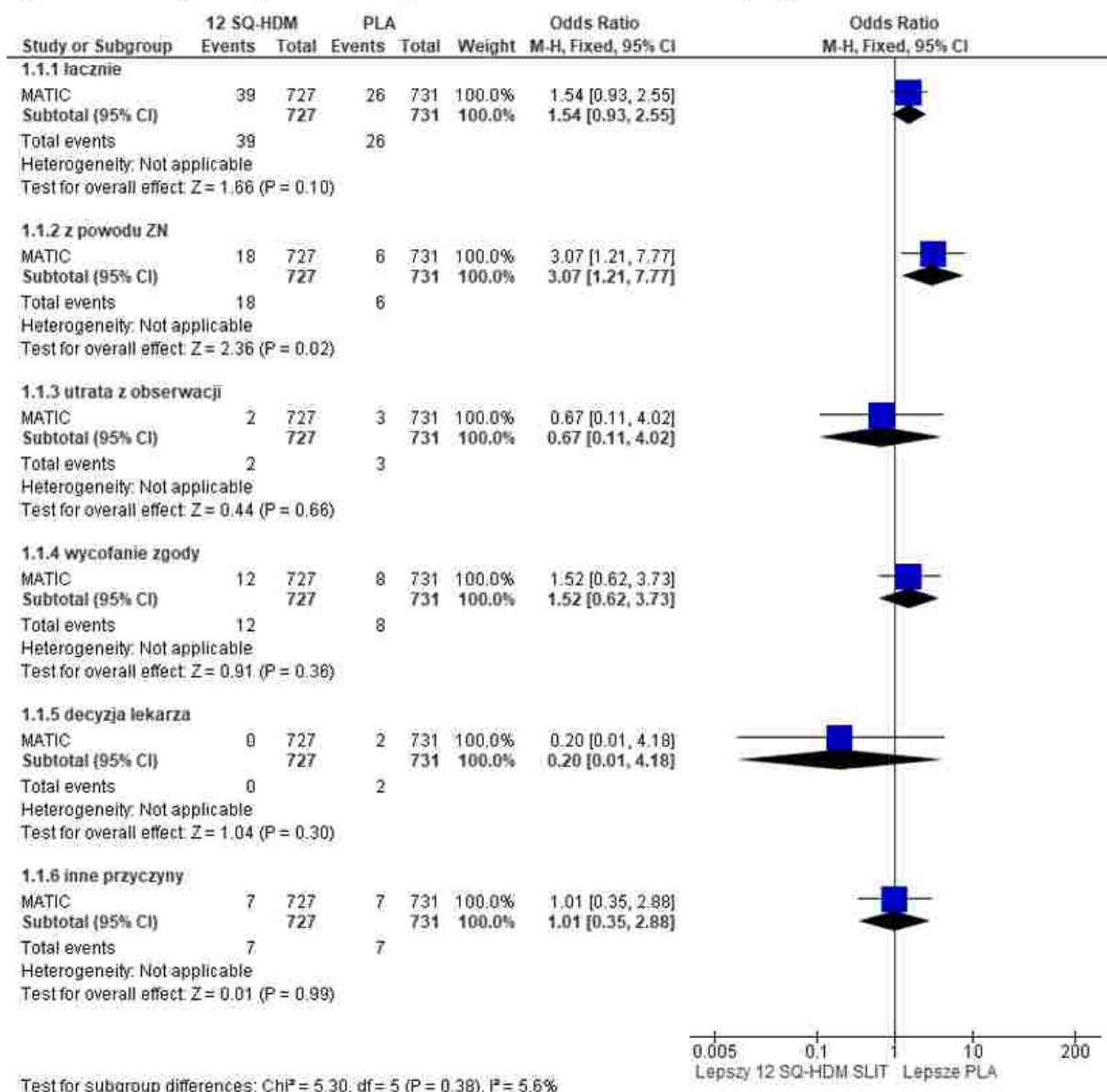
W badaniu MATIC nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA pod względem odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia. Jedynie przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych występowało istotnie statystycznie częściej w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA, natomiast pozostałe przyczyny przerwania leczenia występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach - patrz tabela i rysunki poniżej.

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

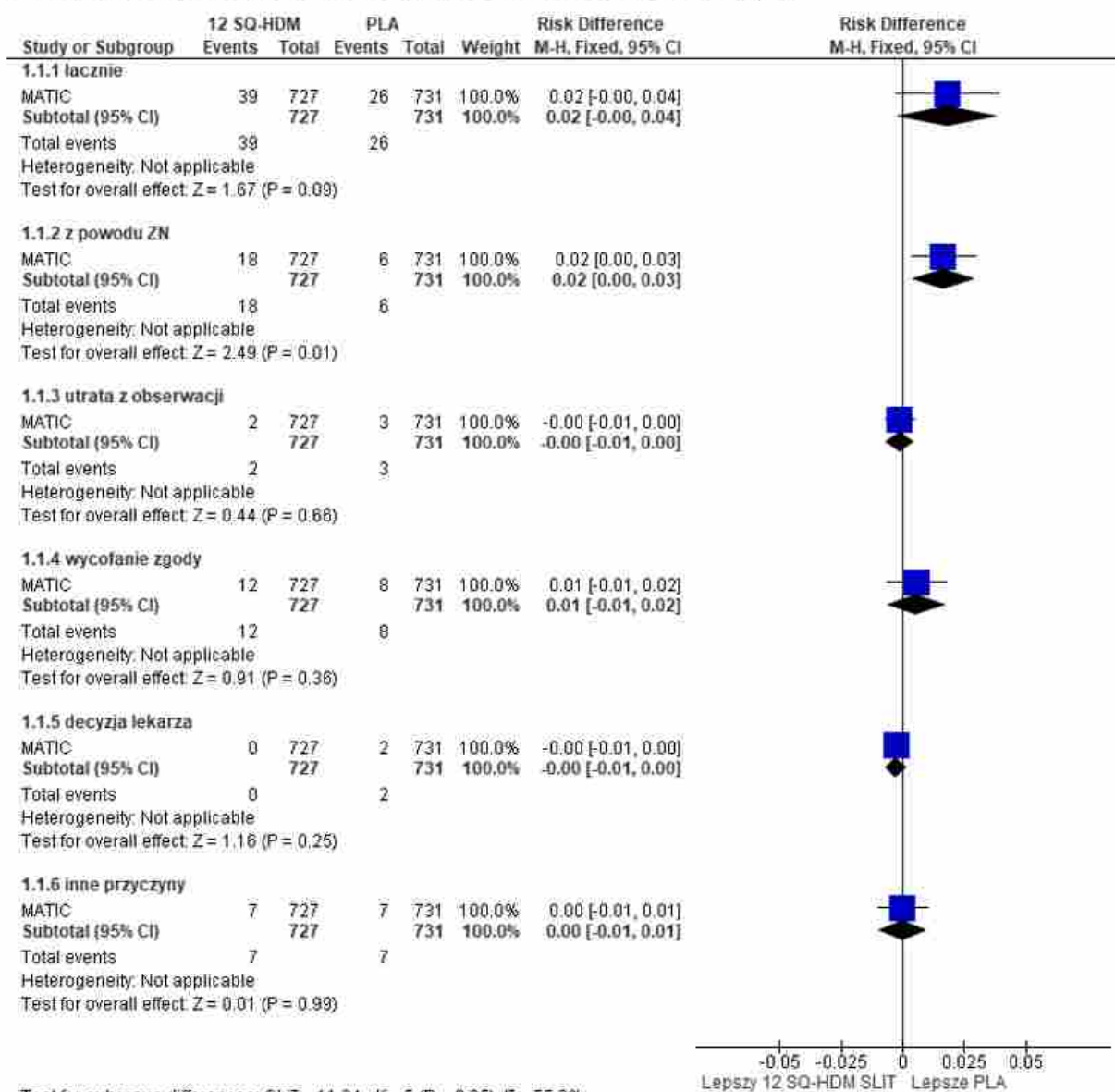
Punkt końcowy	12 SQ-HDM, N=727, n (%)	PLA, N=731, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
Przerw. leczenia	39 (5,4)	26 (3,6)	1,54 [0,93; 2,55]	ns	0,02 [-0,003; 0,04]	ns	na
ZN	18 (2,5)	6 (0,8)	3,07 [1,21; 7,77]	0,02	0,02 [0,003; 0,03]	0,01	60 [33; 285]
Utrata z obserwacji	2 (0,3)	3 (0,4)	0,67 [0,11; 4,02]	ns	-0,001 [- 0,01; 0,005]	ns	na

Punkt końcowy	12 SQ-HDM, N=727, n (%)	PLA, N=731, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
Wycofanie zgody	12 (1,7)	8 (1,1)	1,52 [0,62; 3,73]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Decyzja lekarza	0 (0,0)	2 (0,3)	0,20 [0,01; 4,18]	ns	-0,003 [-0,01; 0,002]	ns	na
Inne	7 (1,0)	7 (1,0)	1,01 [0,35; 2,88]	ns	0,0001 [-0,01; 0,01]	ns	na

Rys. 10. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MATIC (OR).



Rys. 11. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MATIC (RD).



4.3 Wyniki wyszukiwania badań efektywności praktycznej

W przeszukanych bazach nie odnaleziono badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które spełniały kryteria włączenia do przeglądu, co jest związane z niedawną rejestracją leku w analizowanej populacji chorych.

Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych, wtórnych, efektywności praktycznej), przedstawiono w rozdz. 4.

Spis badań wykluczonych z przeglądu systematycznego przedstawiono w aneksie (patrz rozdz. 13.6).

4.4 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

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

Tab. 24. Wyniki przeglądu badań dostępnych na clinicaltrials.gov - data ostatniego przeszukiwania: 06.02.2025 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT04145219	A One-year Placebo-controlled Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of the House Dust Mite (HDM) SLIT-tablet in Children (5-11 Years of Age) With HDM Allergic Rhinitis/Rhinoconjunctivitis With or Without Asthma	Badanie MATIC (MT-12) włączone do przeglądu

Tab. 25. Wyniki przeglądu badań dostępnych na clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukiwania: 06.02.2025 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
2019-000560-22	A one-year placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of the house dust mite (HDM) SLIT-tablet in children (5-11 years of age) with HDM allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis with or without asthma	Badanie MATIC (MT-12) włączone do przeglądu

5 Analiza skuteczności klinicznej

Analizę skuteczności standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do placebo u dzieci w wieku 5-11 lat z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocze kurzu domowego przeprowadzono na podstawie wyników badań MATIC.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS-observed, obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (ang. *full analysis set*, FAS) i mieli co najmniej jeden zapis w dzienniku elektronicznym w okresie oceny skuteczności (analiza obserwowanych przypadków) (Ni=706, Nk=693).

Okres leczenia w badaniu MATIC wynosił ok. 1 rok. Ocenę skuteczności przeprowadzono w ciągu ostatnich 8 tyg. leczenia.

Analizowano następujące punkty końcowe:

- średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa (TCRS),
- średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (DSS),
- średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa (DMS),
- średnie nasilenie objawów oraz zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek (TCS),
- średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek (DSS),
- średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek (DMS),
- jakość życia według kwestionariusza PRQLQ,
- średnie nasilenie objawów astmy,
- odsetek dni bez użycia SABA,
- liczba inhalacji SABA w tygodniu,
- odsetek nocnych wybudzeń wymagających użycia SABA,
- odsetek dni z łagodnymi objawami AR,
- odsetek dni z zaostrzeniem AR,
- średnie nasilenie objawów i zużycie leków w AR i ARC w skali CSMS według EAACI;
- stężenie przeciwciał IgE, IgG4 i czynników blokujących IgE.

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

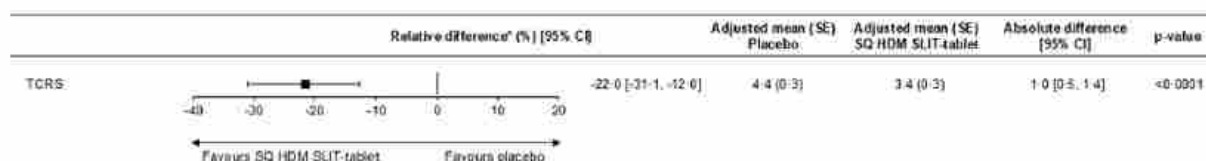
Wyniki TCRS mieszczą się w zakresie 0-24, przy czym wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów AR i większe zużycie leków przeciwalergiczných w leczeniu AR - patrz rozdz. 13.7.1. W badaniu określono, że minimalna istotna klinicznie różnica pomiędzy terapiami wynosi -15%, przy górnym zakresie przedziału ufności wynoszącym -10%.

W badaniu MATIC w populacji FAS-O w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergiczných w alergicznym nieżycie nosa (TCRS) w porównaniu do grupy PLA po 8 i 16 tyg. oraz po 1 roku leczenia (MD=-1,0 pkt [95%CI: -1,4; -0,5], -22% [95% CI: -31,1; -12,0], $p<0,0001$). Różnica pomiędzy terapiami była istotna klinicznie.

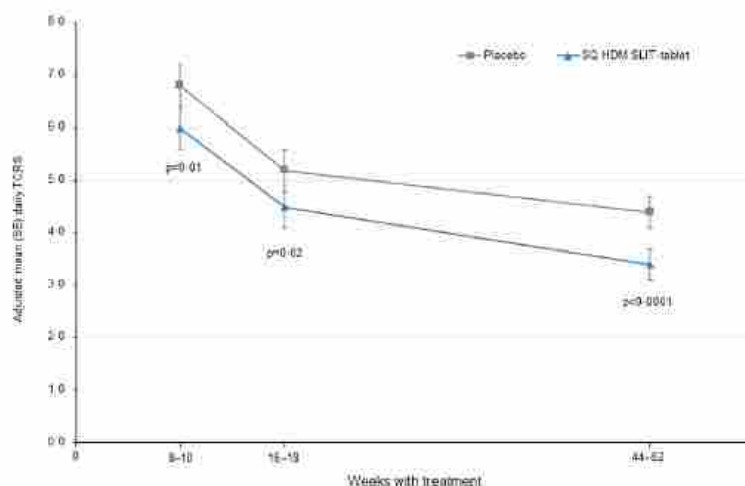
Tab. 26. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O w badaniu MATIC. TCRS - średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergiczných w alergicznym nieżycie nosa (Schuster 2024).

Okres obserwacji, N _{12SQ-HDM} vs N _{PLA}	12 SQ-HDM, średnia (SE)	PLA, średnia(SE)	MD [95%CI]	Różnica względna, %	p
8-10 tyg., 695 vs 705	6,0 (0,4)	6,8 (0,4)	-0,8 [-1,5; -0,2]	-12,1 [-20,4; -3,0]	0,0105
16-18 tyg., 690 vs 709	4,5 (0,4)	5,2 (0,4)	-0,7 [-1,3; -0,1]	-13,5 [-23,4; -2,5]	0,0172
44-52 tyg., 693 vs 706	3,4 (0,3)	4,4 (0,3)	-1,0 [-1,4; -0,5]	-22,0 [-31,1; -12,0]	<0,0001

Rys. 12. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O w badaniu MATIC. TCRS - średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergiczných w alergicznym nieżycie nosa (Schuster 2024).



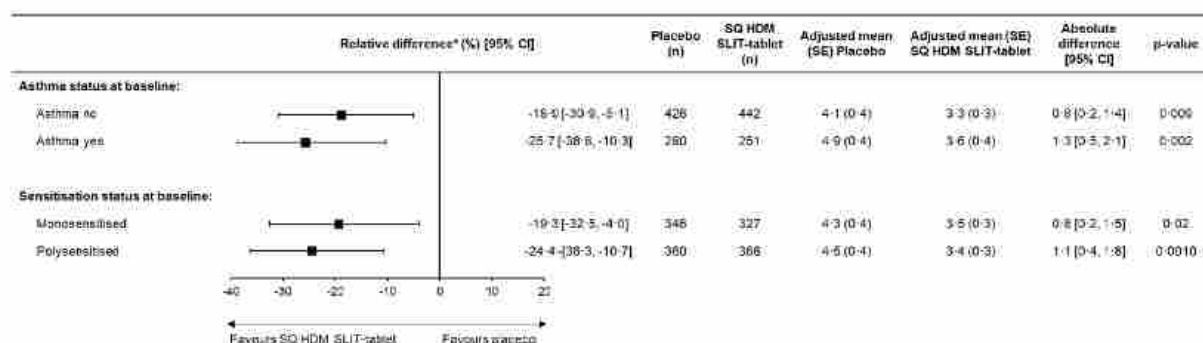
Rys. 13. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O w badaniu MATIC. Zmiana TCRS w czasie (Schuster 2024).



Tab. 27. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O w badaniu MATIC. TCRS - średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa - analiza w podgrupach (Schuster 2024).

Podgrupa	N _I vs N _K	12 SQ-HDM, średnia (SE)	PLA, średnia (SE)	MD [95%CI]	Różnica względna, %	p
Bez astmy	442 vs 426	3,3 (0,3)	4,1 (0,4)	-0,8 [-1,4; -0,2]	-18,9 [-30,9; -5,1]	0,009
Z astmą	251 vs 280	3,6 (0,4)	4,9 (0,4)	-1,3 [-2,1; -0,5]	-25,7 [-38,8; -10,3]	0,002
Tylko HDM	327 vs 346	3,5 (0,3)	4,3 (0,4)	-0,8 [-1,5; -0,2]	-19,3 [-32,5; -4,0]	0,02
HDM+inne alergię	366 vs 360	3,4 (0,3)	4,5 (0,4)	-1,1 [-1,8; -0,4]	-24,4 [-36,3; -10,7]	0,0010

Rys. 14. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O w badaniu MATIC. TCRS - średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa - analiza w podgrupach (Schuster 2024).



5.2 Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (DSS)

Wyniki DSS w AR mieszczą się w zakresie 0-12, przy czym wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów AR - patrz rozdz. 13.7.1.

W badaniu MATIC w populacji FAS-O w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa w porównaniu do grupy placebo po 8 i 16 tyg. oraz po 1 roku leczenia (MD=-0,4 pkt [95%CI: -0,6; -0,2], -22,2% [95% CI: -30,8; -12,8] p<0,0001).

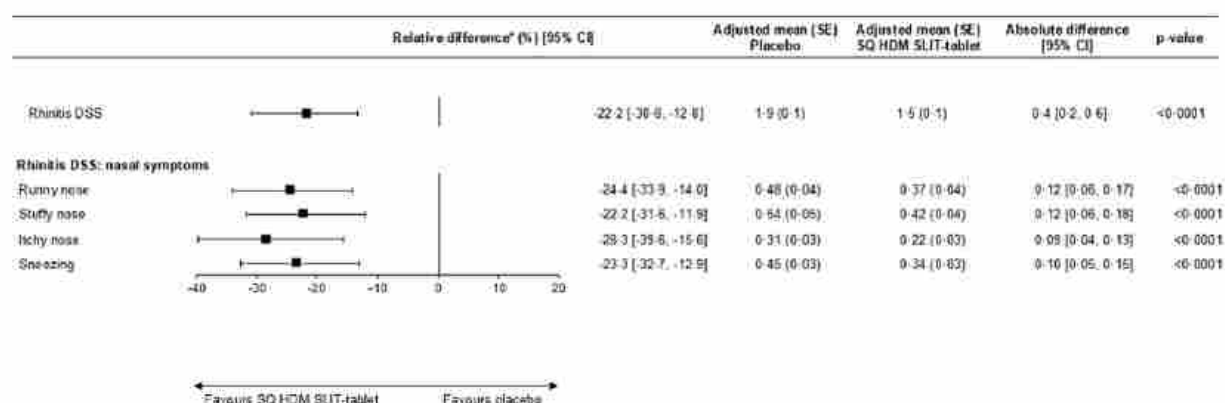
Po 1 roku leczenia istotnie statystycznie większą redukcję w grupie 12 SQ-HDM w porównaniu do PLA obserwowano w przypadku każdego ocenianego objawu, tj. kataru (-24,4%), zatkanego nosa (-22,2%), świądu nosa (-28,3%) i kichania (-23,3%) - patrz tabela i rysunek poniżej.

Tab. 28. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O w badaniu MATIC. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (DSS) (Schuster 2024).

Okres obserwacji, N _{12SQ-HDM} vs N _{PLA}	12 SQ-HDM, średnia (SE)	PLA, średnia (SE)	MD [95%CI]	Różnica względna, %	p
8-10 tyg., 695 vs 705	2,6 (0,2)	2,9 (0,2)	-0,3 [-0,6; -0,1]	-11,1 [-19,3; -2,2]	0,0162
16-18 tyg.,	2,0 (0,2)	2,3 (0,2)	-0,3 [-0,5; 0,0]	-12,4 [-21,8; -2,0]	0,0209

Okres obserwacji, N _{12SQ-HDM} vs N _{PLA}	12 SQ-HDM, średnia (SE)	PLA, średnia (SE)	MD [95%CI]	Różnica względna, %	p
690 vs 709					
44-52 tyg., 693 vs 706	1,5 (0,1)	1,9 (0,1)	-0,4 (-0,6; -0,2]	-22,2 [-30,8; -12,8]	<0,0001
- katar	0,37 (0,04)	0,48 (0,04)	-0,12 [-0,17; -0,06]	-24,4 [-33,9; -14,0]	<0,0001
- zatkany nos	0,42 (0,04)	0,54 (0,05)	-0,12 [-0,18; -0,06]	-22,2 [-31,6; -11,9]	<0,0001
- świąd nosa	0,22 (0,03)	0,31 (0,03)	-0,09 [-0,13; -0,04]	-28,3 [-39,6; -15,6]	<0,0001
- kichanie	0,34 (0,03)	0,45 (0,03)	-0,10 [-0,15; -0,05]	-23,3 [-32,7; -12,9]	<0,0001

Rys. 15. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O w badaniu MATIC. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (DSS) (Schuster 2024).



5.3 Średnie zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa (DMS)

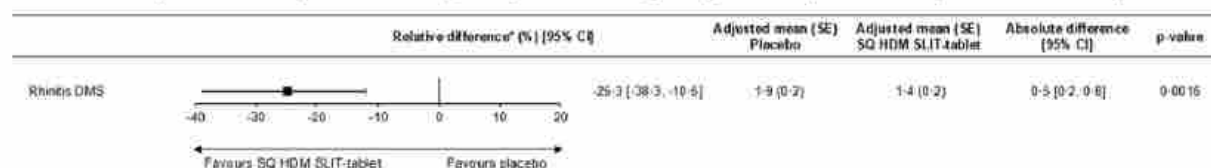
Wyniki DMS w AR mieszczą się w zakresie 0-12, przy czym wyższy wynik oznacza większe zużycie leków przeciwalergicznych w leczeniu AR - patrz rozdz. 13.7.1.

W badaniu MATIC w populacji FAS-O w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa w porównaniu do placebo po 8 i 16 tyg. oraz po 1 roku leczenia (MD=-0,5 [95%CI: -0,8; -0,2, -25,3 [95% CI: -38,3; -10,5], p=0,0016).

Tab. 29. Analiza skuteczności: 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O w badaniu MATIC. Średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa (Schuster 2024).

Okres obserwacji, N _{12SQ-HDM} vs N _{PLA}	12 SQ-HDM, średnia (SE)	PLA, średnia (SE)	MD [95%CI]	Różnica względna, %	p
8-10 tyg., 695 vs 705	2,8 (0,2)	3,3 (0,3)	-0,5 [-0,9; 0,0]	-14,7 [-26,5; -1,2]	0,0339
16-18 tyg., 690 vs 709	1,8 (0,2)	2,2 (0,2)	-0,4 [-0,7; 0,0]	-17,0 [-31,3; -0,3]	0,0463
44-52 tyg., 693 vs 706	1,4 (0,2)	1,9 (0,2)	-0,5 [-0,8; -0,2]	-25,3 [-38,3; -10,5]	0,0016

Rys. 16. Analiza skuteczności: 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O w badaniu MATIC. Średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa (Schuster 2024).



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

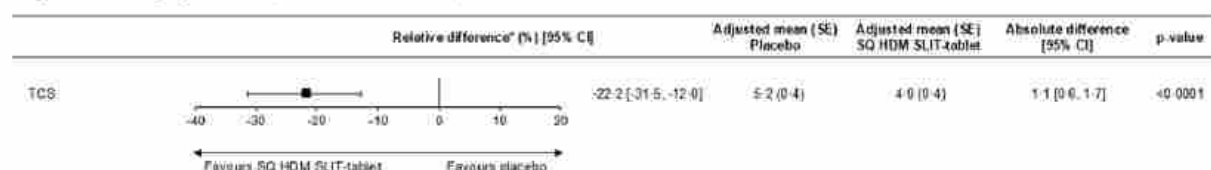
Wyniki TCS mieszczą się w zakresie 0-38, przy czym wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów ARC i większe zużycie leków przeciwalergicznych w leczeniu ARC - patrz rozdz. 13.7.1.

W badaniu MATIC w populacji FAS-O w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek w porównaniu do PLA po 8 i 16 tyg. oraz po 1 roku leczenia (MD=-1,1 [95%CI: -1,7; -0,6], $p<0,0001$).

Tab. 30. Analiza skuteczności: 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MATIC. Średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek (Schuster 2024).

Okres obserwacji, N _{12SQ-HDM} vs N _{PLA}	12 SQ-HDM, średnia (SE)	PLA, średnia (SE)	MD [95%CI]	Różnica względna, %	p
8-10 tyg., 695 vs 704	7,1 (0,4)	8,0 (0,5)	-1,0 [-1,7; -0,2]	-12,4 [-20,7; -3,2]	0,0091
16-18 tyg., 690 vs 709	5,2 (0,4)	6,1 (0,4)	-0,8 [-1,5; -0,2]	-13,7 [-23,7; -2,6]	0,0167
44-52 tyg., 693 vs 706	4,0 (0,4)	5,2 (0,4)	-1,1 [-1,7; -0,6]	-22,2 [-31,5; -12,0]	<0,0001

Rys. 17. Analiza skuteczności: 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O w badaniu MATIC. Średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek (Schuster 2024).



5.5 Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek (DSS)

Wyniki DSS w ARC mieszczą się w zakresie 0-18, przy czym wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów ARC - patrz rozdz. 13.7.1.

W badaniu MATIC w populacji FAS-O w grupie 12 SQ-HDM SLIT raportowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia (MD=-0,5 [95% CI: -0,7; -0,3], $p<0,001$).

Tab. 31. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MATIC. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek (Schuster 2024).

Okres obserwacji	12 SQ-HDM, N=693, średnia (SE)	PLA, N=706, średnia (SE)	MD [95%CI]	p
44-52 tyg.	1,7 (0,1)	2,2 (0,2)	-0,5 [-0,7; -0,3]	<0,0001

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

Wyniki DMS w ARC mieszczą się w zakresie 0-20, przy czym wyższy wynik oznacza większe zużycie leków przeciwalergicznych w leczeniu ARC - patrz rozdz. 13.7.1.

W badaniu MATIC w populacji FAS-O w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek w porównaniu do PLA po 1 roku leczenia (MD=-0,6 [95% CI: -1,0; -0,2], $p=0,0018$).

Tab. 32. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MATIC. Średnie zużycie leków w w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek (Schuster 2024).

Okres obserwacji	12 SQ-HDM, N=693, średnia (SE)	PLA, N=706, średnia (SE)	MD [95%CI]	p
44-52 tyg.	1,8 (0,2)	2,4 (0,3)	-0,6 [-1,0; -0,2]	0,0018

5.7 Jakość życia według kwestionariusza PRQLQ

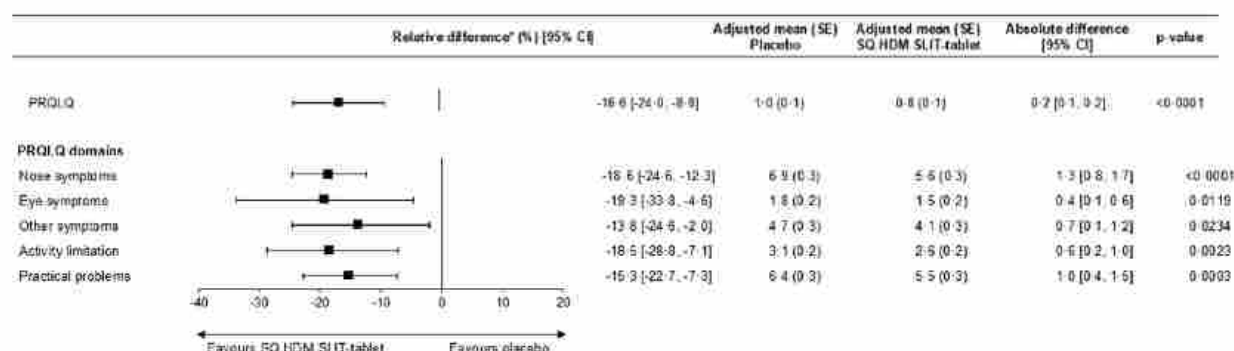
Wyniki kwestionariusza PRQLQ mieszczą się w zakresie 0-6 punktów, przy czym wyższy wynik oznacza niższą jakość życia dziecka - patrz rozdz. 13.7.3.

W badaniu MATIC w populacji FAS-O w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie lepszą jakość życia wg kwestionariusza PRQLQ w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia ogółem (MD=-0,2 [95%CI: -0,2; -0,1], $p<0,0001$) oraz w każdej analizowanej domenie: objawy ze strony nosa (-18,6%), objawy ze strony oczu (-19,3%), inne objawy (-13,8%), ograniczenie aktywności (-18,5%), problemy praktyczne (-15,3%).

Tab. 33. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O. Zmiana jakości życia według kwestionariusza PRQLQ po 44-52 tyg. obserwacji (Schuster 2024).

Domena	12 SQ-HDM, N=693, średnia (SE)	PLA, N=706, średnia (SE)	MD [95%CI]	Różnica względna, %	p
Wszystkie	0,8 (0,1)	1,0 (0,1)	-0,2 [-0,2; -0,1]	-16,6 [-24,0; -8,8]	<0,0001
- objawy ze strony nosa	5,6 (0,3)	6,9 (0,3)	-1,3 [-1,7; -0,8]	-18,6 [-24,6; -12,3]	<0,0001
- objawy ze strony oczu	1,5 (0,2)	1,8 (0,2)	-0,4 [-0,6; -0,1]	-19,3 [-33,8; -4,6]	0,0119
- inne objawy	4,1 (0,3)	4,7 (0,3)	-0,7 [-1,2; -0,1]	-13,8 [-24,6; -2,0]	0,0234
- ograniczenie aktywności	2,6 (0,2)	3,1 (0,2)	-0,6 [-1,0; -0,2]	-18,5 [-28,8; -7,1]	0,0023
- problemy praktyczne	5,5 (0,3)	6,4 (0,3)	-1,0 [-1,5; -0,4]	-15,3 [-22,7; -7,3]	0,0003

Rys. 18. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O. Zmiana jakości życia według kwestionariusza PRQLQ (Schuster 2024).



5.8 Średnie nasilenie objawów astmy

Wyniki DSS w astmie mieszczą się w zakresie 0-12, przy czym wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów astmy - patrz rozdz. 13.7.1.

W badaniu MATIC w subpopulacji chorych z astmą w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów astmy w porównaniu do grupy PLA (MD=-0,1 pkt [95% CI: -0,2; -0,0], p=0,002). Redukcja względna wyniosła -27,8% [95% CI: -46,5; -3,9].

Tab. 34. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MATIC. Średnie nasilenie objawów astmy (Schuster 2024).

Okres obserwacji	12 SQ-HDM, N=251, średnia (SE)	PLA, N=280, średnia (SE)	MD [95%CI]	Różnica względna, %	p
44-52 tyg.	0,3 (0,0)	0,4 (0,0)	-0,1 [-0,2; -0,0]	-27,8 [-46,5; -3,9]	0,0259

5.9 Odsetek dni bez użycia SABA

W badaniu MATIC w subpopulacji chorych z astmą w grupie 12 SQ-HDM SLIT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku dni bez użycia SABA (w ciągu ostatnich 8 tygodni okresu leczenia) w porównaniu do grupy PLA (OR=1,8 [95% CI: 1,0; 3,3], p=0,0527).

Tab. 35. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MATIC. Odsetek dni bez użycia SABA.

Okres obserwacji	12 SQ-HDM, N=251, % [95% CI]	PLA, N=280, % [95% CI]	OR [95%CI]	p
44-52 tyg.	99,2 [98,6; 99,6]	98,6 [97,7; 99,2]	1,8 [1,0; 3,3]	0,0527

5.10 Liczba inhalacji SABA w tygodniu

W badaniu MATIC po 44-52 tyg. nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA pod względem liczby inhalacji SABA w tygodniu (MD=-0,4 [95%CI: -1,0; 0,1], -29,6% [95% CI: -57,4; 10,8], p=ns).

Tab. 36. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MATIC. Liczba inhalacji SABA w tygodniu (Schuster 2024).

Okres obserwacji	12 SQ-HDM, N=251, średnia (SE)	PLA, N=280, średnia (SE)	MD [95%CI]	Różnica względna, %	p
44-52 tyg.	1,0 (0,2)	1,5 (0,2)	-0,4 [-1,0; 0,1]	-29,6 [-57,4; 10,8]	ns

5.11 Odsetek nocnych wybudzeń wymagających użycia SABA

W badaniu MATIC w subpopulacji chorych z astmą w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek wybudzeń wymagających użycia SABA (w ciągu ostatnich 8 tygodni okresu leczenia) w porównaniu do grupy PLA (OR=0,6 [95% CI: 0,4; 1,0], p=0,028).

Tab. 37. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MATIC. Odsetek nocnych wybudzeń wymagających użycia SABA.

Okres obserwacji	12 SQ-HDM, N=251, % [95% CI]	PLA, N=280, % [95% CI]	OR [95%CI]	p
44-52 tyg.	0,5	0,8	0,6 [0,4; 1,0]	0,028

5.12 Odsetek dni z łagodnymi objawami AR

W badaniu MATIC w populacji FAS-O w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek dni z łagodnymi objawami AR w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia (OR=1,8 [95%CI: 1,3; 2,5], p=0,0008).

Tab. 38. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MATIC. Odsetek dni z łagodnymi objawami AR

Okres obserwacji	12 SQ-HDM, N=693, % [95% CI]	PLA, N=706, % [95% CI]	OR [95%CI]	p
44-52 tyg.	31,8 [22,6; 42,8]	20,9 [14,2; 29,7]	1,8 [1,3; 2,5]	0,0008

5.13 Odsetek dni z zaostrzeniem AR

W badaniu MATIC w populacji FAS-O w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek dni z zaostrzeniem AR w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia (OR=0,6 [95%CI: 0,4; 0,7], $p<0,0001$).

Tab. 39. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MATIC. Odsetek dni z zaostrzeniem AR.

Okres obserwacji	12 SQ-HDM, N=693, % [95% CI]	PLA, N=706, % [95% CI]	OR [95%CI]	p
44-52 tyg.	2,5 [1,7; 3,6]	4,4 [3,1; 6,2]	0,6 [0,4; 0,7]	<0,0001

5.14 Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w AR (CSMS)

Wyniki CMCS w AR w badaniu MATIC mieściły się w zakresie 0-5 - patrz rozdz. 13.7.2.

W badaniu MATIC w populacji FAS-O w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznym w AR w skali CSMS według EAACI w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia (MD=-0,2 pkt [95%CI: -0,3; -0,1], $p<0,0001$).

Tab. 40. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O. Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w AR w skali CSMS według EAACI (Schuster 2024).

Okres obserwacji	12 SQ-HDM, N=693, średnia (SE)	PLA, N=706, średnia (SE)	MD [95%CI]	p
44-52 tyg.	0,8 (0,1)	1,0 (0,1)	-0,2 [-0,3; -0,1]	<0,0001

5.15 Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w ARC (CSMS)

Wyniki CMCS w AR w badaniu MATIC mieściły się w zakresie 0-5 - patrz rozdz. 13.7.2.

W badaniu MATIC w populacji FAS-O w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznym w ARC w skali CSMS według EAACI w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia (MD=-0,2 pkt [95%CI: -0,3; -0,1], $p<0,0001$).

Tab. 41. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O. Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w ARC w skali CSMS według EAACI (Schuster 2024).

Okres obserwacji	12 SQ-HDM, N=693, średnia (SE)	PLA, N=706, średnia (SE)	MD [95%CI]	p
44-52 tyg.	0,7 (0,1)	0,9 (0,1)	-0,2 [-0,3; -0,1]	<0,0001

5.16 Zmiana stężenia przeciwciał IgE

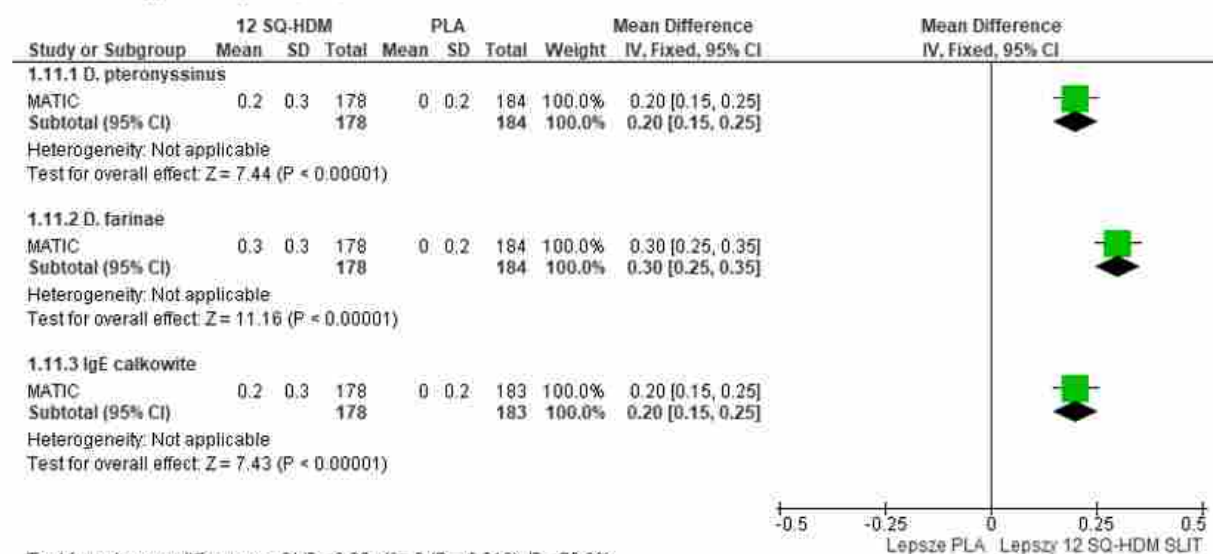
W badaniu MATIC obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost stężenia swoistych IgE (*D. pteronyssinus* i *D. farinae*) oraz całkowitego stężenia IgE w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do PLA po 52-57 tygodniach leczenia (odpowiednio MD=0,20 [95% CI: 0,15; 0,25], $p<0,00001$ i MD=0,30 [95% CI: 0,25; 0,35], $p<0,00001$ oraz MD=0,20 [95% CI: 0,15; 0,25], $p<0,00001$) - patrz tabela i rysunki poniżej.

Tab. 42. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana stężenia przeciwciał IgE od wartości wyjściowych.

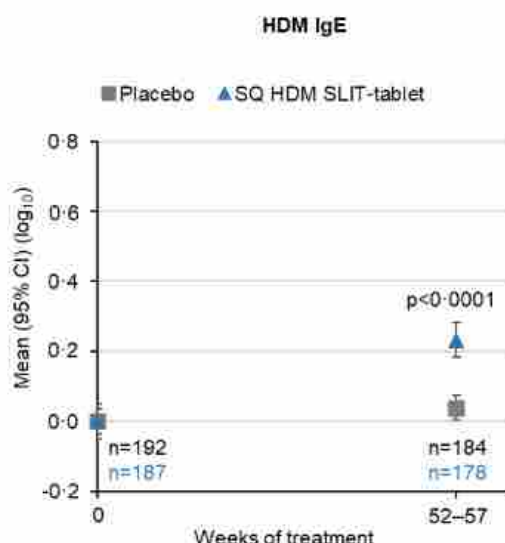
Przeciwciała IgE	12 SQ-HDM, N=178, średnia (SD)	PLA, N=184*, średnia (SD)	MD [95%CI]	p
<i>D. pteronyssinus</i>	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)	0,20 [0,15; 0,25]	<0,00001
<i>D. farinae</i>	0,3 (0,3)	0,0 (0,2)	0,30 [0,25; 0,35]	<0,00001
IgE całkowite	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)	0,20 [0,15; 0,25]	<0,00001

* N=183 w przypadku stężenia IgE całkowitego.

Rys. 19. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana stężenia przeciwciał IgE od wartości wyjściowych (MD).



Rys. 20. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana stężenia przeciwciał IgE od wartości wyjściowych.



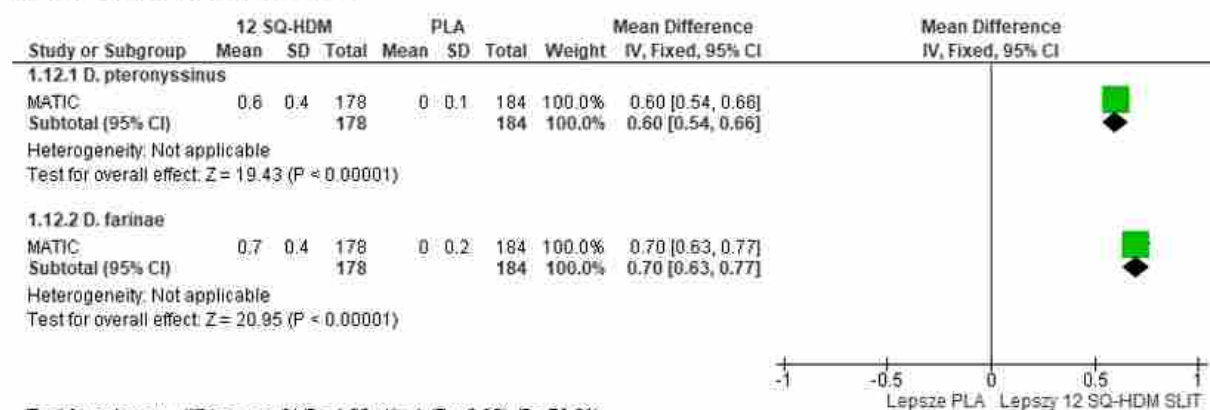
5.17 Zmiana stężenia przeciwciał IgG₄

W badaniu MATIC obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost stężenia swoistych IgG₄ (*D. pteronyssinus* i *D. farinae*) w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA po 52-57 tygodniach leczenia (odpowiednio MD=0,60 [95% CI: 0,54; 0,66], p<0,00001 i MD=0,70 [95% CI: 0,63; 0,77], p<0,00001) - patrz tabela i rysunki poniżej.

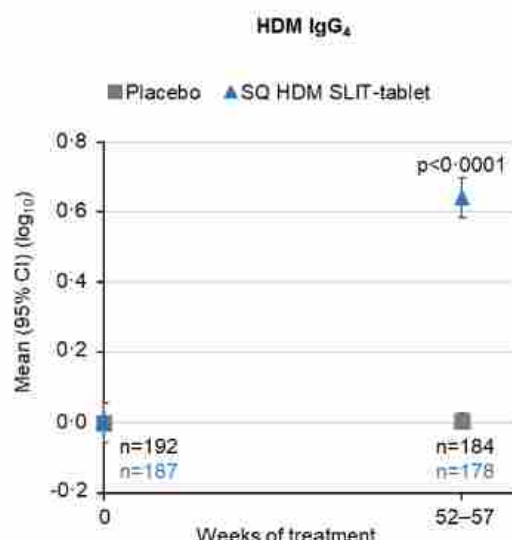
Tab. 43. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana stężenia przeciwciał IgG₄ od wartości wyjściowych.

Badanie	12 SQ-HDM, N=178, średnia (SD)	PLA, N=184, średnia (SD)	MD [95%CI]	p
<i>D. pteronyssinus</i>	0,6 (0,4)	0,0 (0,1)	0,60 [0,54; 0,66]	<0,00001
<i>D. farinae</i>	0,7 (0,4)	0,0 (0,2)	0,70 [0,63; 0,77]	<0,00001

Rys. 21. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana stężenia przeciwciał IgG₄ od wartości wyjściowych (MD).



Rys. 22. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana stężenia przeciwciał IgG₄ od wartości wyjściowych.



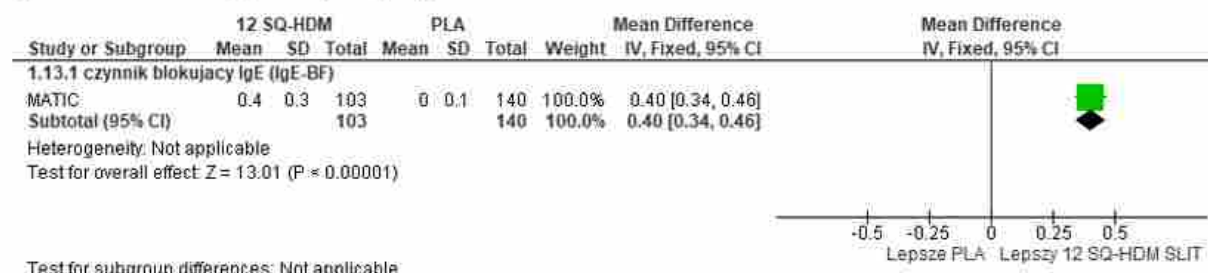
5.18 Zmiana stężenia czynników blokujących IgE (IgE-BF)

W badaniu MATIC obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost stężenia czynników blokujących IgE (IgE-BF) w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA po 52-57 tygodniach leczenia (MD=0,40 [95% CI: 0,34; 0,46], p<0,00001) - patrz tabela i rysunki poniżej.

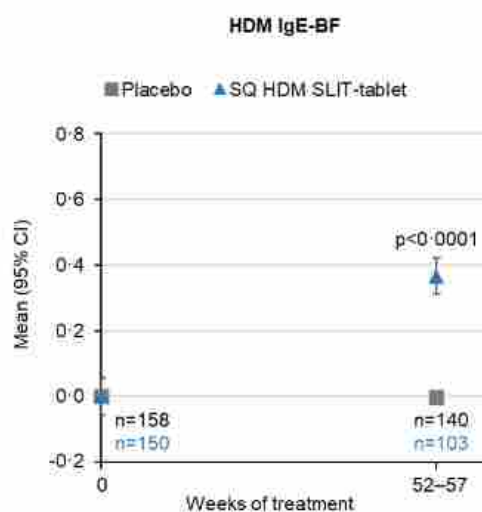
Tab. 44. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana stężenia czynników blokujących IgE od wartości wyjściowych.

Badanie	12 SQ-HDM, N=103, średnia (SD)	PLA, N=140, średnia (SD)	MD [95%CI]	p
MATIC	0,4 (0,3)	-0,0 (0,1)	0,40 [0,34; 0,46]	<0,00001

Rys. 23. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana stężenia czynników blokujących IgE od wartości wyjściowych (MD).



Rys. 24. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana stężenia czynników blokujących IgE od wartości wyjściowych.



6 Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji dzieci w wieku 5-11 lat z AR wywołanym przez roztocze kurzu domowego przeprowadzono na podstawie badania MATIC.

W badaniu MATIC analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji SAF (ang. *safety analysis set*), która odpowiadała populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*, ITT).

Okres leczenia w badaniu MATIC wynosił 52 tyg, przy czym analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia, tj. w 44-52 tyg.

Analizowano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia:
 - ogółem: ZN łącznie, ZN w zależności od stopnia nasilenia, ciężkie ZN, ZN w zależności od stopnia wyleczenia oraz ZN w zależności od wpływu na leczenie;
 - poszczególne ZN występujące u $\geq 2\%$ chorych;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem:
 - ogółem: ZN łącznie, ZN w zależności od stopnia nasilenia, ciężkie ZN, ZN w zależności od stopnia wyleczenia oraz ZN w zależności od wpływu na leczenie;
 - poszczególne ZN występujące u $\geq 2\%$ chorych;
- zdarzenia niepożądane oszczególnym znaczeniu dla oceny bezpieczeństwa leku (ang. *event of special interest*, ESI):
 - m.in. reakcje anafilaktyczne, ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, zdarzenia leczone adrenaliną/epinefryną, ciężki miejscowy obrzęk, obrzęk jamy ustnej i/lub gardła, eozynofilowe zapalenie przetyku.

6.1 Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia (TEAEs)

6.1.1 Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia ogółem

W badaniu MATIC po 44-52 tyg. leczenia w grupie 12 SQ-HDM SLIT spośród ZN występujących w czasie leczenia raportowano istotnie statystycznie więcej ZN łącznie, przy czym były to ZN o łagodnym nasileniu, wyleczone lub o nieznanym statusie wyleczenia oraz bez wpływu na leczenie. Ponadto w grupie 12 SQ-HDM SLIT istotnie statystycznie częściej raportowano ciężkie ZN i ZN powodujące przerwanie leczenia oraz wykazano trend w kierunku większej częstości występowania ZN o dużym nasileniu, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. Nie raportowano natomiast istotnych

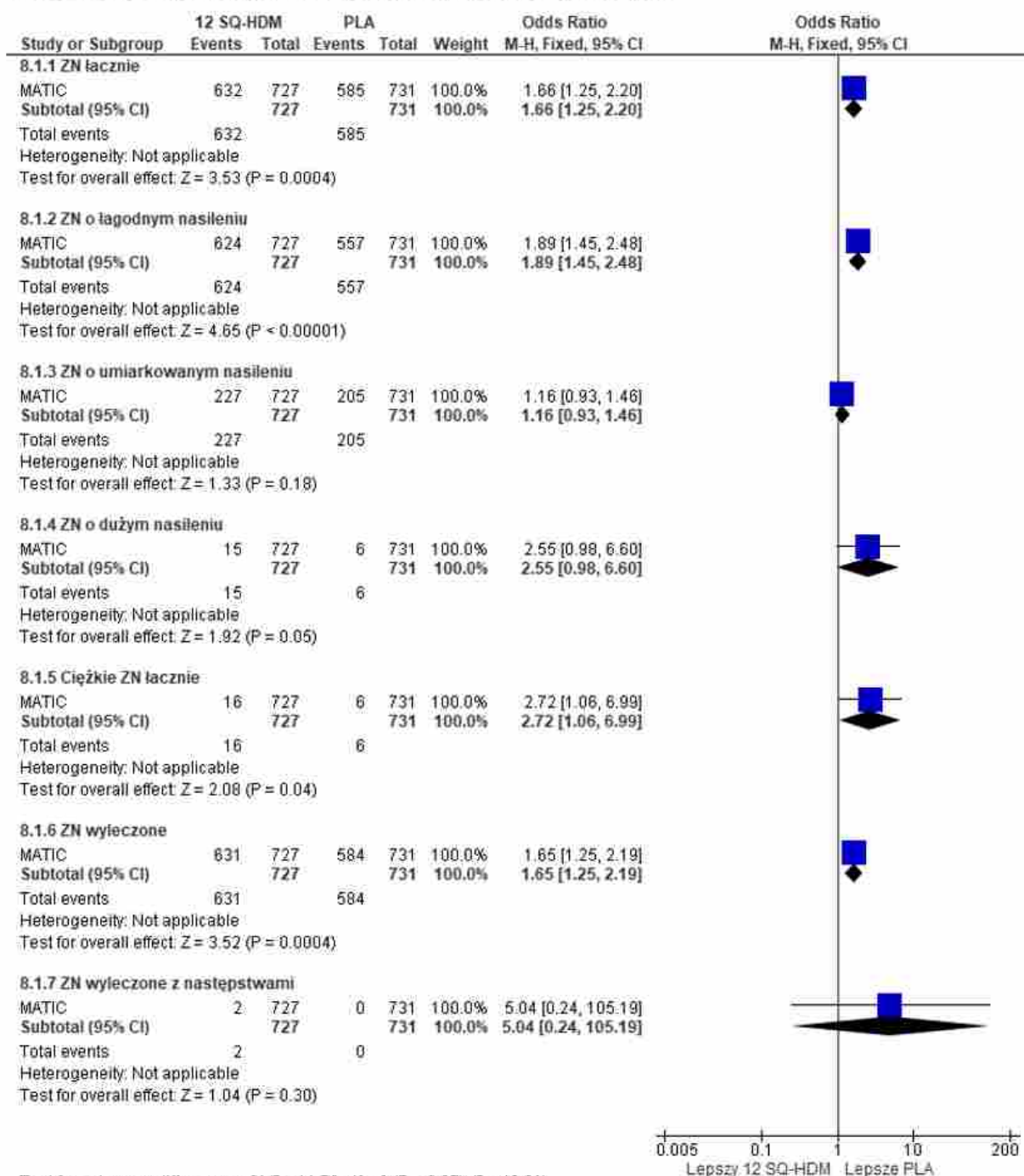
statystycznie różnic w częstości występowania ZN o umiarkowanym nasileniu, ZN wyleczonych z następstwami, ZN niewyleczonych, ZN powodujących tymczasowe zmiany w podawaniu leku i ZN o nieznanym wpływie na leczenie. Szczegółowe wyniki porównań 12 SQ-HDM SLIT vs PLA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia ogółem.

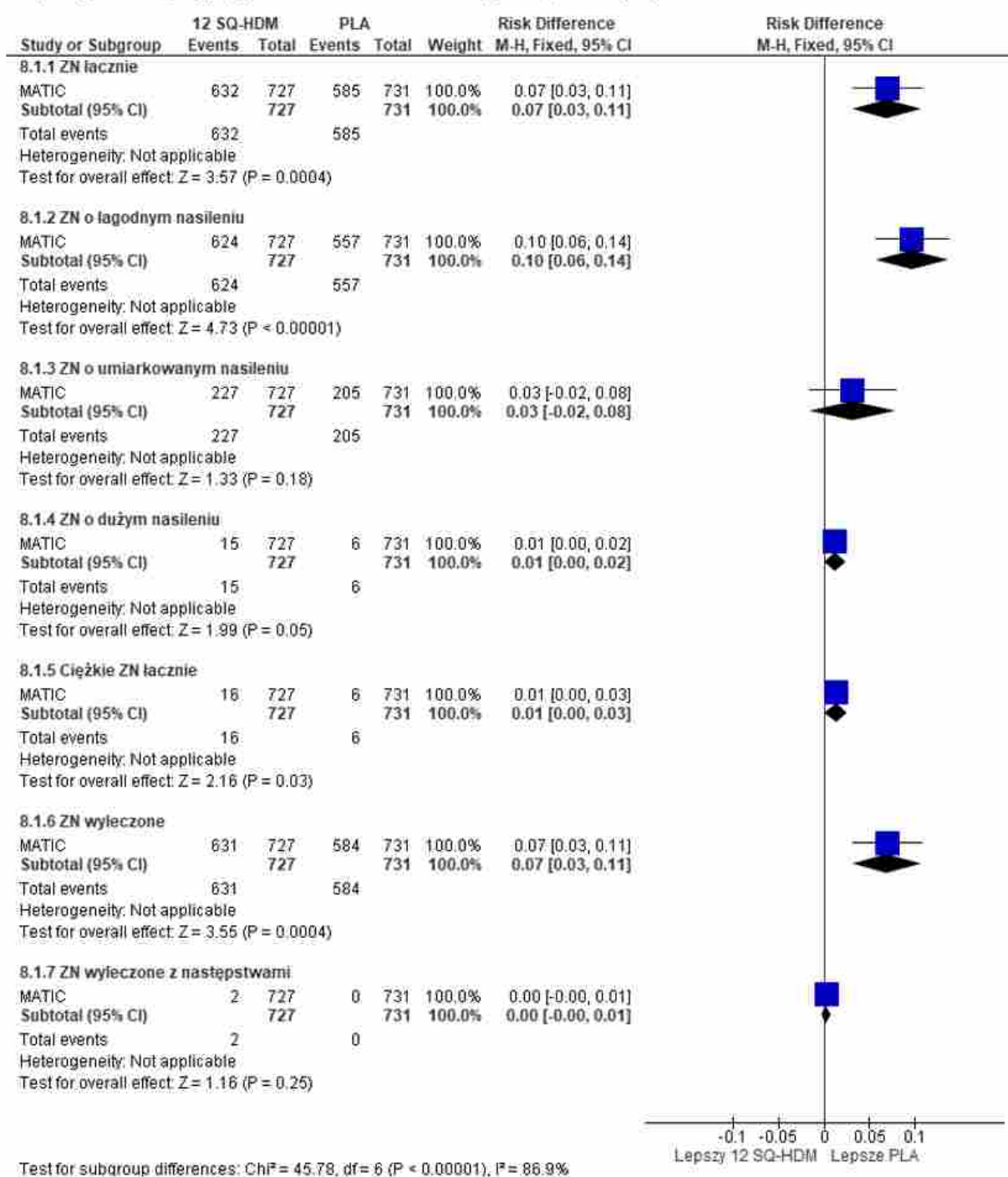
Punkt końcowy	12 SQ-HDM, N=727, n (%)	PLA, N=731, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
ZN łącznie	632 (86,9)	585 (80,0)	1,66 [1,25; 2,20]	0,0004	0,07 [0,03; 0,11]	0,0004	14 [9; 32]
- o łagodnym nasileniu	624 (85,8)	557 (76,2)	1,89 [1,45; 2,48]	<0,00001	0,10 [0,06; 0,14]	<0,00001	10 [7; 17]
- o umiarkowanym nasileniu	227 (31,2)	205 (28,0)	1,16 [0,93; 1,46]	ns	0,03 [-0,02; 0,08]	ns	na
- o dużym nasileniu	15 (2,1)	6 (0,8)	2,55 [0,98; 6,60]	ns	0,01 [0,0002; 0,02]	0,05	80 [40; 5117]
Ciężkie ZN	16 (2,2)	6 (0,8)	2,72 [1,06; 6,99]	0,04	0,01 [0,001; 0,03]	0,03	72 [38; 775]
ZN - skutek							
- wyleczone	631 (86,8)	584 (79,9)	1,65 [1,25; 2,19]	0,0004	0,07 [0,03; 0,11]	0,0004	14 [9; 32]
- wyleczone z następstwami	2 (0,3)	0 (0,0)	5,04 [0,24; 105,19]	ns	0,00 [-0,002; 0,01]	ns	na
- niewyleczone	20 (2,8)	13 (1,8)	1,56 [0,77; 3,17]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
- nieznany	10 (1,4)	2 (0,3)	5,08 [1,11; 23,28]	0,04	0,01 [0,002; 0,02]	0,02	90 [49; 573]
ZN - wpływ na leczenie							
- bez wpływu na leczenie	599 (82,4)	527 (72,1)	1,81 [1,41; 2,33]	<0,00001	0,10 [0,06; 0,15]	<0,00001	9 [6; 16]
- powodujące tymczasowe zmiany w podawaniu leku	234 (32,2)	237 (32,4)	0,99 [0,79; 1,23]	ns	-0,002 [-0,05; 0,05]	ns	na
- powodujące przerwanie leczenia	17 (2,3)	7 (0,1)	2,48 [1,02; 6,01]	0,04	0,01 [0,001; 0,03]	0,04	72 [37; 1333]
- brak danych	4 (0,6)	0 (0,0)	9,10 [0,49; 169,32]	ns	0,01 [-0,0005; 0,01]	ns	na

ZN - zdarzenia niepożądane.

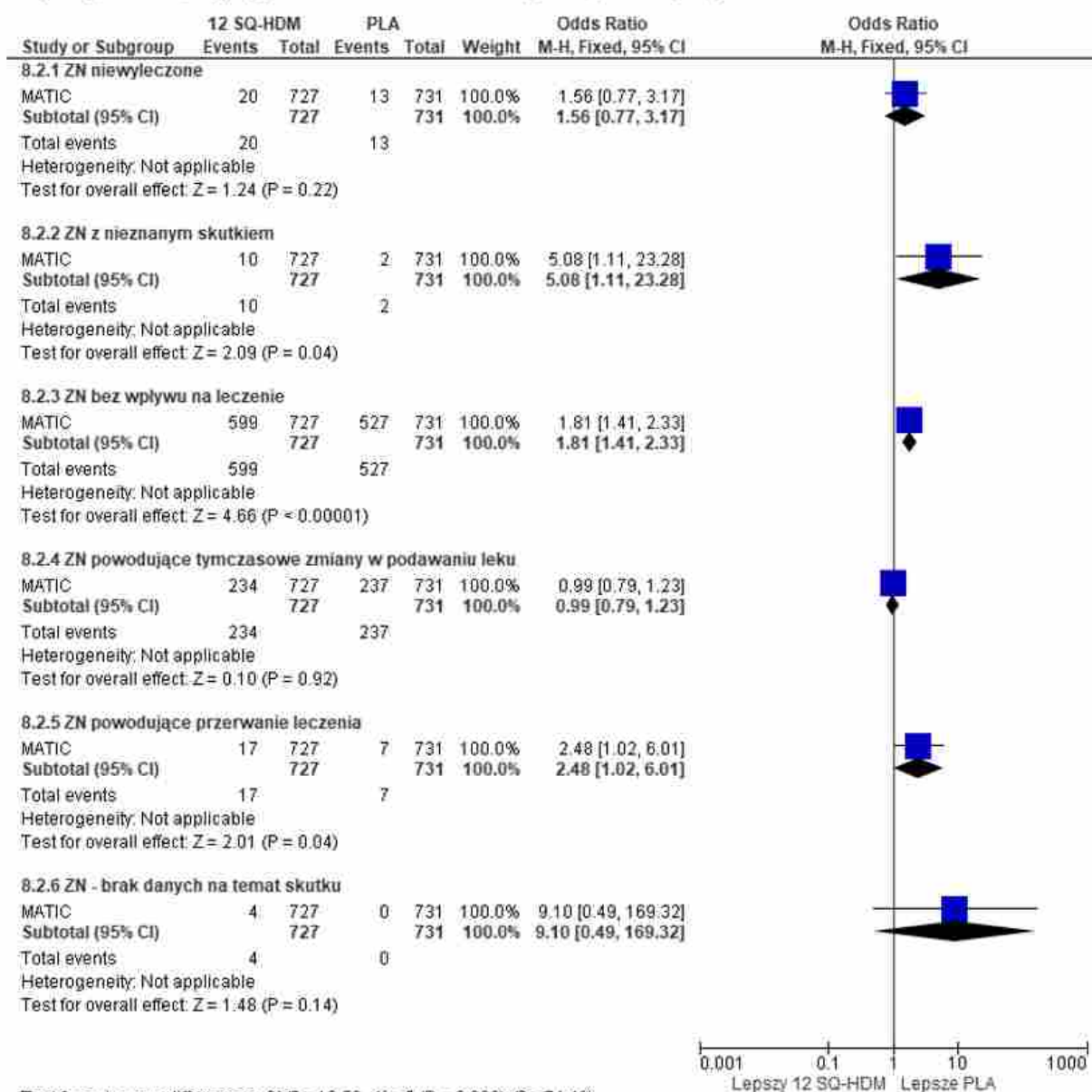
Rys. 25. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia ogółem, cz. 1 (OR).



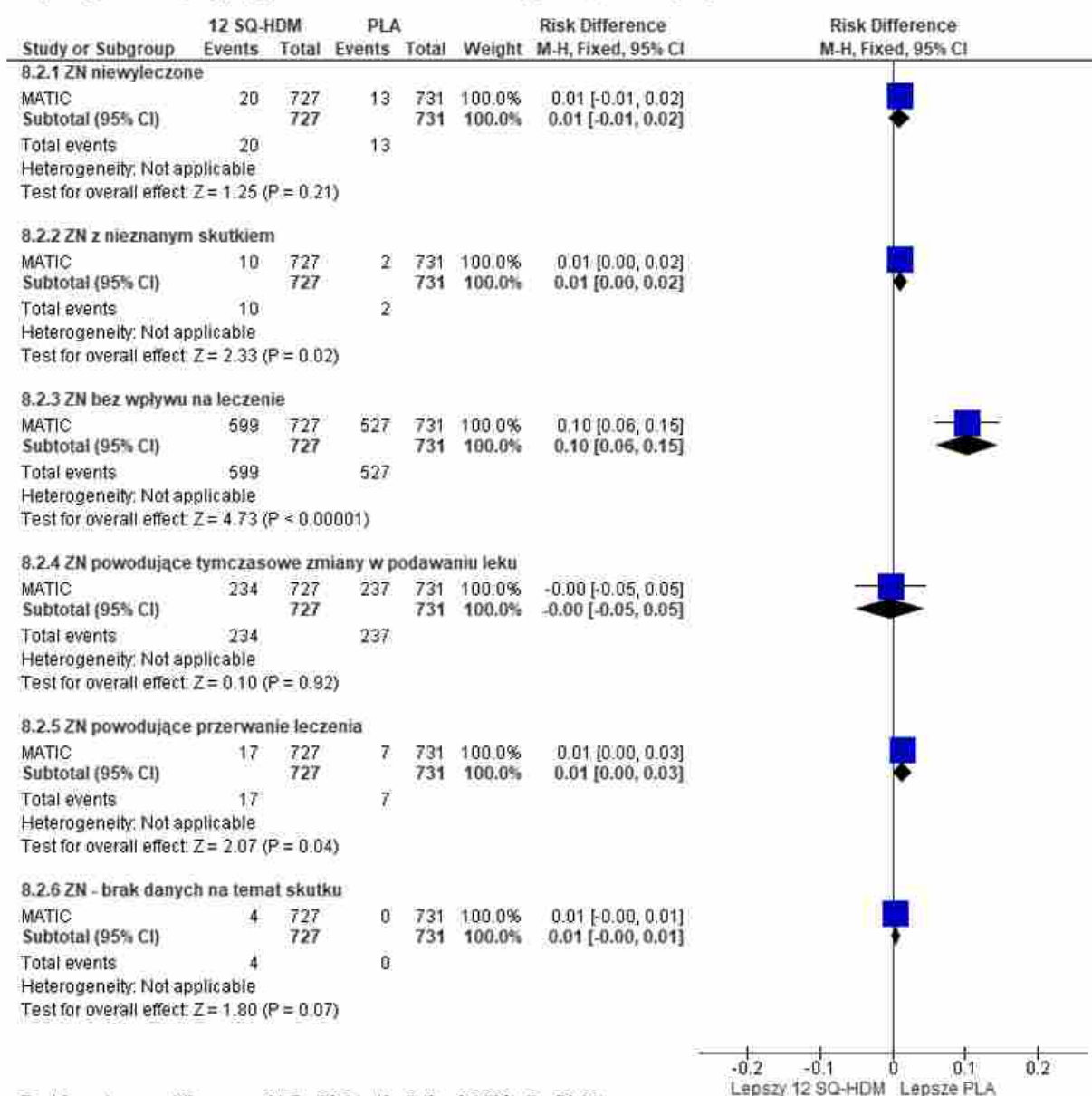
Rys. 26. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia ogółem, cz. 1 (RD).



Rys. 27. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia ogółem, cz. 2 (OR).



Rys. 28. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia ogółem, cz. 2 (RD).



6.1.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia u $\geq 2\%$ chorych

W badaniu MATIC po 44-52 tyg. leczenia w grupie 12 SQ-HDM SLIT spośród ZN występujących w czasie leczenia raportowano istotnie statystycznie więcej świąd jamy ustnej, podrażnienia gardła, bólu w nadbrzuszu, świądu ucha, obrzęku warg, pieczenia jamy ustnej, nudności, obrzęk jamy ustnej, obrzęku języka, owrzodzenia jamy ustnej, obrzęku gardła, owrzodzenia języka.

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA obserwowano w przypadku zapalenia nosogardła, zaburzeń smaku, biegunki, wymiotów, utraty zębów, COVID-19, zapalenia gardła, zapalenia oskrzeli, infekcja dróg oddechowych, grypy i zapalenia migdałków.

Ponadto w grupie 12 SQ-HDM SLIT wykazano trend w kierunku mniejszej częstości występowania infekcji górnych dróg oddechowych, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Szczegółowe wyniki porównań 12 SQ-HDM SLIT vs PLA przedstawiono w tabeli i na rysunkach poniżej.

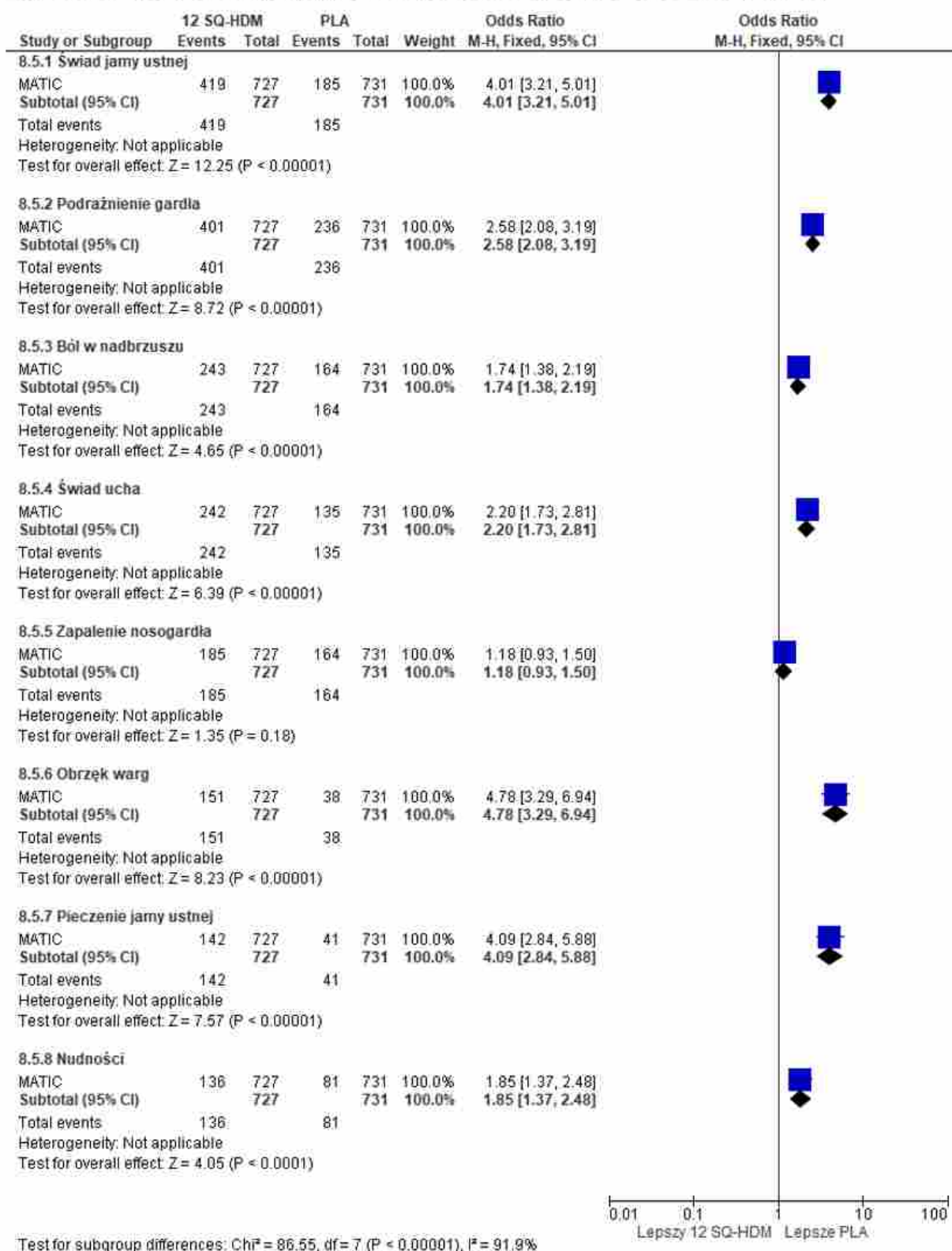
Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia z częstością $\geq 2\%$.

Punkt końcowy	12 SQ-HDM, N=727, n (%)	PLA, N=731, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
Świąd jamy ustnej	419 (57,6)	185 (25,3)	4,01 [3,21; 5,01]	<0,00001	0,32 [0,28; 0,37]	<0,00001	3 [2; 3]
Podrażnienie gardła	401 (55,2)	236 (32,3)	2,58 [2,08; 3,19]	<0,00001	0,23 [0,18; 0,28]	<0,00001	4 [3; 5]
Ból w nadbrzuszu	243 (33,4)	164 (22,4)	1,74 [1,38; 2,19]	<0,00001	0,11 [0,06; 0,16]	<0,00001	9 [6; 15]
Świąd ucha	242 (33,3)	135 (18,5)	2,20 [1,73; 2,81]	<0,00001	0,15 [0,10; 0,19]	<0,00001	6 [5; 9]
Zapalenie nosogardła	185 (25,4)	164 (22,4)	1,18 [0,93; 1,50]	ns	0,03 [-0,01; 0,07]	ns	na
Obrzęk warg	151 (20,8)	38 (5,2)	4,78 [3,29; 6,94]	<0,00001	0,16 [0,12; 0,19]	<0,00001	6 [5; 8]
Pieczenie jamy ustnej	142 (19,5)	41 (5,6)	4,09 [2,84; 5,88]	<0,00001	0,14 [0,11; 0,17]	<0,00001	7 [5; 9]
Nudności	136 (18,7)	81 (11,1)	1,85 [1,37; 2,48]	<0,0001	0,08 [0,04; 0,11]	<0,0001	13 [8; 25]
Zaburzenia smaku	123 (16,9)	116 (15,9)	1,08 [0,82; 1,42]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
Obrzęk jamy ustnej	99 (13,6)	27 (3,7)	4,11 [2,65; 6,38]	<0,00001	0,10 [0,07; 0,13]	<0,00001	10 [7; 14]
Obrzęk języka	99 (13,6)	20 (2,7)	5,60 [3,43; 9,17]	<0,00001	0,11 [0,08; 0,14]	<0,00001	9 [7; 12]
Biegunka	95 (13,1)	74 (10,1)	1,33 [0,97; 1,84]	ns	0,03 [-0,003; 0,06]	ns	na
Owrzodzenie jamy ustnej	93 (12,8)	53 (7,3)	1,88 [1,32; 2,67]	0,0005	0,06 [0,02; 0,09]	0,0004	18 [11; 40]
Obrzęk gardła	68 (9,4)	22 (3,0)	3,33 [2,03; 5,44]	<0,00001	0,06 [0,04; 0,09]	<0,00001	15 [11; 25]
Owrzodzenie języka	50 (6,9)	27 (3,7)	1,93 [1,19; 3,11]	0,007	0,03 [0,01; 0,05]	0,006	31 [18; 112]
Wymioty	49 (6,7)	33 (4,5)	1,53 [0,97; 2,41]	ns	0,02 [-0,001; 0,05]	ns	na
Utrata zębów	40 (5,5)	35 (4,8)	1,16 [0,73; 1,84]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
COVID-19	39 (5,4)	38 (5,2)	1,03 [0,65; 1,64]	ns	0,002 [-0,02; 0,02]	ns	na
Zapalenie gardła	38 (5,2)	37 (5,1)	1,03 [0,65; 1,65]	ns	0,002 [-0,02; 0,02]	ns	na
Zapalenie oskrzeli	36 (5,0)	45 (6,2)	0,79 [0,51; 1,25]	ns	-0,01 [-0,04; 0,01]	ns	na
Infekcja dróg oddechowych	26 (3,6)	24 (3,3)	1,09 [0,62; 1,92]	ns	0,003 [-0,02; 0,02]	ns	na
Grypa	24 (3,3)	24 (3,3)	1,01 [0,57; 1,79]	ns	0,0002 [-0,02; 0,02]	ns	na
Infekcja górnych dróg oddechowych	22 (3,0)	37 (5,1)	0,59 [0,34; 1,003]	ns	-0,02 [-0,04; -0,0002]	0,05	na

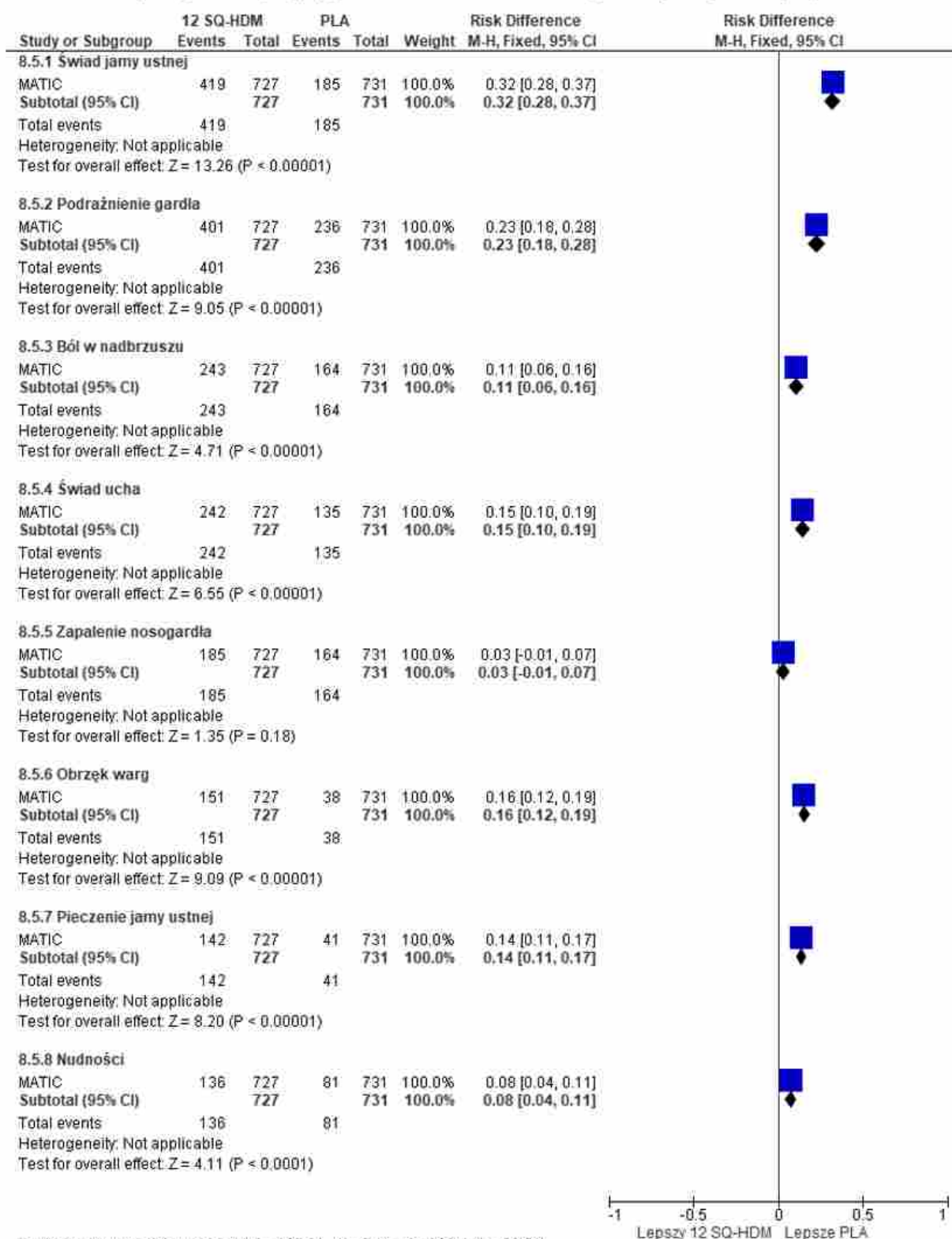
Acarizax® w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat

Punkt końcowy	12 SQ-HDM, N=727, n (%)	PLA, N=731, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
Zapalenie migdałków	16 (2,2)	17 (2,3)	0,95 [0,47; 1,89]	ns	-0,001 [-0,02; 0,01]	ns	na

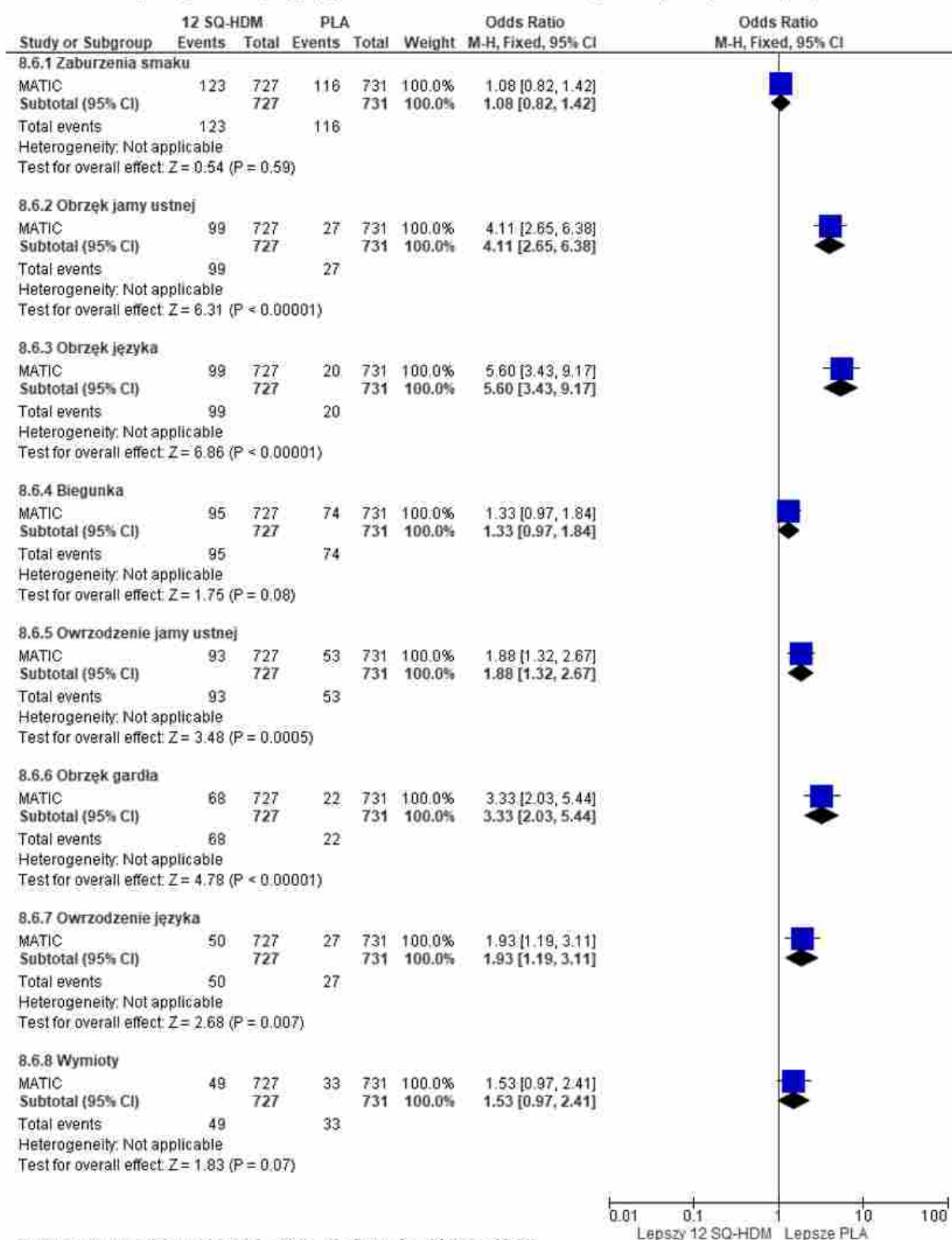
Rys. 29. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia z częstością $\geq 2\%$, cz. 1 (OR).



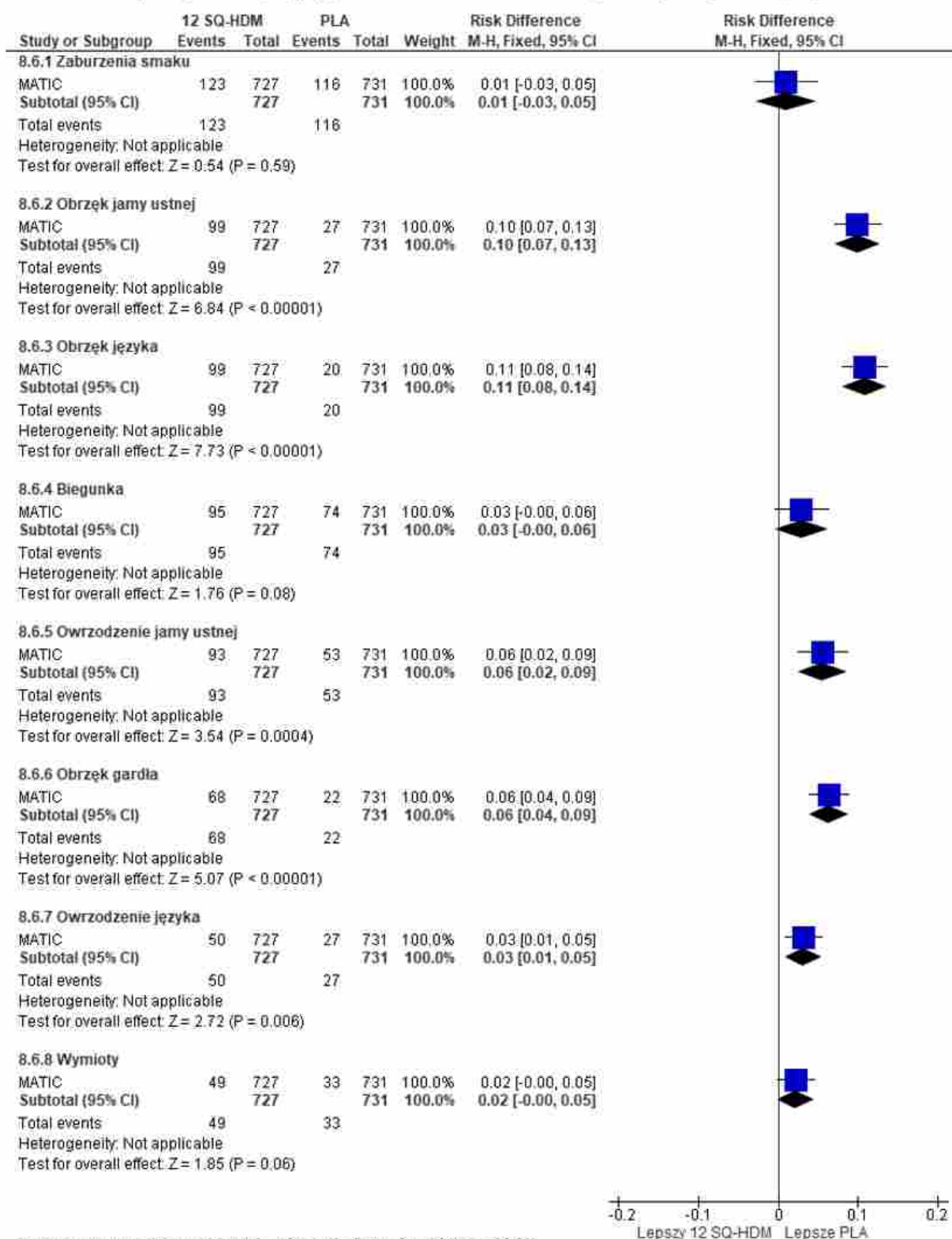
Rys. 30. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia z częstością $\geq 2\%$, cz. 1 (RD).



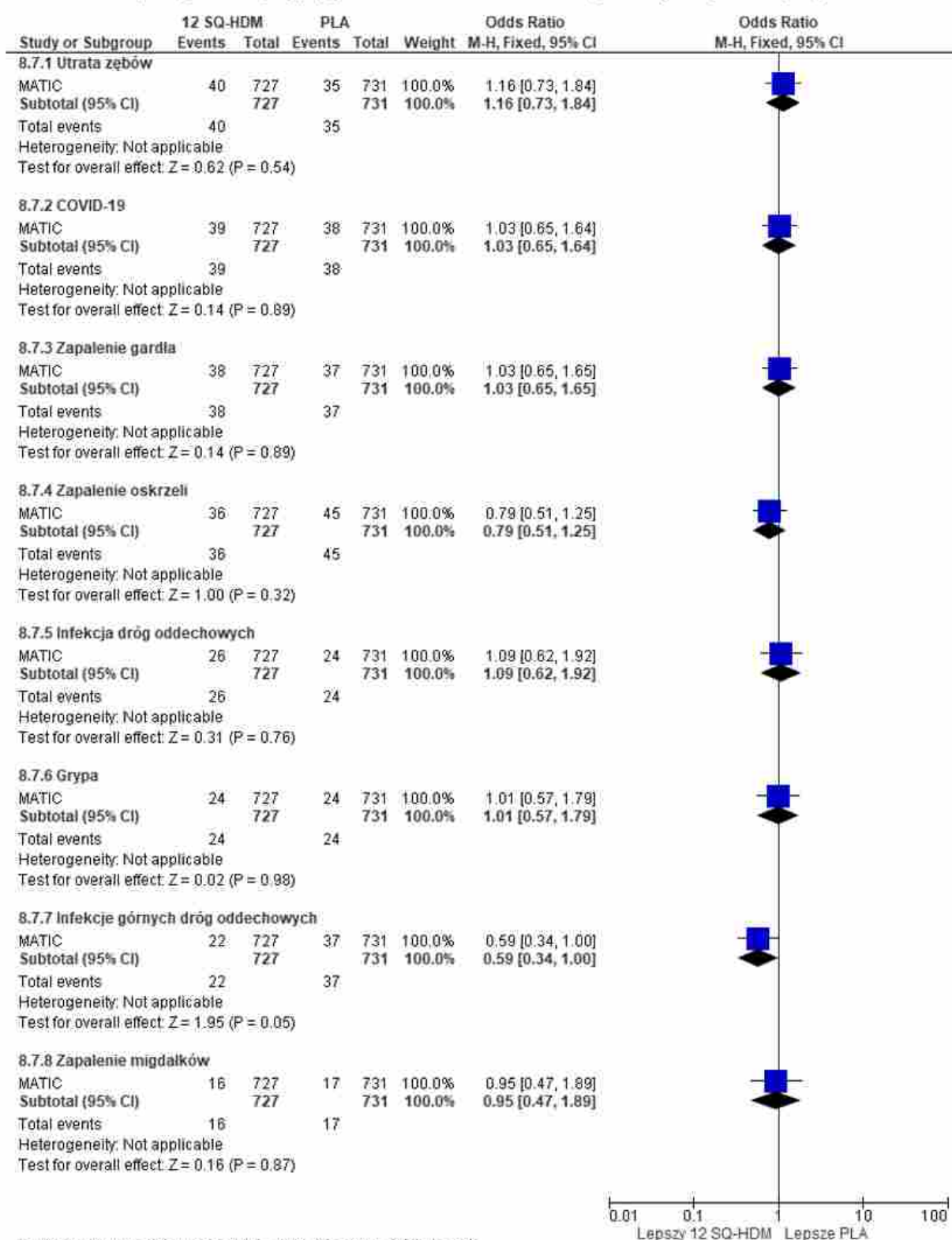
Rys. 31. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia z częstością $\geq 2\%$, cz. 2 (OR).



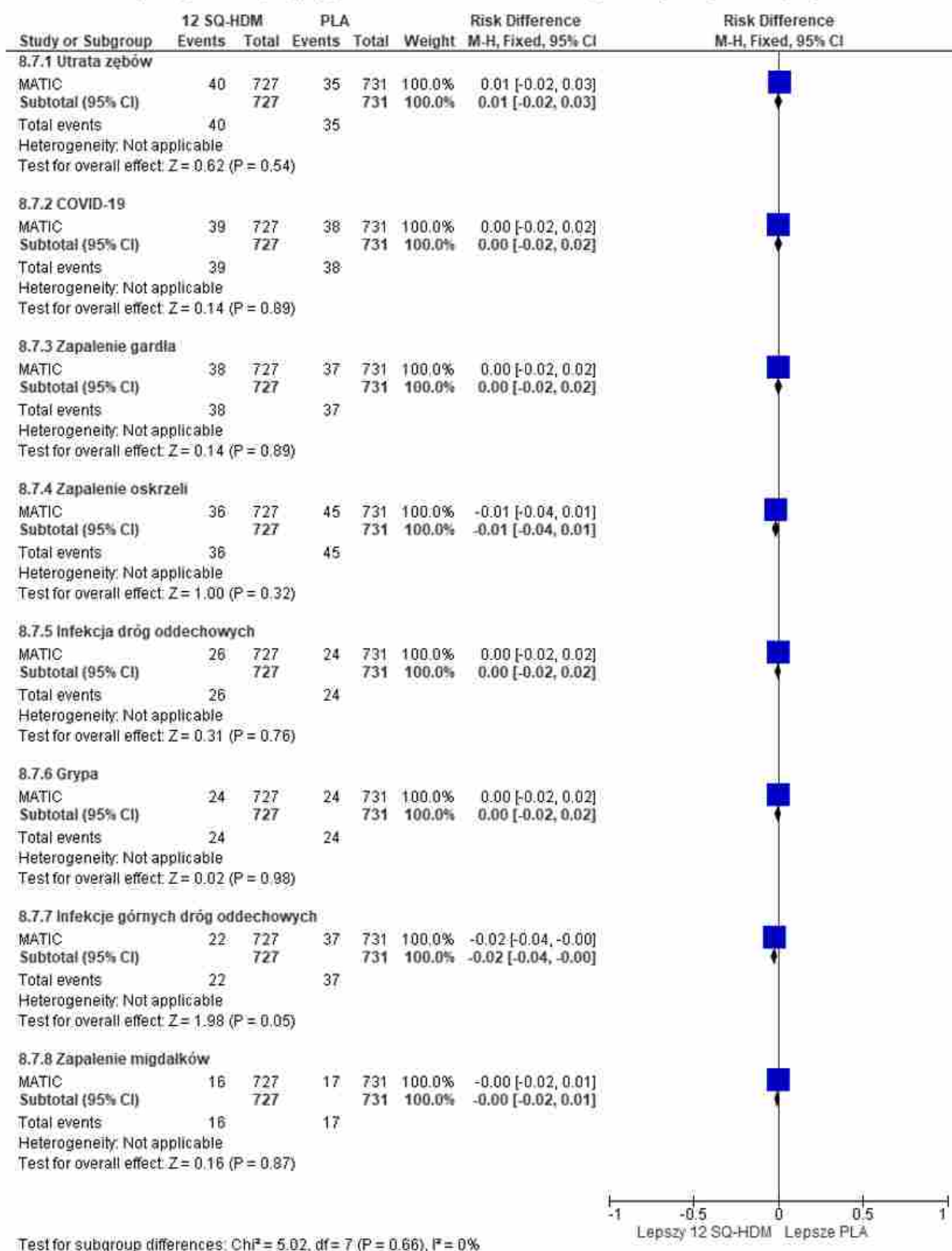
Rys. 32. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia z częstością $\geq 2\%$, cz. 2 (RD).



Rys. 33. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia z częstością $\geq 2\%$, cz. 3 (OR).



Rys. 34. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia z częstością $\geq 2\%$, cz. 3 (RD).



6.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)

6.2.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem

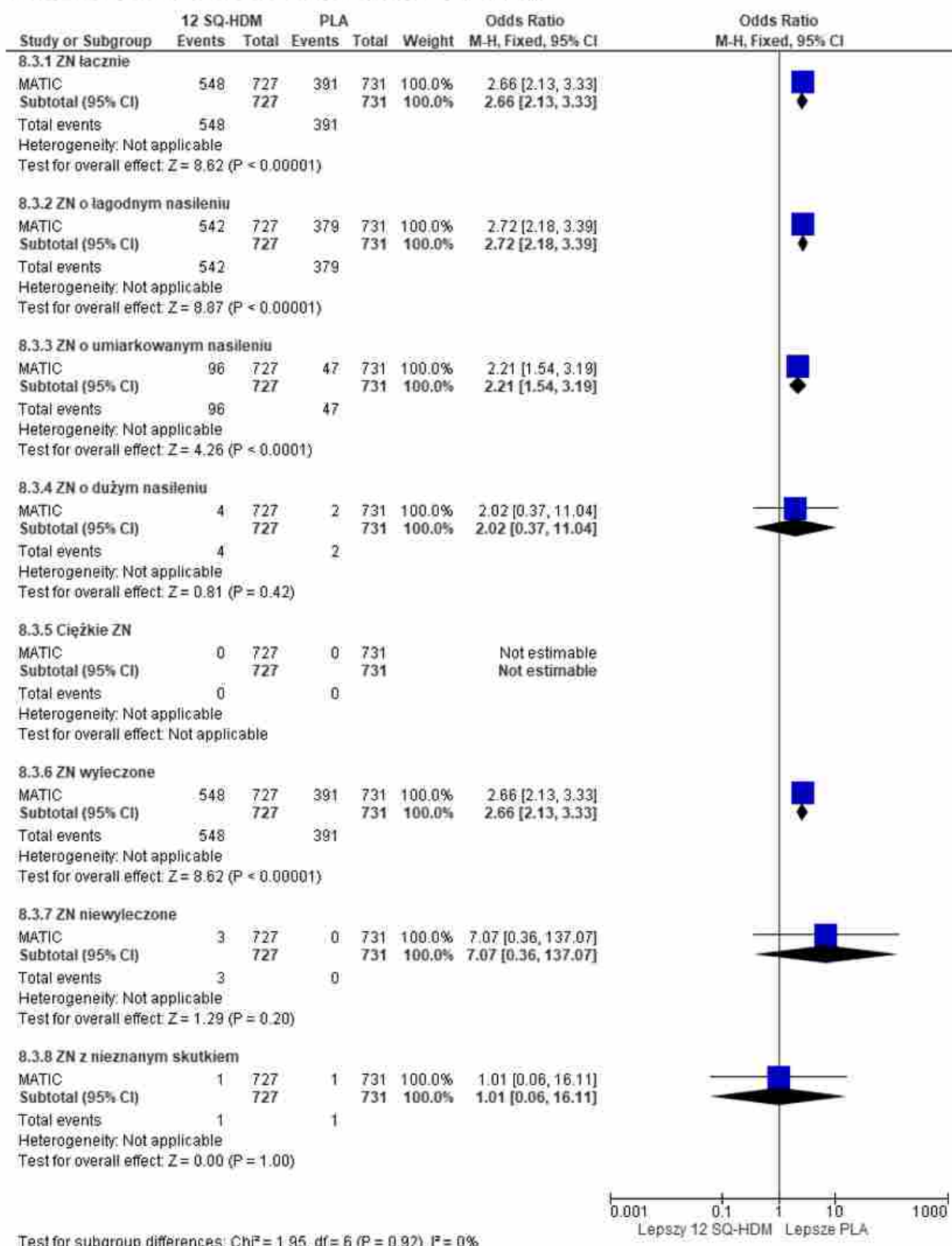
W badaniu MATIC po 44-52 tyg. leczenia w grupie 12 SQ-HDM SLIT spośród ZN związanych z leczeniem raportowano istotnie statystycznie więcej ZN łącznie, przy czym były to ZN o łagodnym i umiarkowanym nasileniu, wyleczone i bez wpływu na leczenie. Nie raportowano natomiast istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ZN o dużym nasileniu, ciężkich ZN, ZN niewyleczonych, ZN o nieznanym statusie wyleczenia, ZN powodujących tymczasowe zmiany w podawaniu leku i ZN prowadzących do przerwania leczenia. Szczegółowe wyniki porównań 12 SQ-HDM SLIT vs PLA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem.

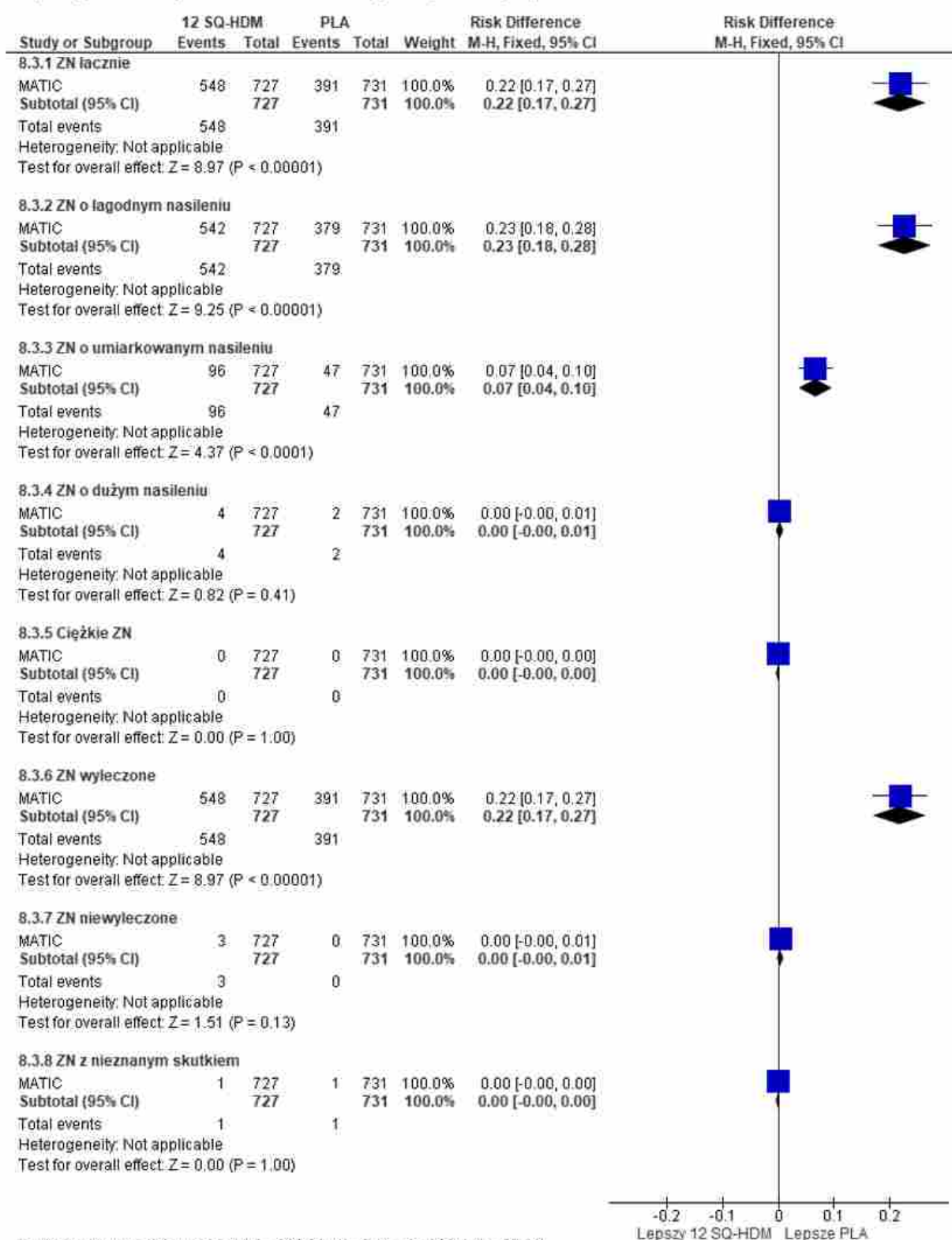
Punkt końcowy	12 SQ-HDM, N=727, n (%)	PLA, N=731, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
ZN łącznie	548 (75,4)	391 (53,5)	2,66 [2,13; 3,33]	<0,00001	0,22 [0,17; 0,27]	<0,00001	4 [3; 5]
- o łagodnym nasileniu	542 (74,6)	379 (51,8)	2,72 [2,18; 3,39]	<0,00001	0,23 [0,18; 0,28]	<0,00001	4 [3; 5]
- o umiarkowanym nasileniu	96 (13,2)	47 (6,4)	2,21 [1,54; 3,19]	<0,0001	0,07 [0,04; 0,10]	<0,0001	14 [10; 26]
- o dużym nasileniu	4 (0,6)	2 (0,3)	2,02 [0,37; 11,04]	ns	0,00 [-0,004; 0,01]	ns	na
Ciężkie ZN	0 (0,0)	0 (0,0)	NE	NE	0,00 [-0,003; 0,003]	ns	na
ZN - skutek							
- wyleczone	548 (75,4)	391 (53,5)	2,66 [2,13; 3,33]	<0,00001	0,22 [0,17; 0,27]	<0,00001	4 [3; 5]
- niewyleczone	3 (0,4)	0 (0,0)	7,07 [0,36; 137,07]	ns	0,004 [-0,001; 0,01]	ns	na
- nieznany	1 (0,1)	1 (0,1)	1,01 [0,06; 16,11]	ns	0,00001 [-0,004; 0,004]	ns	na
ZN - wpływ na leczenie							
- bez wpływu na leczenie	545 (75,0)	381 (52,1)	2,75 [2,20; 3,43]	<0,00001	0,23 [0,18; 0,28]	<0,00001	4 [3; 5]
- powodujące tymczasowe zmiany w podawaniu leku	36 (5,0)	23 (3,1)	1,60 [0,94; 2,73]	ns	0,02 [-0,002; 0,04]	ns	na
- powodujące przerwanie leczenia	13 (1,8)	7 (1,0)	1,88 [0,75; 4,75]	ns	0,01 [-0,004; 0,02]	ns	na

ZN - zdarzenia niepożądane.

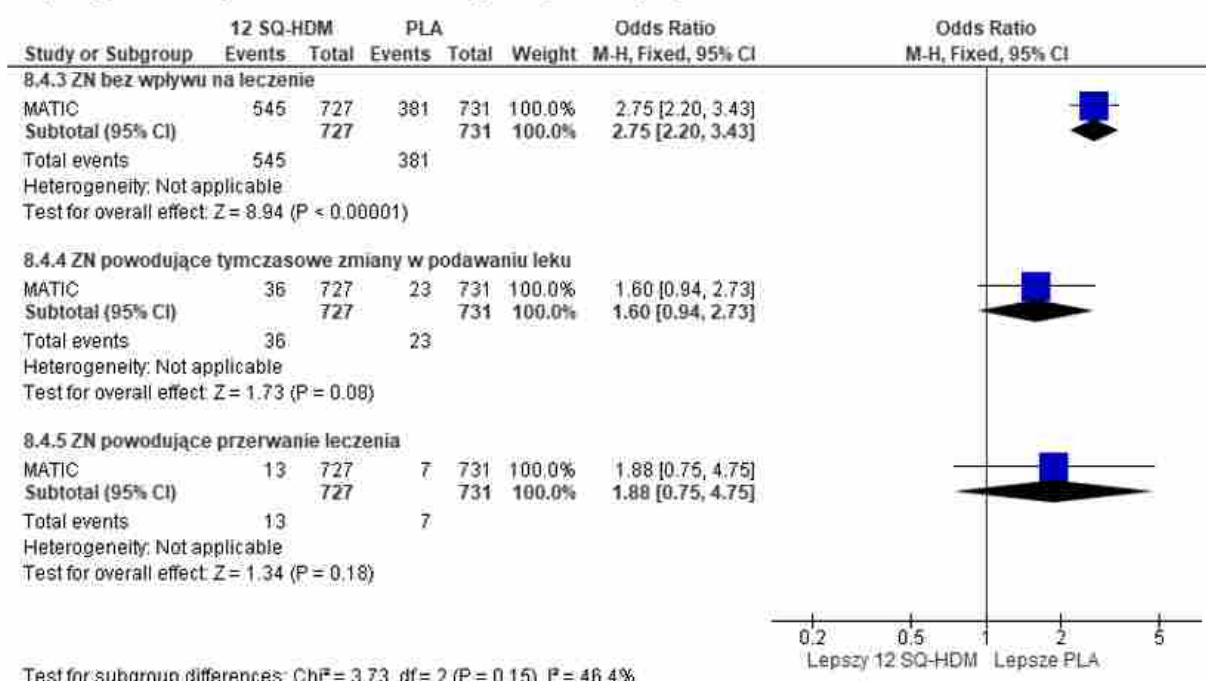
Rys. 35. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem, cz. 1 (OR).



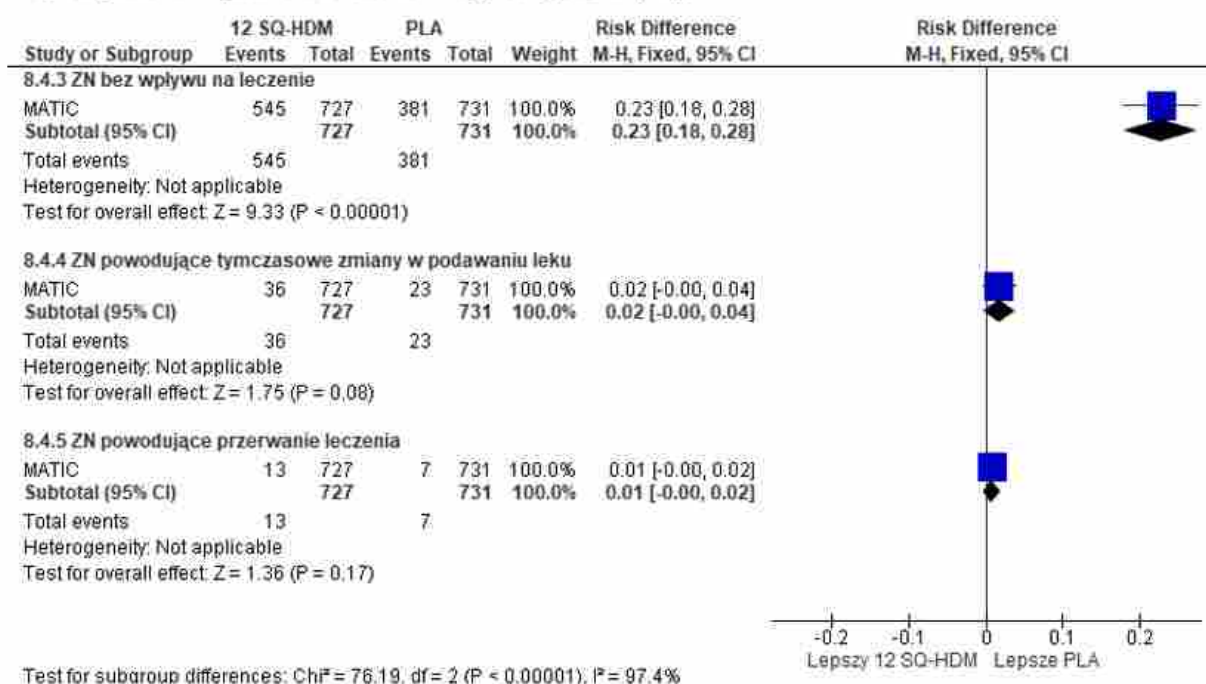
Rys. 36. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem, cz. 1 (RD).



Rys. 37. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem, cz. 2 (OR).



Rys. 38. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem, cz. 2 (RD).



6.2.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u ≥2% chorych

W badaniu MATIC po 44-52 tyg. leczenia w grupie 12 SQ-HDM SLIT spośród ZN występujących w czasie leczenia raportowano istotnie statystycznie więcej świąd jamy

ustnej, podrażnienia gardła, świądu ucha, bólu w nadbrzuszu, obrzęku warg, pieczenia jamy ustnej, nudności, obrzęku języka, obrzęk jamy ustnej, owrzodzenia jamy ustnej, obrzęku gardła, owrzodzenia języka i wymiotów.

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA obserwowano w przypadku zaburzeń smaku i biegunki.

Najczęściej raportowano miejscowe reakcje w miejscu podania, w tym świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła i świąd ucha, które występowały na początku leczenia i ustępowały w ciągu kilku dni (mediana czasu trwania: 1-2 dni).

Szczegółowe wyniki porównań 12 SQ-HDM SLIT vs PLA przedstawiono w tabeli i na rysunkach poniżej.

Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością $\geq 2\%$.

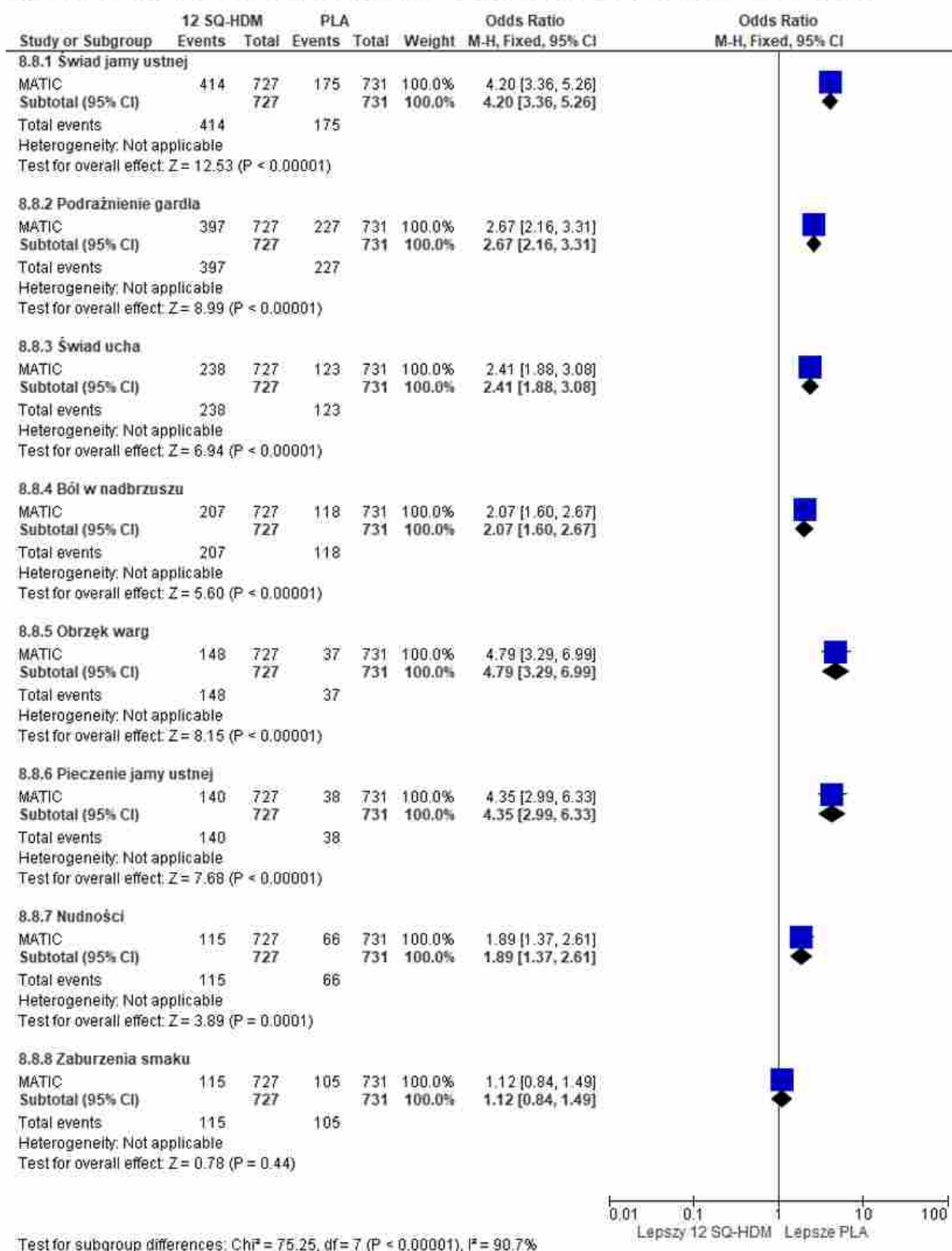
Punkt końcowy	12 SQ-HDM, N=727, n (%)	PLA, N=731, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
Świąd jamy ustnej	414 (56,9)	175 (23,9)	4,20 [3,36; 5,26]	<0,00001	0,33 [0,28; 0,38]	<0,00001	3 [2; 3]
Podrażnienie gardła	397 (54,6)	227 (31,1)	2,67 [2,16; 3,31]	<0,00001	0,24 [0,19; 0,28]	<0,00001	4 [3; 5]
Świąd ucha	238 (32,7)	123 (16,8)	2,41 [1,88; 3,08]	<0,00001	0,16 [0,12; 0,20]	<0,00001	6 [4; 8]
Ból w nadbrzuszu	207 (28,5)	118 (16,1)	2,07 [1,60; 2,67]	<0,00001	0,12 [0,08; 0,17]	<0,00001	8 [6; 12]
Obrzęk warg	148 (20,4)	37 (5,1)	4,79 [3,29; 6,99]	<0,00001	0,15 [0,12; 0,19]	<0,00001	6 [5; 8]
Pieczenie jamy ustnej	140 (19,3)	38 (5,2)	4,35 [2,99; 6,33]	<0,00001	0,14 [0,11; 0,17]	<0,00001	7 [5; 9]
Nudności	115 (15,8)	66 (9,0)	1,89 [1,37; 2,61]	0,0001	0,07 [0,03; 0,10]	<0,0001	14 [9; 29]
Zaburzenia smaku	115 (15,8)	105 (14,4)	1,12 [0,84; 1,49]	ns	0,01 [-0,02; 0,05]	ns	na
Obrzęk języka	99 (13,6)	19 (2,6)	5,91 [3,57; 9,76]	<0,00001	0,11 [0,08; 0,14]	<0,00001	9 [7; 12]
Obrzęk jamy ustnej	97 (13,3)	24 (3,3)	4,54 [2,86; 7,18]	<0,00001	0,10 [0,07; 0,13]	<0,00001	9 [7; 13]
Owrzodzenie jamy ustnej	71 (9,8)	46 (6,3)	1,61 [1,10; 2,37]	0,02	0,03 [0,01; 0,06]	0,01	28 [15; 145]
Obrzęk gardła	67 (9,2)	21 (2,9)	3,43 [2,08; 5,67]	<0,00001	0,06 [0,04; 0,09]	<0,00001	15 [11; 25]
Biegunka	59 (8,1)	44 (6,0)	1,38 [0,92; 2,07]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Owrzodzenie języka	47 (6,5)	25 (3,4)	1,95 [1,19; 3,21]	0,008	0,03 [0,01; 0,05]	0,007	32 [18; 121]
Wymioty	34 (4,7)	17 (2,3)	2,06 [1,14; 3,72]	0,02	0,02 [0,005; 0,04]	0,01	42 [23; 214]

Tab. 49. Czas do wystąpienia i czas trwania trzech najczęstszych TRAE w grupie 12 SQ-HDM SLIT.

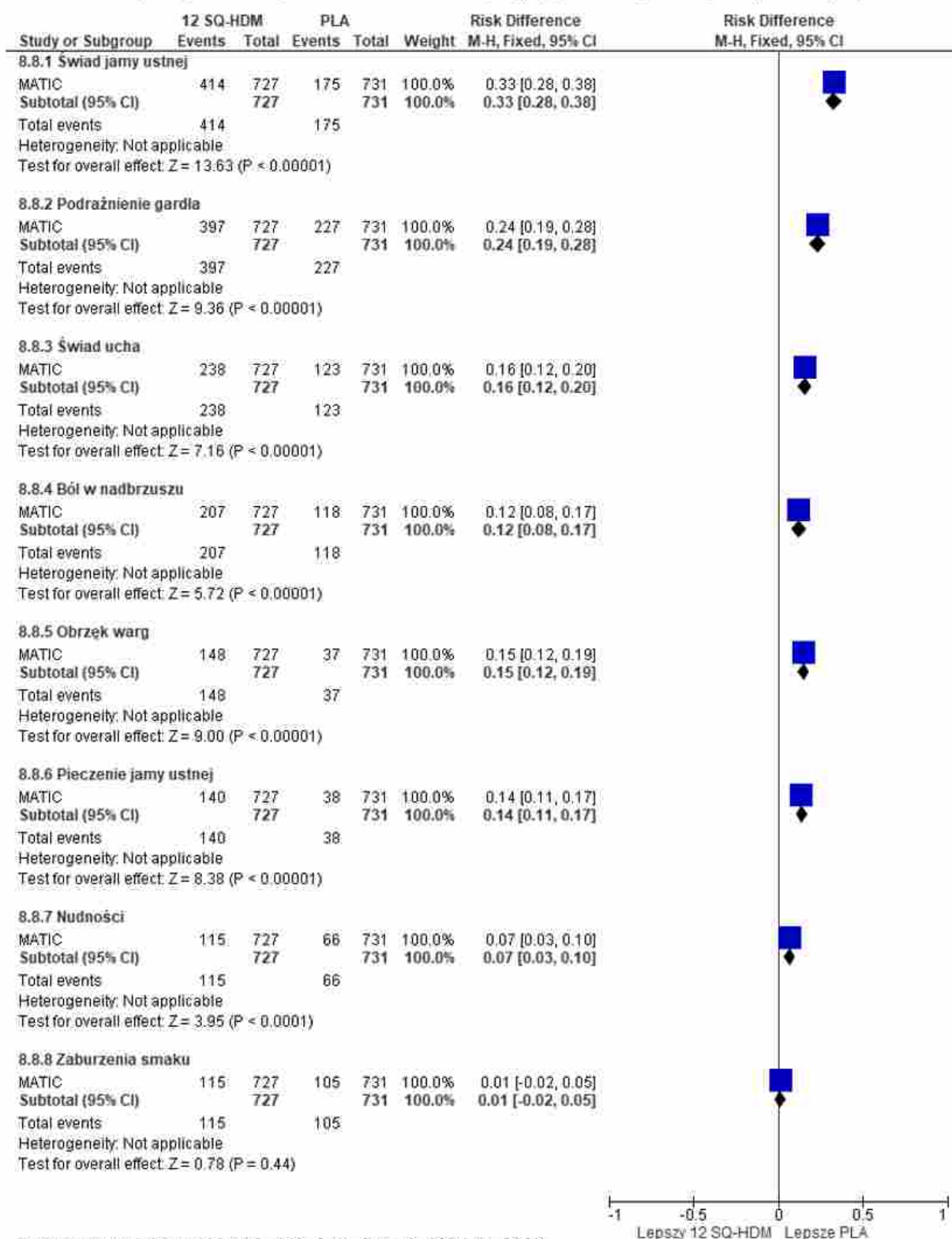
ZN	12 SQ-HDM, N=727			PLA, N=731		
	Czas do wystąpienia 1. dnia, min	Czas do wystąpienia, dni	Czas trwania, dni	Czas do wystąpienia 1. dnia, min	Czas do wystąpienia, dni	Czas trwania, dni
Świąd jamy ustnej	3,0 (0-270)	1,5 (1-141)	2,0 (1-393)	8,0 (0-480)	3,0 (1-72)	1,0 (1-154)
Podrażnienie gardła	5,0 (0-575)	2,0 (1-28)	2,0 (1-383)	5,0 (0-257)	3,0 (1-211)	1,0 (1-170)

ZN	12 SQ-HDM, N=727			PLA, N=731		
	Czas do wystąpienia 1. dnia, min	Czas do wystąpienia, dni	Czas trwania, dni	Czas do wystąpienia 1. dnia, min	Czas do wystąpienia, dni	Czas trwania, dni
Świąd ucha	6,0 (1-110)	4,0 (1-27)	1,0 (1-167)	15,0 (1-40)	4,0 (1-28)	1,0 (1-67)

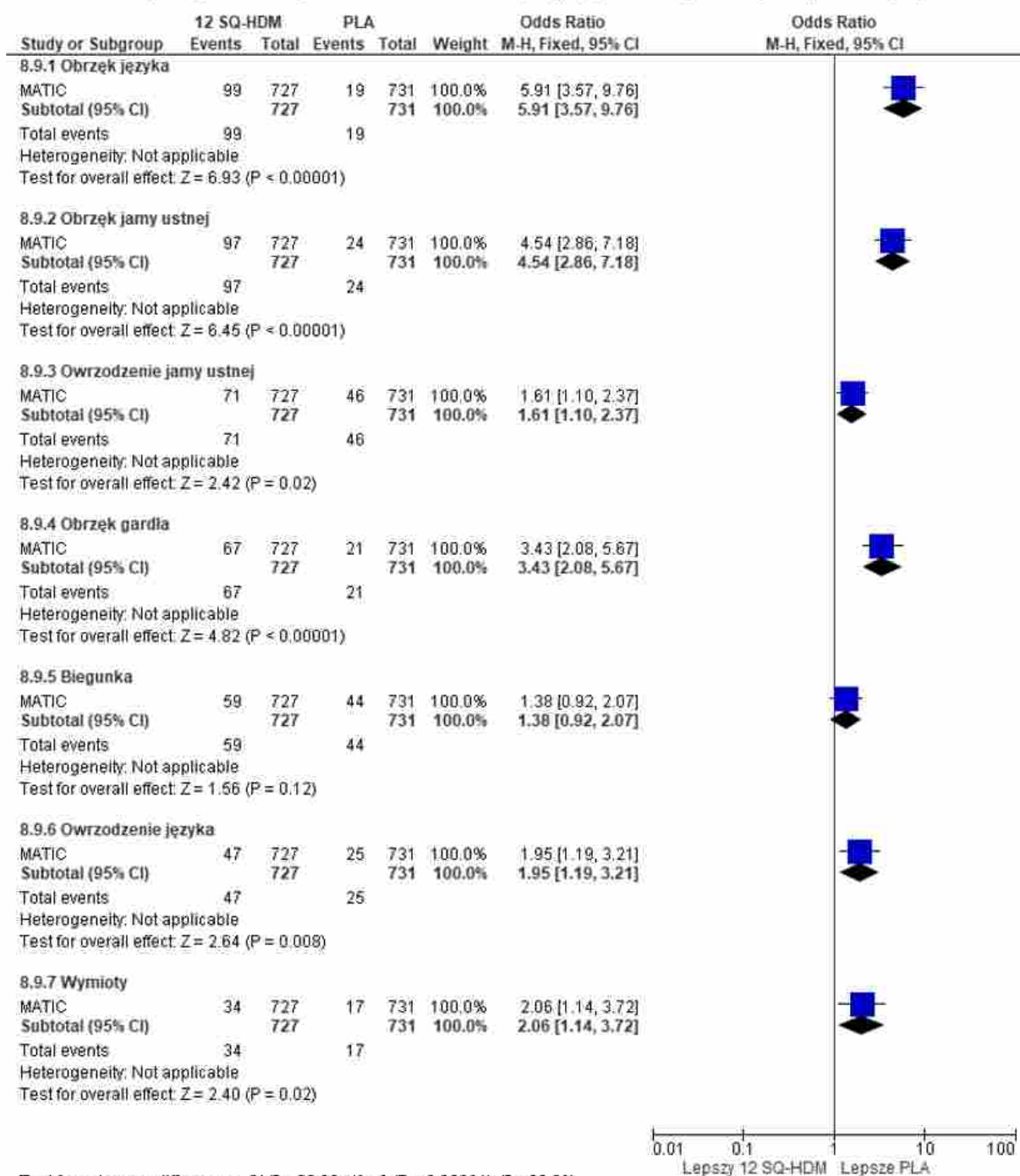
Rys. 39. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością $\geq 2\%$, cz. 1 (OR).



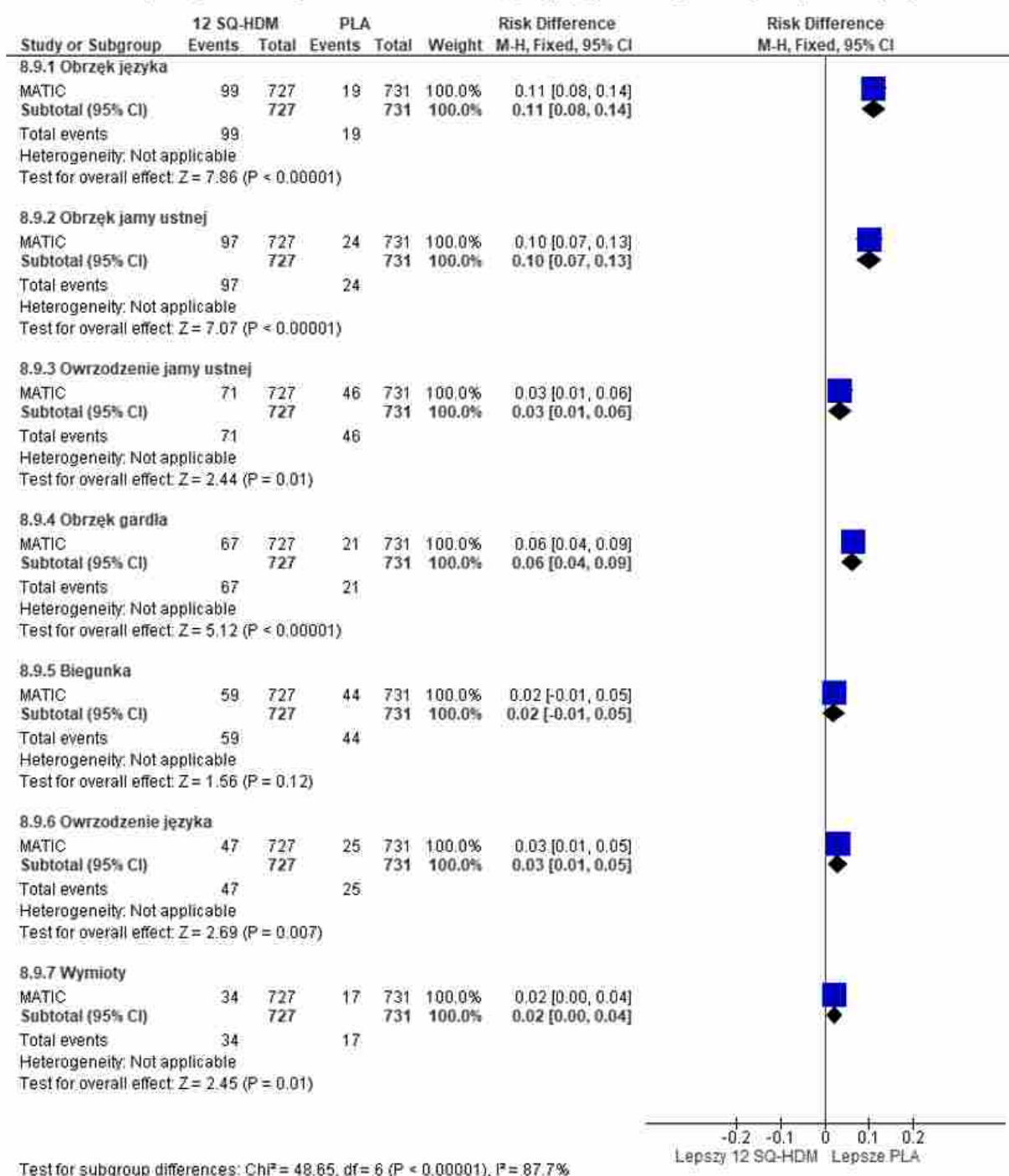
Rys. 40. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością $\geq 2\%$, cz. 1 (RD).



Rys. 41. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością $\geq 2\%$, cz. 2 (OR).



Rys. 42. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością $\geq 2\%$, cz. 2 (RD).



6.3 Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu dla oceny bezpieczeństwa leku

Wskaźnik ESI (ang. *event of special interest*) był bardzo niski (0,5%; $n = 8/1458$). Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne zostały zgłoszone przez 3 pacjentów w grupie 12 SQ-HDM SLIT i 2 pacjentów w grupie PLA - wszystkie zdarzenia były o łagodnym lub

umiarkowanym nasileniu i nie zostały uznane za ciężkie. W przypadku tabletek 12 SQ-HDM SLIT dwa zdarzenia uznano za potencjalnie związane z leczeniem: objawy łagodnej pokrzywki na klatce piersiowej i brzuchu (jeden pacjent; leczenie bez zmian) oraz umiarkowanej nadwrażliwości z objawami bólu w nadbrzuszu i złego samopoczucia (jeden pacjent; leczenie przerwano). Żadne zdarzenie nie było leczone adrenaliną, a wszystkie osoby z ogólnoustrojowymi reakcjami alergicznymi w pełni wyzdrowiały. Nie zgłoszono żadnego przypadku eozynofilowego zapalenia przetyku. W badaniu nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w parametrach laboratoryjnych, parametrach życiowych, badaniu fizykalnym lub czynności płuc w żadnej z grup leczonych i nie odnotowano zgonów.

7 Dodatkowe dowody naukowe

7.1 Ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Novo-Helisen Depot®

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

7.1.1 Bekis-Bozkurt 2023

W retrospektywnym badaniu Bekis-Bozkurt 2023 (Turcja) analizowano dane 59 pacjentów z AR lub AR i towarzyszącą astmą wywołanymi przez kurz domowy, leczonych za pomocą Novo-Helisen Depot lub Alutard-SQ. W czasie pandemii COVID-19 zakup NHD był niemożliwy, w związku z czym pacjenci byli zmuszeni do zmiany terapii NHD na Alutard SQ lub przerwania terapii NHD. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki wyłącznie dla pacjentów leczonych Novo-Helisen Depot (w publikacji grupa TG przed zmianą leczenia: N=19 oraz grupa 2: N=11), gdzie mediana wieku, w którym rozpoczęto terapię SCIT wyniosła odpowiednio 11 i 14 lat.

Tab. 50. Skuteczność NHD przed zmianą leczenia na Alutard SQ (N=19).

Punkt końcowy	Wartość początkowa, średnia (min-max)	Przed zmianą leczenia, średnia (min-max)
Objawy ze strony nosa	1,7 (1-3)	0,25 (0-1,25)
Zużycie leków donosowych	2,12 (1-3)	0,257 (0-1,5)
Objawy astmy	2,42 (0,75-3)	0,36 (0-1,25)
Zużycie leków przeciwastmatycznych	2,39 (1,5-3)	0,05 (0-1)
Objawy łącznie	4 (2-6)	0,66 (0-1,5)
Zużycie leków łącznie	4,2 (3-6)	0,8 (0-2)
Objawy i zużycie leków łącznie	8,2 (5,75-11)	0,8 (0-3,25)
Wynik w skali VAS	9,2 (5-10)	1,97 (0-6)

VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analog Score*).

Na 476 wstrzyknień (45 wstrzyknień na osobę) raportowano 7 reakcji miejscowych w fazie leczenia początkowego i 2 reakcje miejscowe w fazie leczenia podtrzymującego, natomiast w ogóle nie raportowano dużych reakcji miejscowych oraz reakcji ogólnoustrojowych.

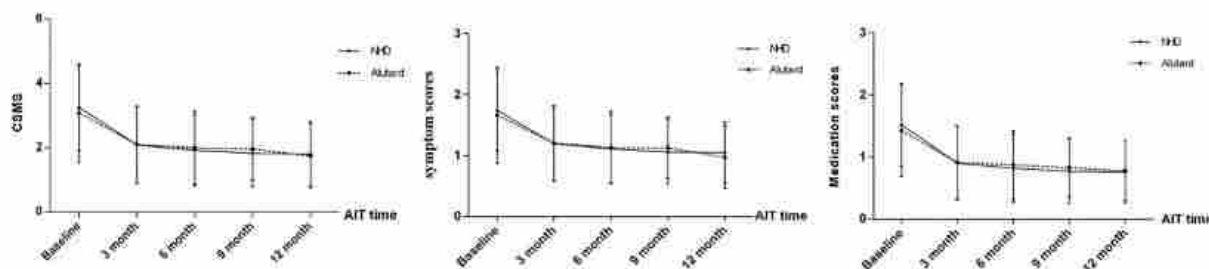
Na podstawie wyników badania Bekis-Bozkurt można uznać, że terapia Novo-Helisen Depot jest skuteczna i bezpieczna u osób <18 rż.

7.1.2 Li 2019

Badanie Li 2009 było otwartym, randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym, przeprowadzonym w Chinach, w którym porównano 2 preparaty SCIT-HDM, tj. Novo-Helisen Depot® i Alutard®, w populacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AR wywołanym HDM (24,3% pacjentów w ramieniu NHD miało również astmę). Dzieci w wieku 5-12 lat stanowiły 66,1% populacji w grupie NHD. Okres leczenia wyniósł 1 rok.

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

Rys. 43. Zmiana nasilenia objawów i zużycia leków w AR w badaniu Li 2019.



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

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

7.1.3 Xiang 2021

W wieloośrodkowym, prospektywnym, otwartym, obserwacyjnym badaniu fazy IV przeprowadzonym w 17 ośrodkach w Chinach oceniono bezpieczeństwo produktu Novo-Helisen Depot u dzieci w wieku 5-11 lat (N=200) i młodzieży w wieku 12-17 lat (N=50) z AR i/lub AA w czasie 14 tygodniowej fazy leczenia początkowego (tj. fazy zwiększania dawki). Ocenę prowadzono jeszcze przez 30 dni po zakończeniu leczenia. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyłącznie wyniki dla dzieci w wieku 5-11 lat. Badanie wykluczono z części głównej przeglądu ze względu na azjatyckie pochodzenie pacjentów.

278 zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wystąpiło u 79 dzieci w wieku 5-11 lat (39,5%), przy czym najczęściej raportowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak pokrzywka (14,5%), świąd (8,0%), rumień (7,0%) i wysypka (5,0%).

U jednego 11-letniego pacjenta z rozpoznaniem AR i AA wystąpiło jedno ciężkie ZN 1 godzinę po wstrzyknięciu 0,4 ml stężenia 3 NHD, objawiające się wysypką na twarzy, szyi, klatce piersiowej i plecach. Doustne podanie leku przeciwhistaminowego nie złagodziło objawów po 2 godz. Następnie pacjentowi profilaktycznie podano epinefrynę; nie wystąpiły żadne inne reakcje zagrażające życiu, a szczytowy przepływ wydechowy utrzymywał się w prawidłowym zakresie. 30 minut później wysypka anafilaktyczna ustąpiła. Ponieważ zastosowano epinefrynę, zdarzenie to zostało uznane za ciężkie, co doprowadziło do zmniejszenia dawki.

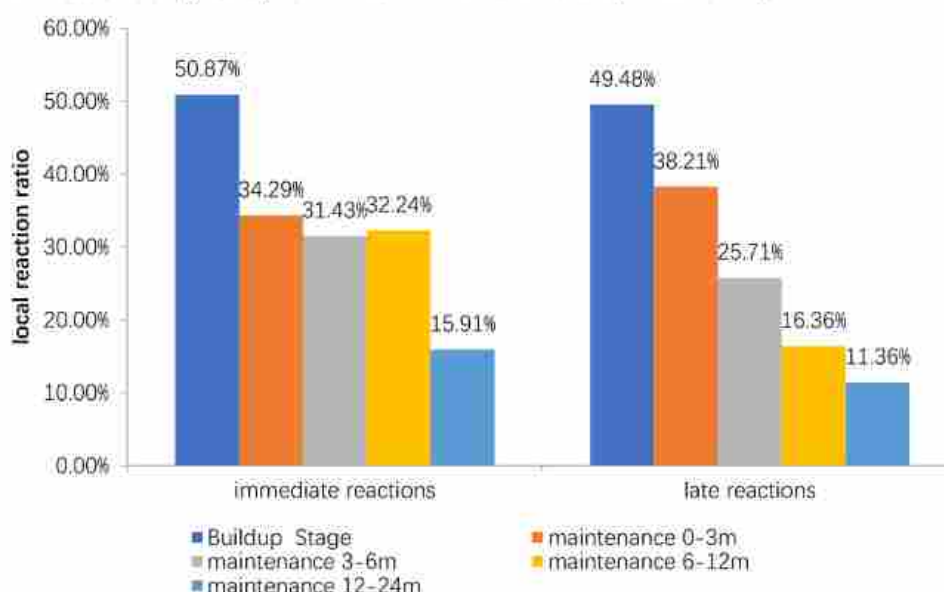
7.1.4 Zhou 2024

W retrospektywnym badaniu Zhou 2024 287 dzieci w wieku 5-13 lat (średnia 7 lat) z astmą (54,4%), AR (29,3%), astmą kaszlową (3,1%) lub astmą i AR (13,2%) otrzymało co najmniej 15-miesięczną immunoterapię podskórną z zastosowaniem Novo-Helisen Depot.

W czasie trwania badania Zhou 2024 raportowano 23 (8,01%) reakcje systemowe, w tym 7 (2,44%) ciężkich reakcji systemowych.

W fazie leczenia początkowego (tj. w fazie zwiększania dawki) raportowano 146 (50,87%) wczesnych reakcji miejscowych i 142 (49,48%) późnych reakcji miejscowych, podczas gdy w fazie leczenia podtrzymującego wystąpiło 118 (41,11%) wczesnych reakcji miejscowych i 122 (42,51%) późnych reakcji miejscowych. Szczytowa częstość występowania wczesnych i późnych reakcji miejscowych przypadła na pierwsze trzy miesiące leczenia. Częstość występowania późnych reakcji miejscowych zmniejszała się stopniowo wraz z czasem trwania leczenia - patrz rysunek poniżej.

Rys. 44. Częstość występowania wczesnych i późnych reakcji miejscowych po zastosowaniu NHD w zależności od fazy terapii u dzieci w wieku 5-13 lat (Zhou 2024).



7.2 Bezpieczeństwo immunoterapii podskórnej ogółem

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

Istnieją jednak dowody naukowe wskazujące na ryzyko wystąpienia zgonów oraz reakcji zagrażających życiu po terapii SCIT. Dane o charakterze retrospektywnym wskazują na to, że w latach 1945-2012 odnotowano łącznie co najmniej 83 przypadki zgonów (Lockey 1987, Reid 1993, Bernstein 2010, Epstein 2011). W latach 1945-2011 na podstawie 3 retrospektywnych ankiet zaraportowano 76 potwierdzonych reakcji zakończonych zgonem (FR) związanych ze SCIT (Lockey 1987, Reid 1993, Bernstein 2010). Oszacowana częstość wystąpienia zgonu wynosi 1 przypadek na 2,5 mln iniekcji, czyli 3,4 zgonów na rok. Ankieta przeprowadzona w latach 1973-1984 wskazuje, iż częstość występowania zgonu wynosi jeden przypadek na 2,8 miliona iniekcji (Lockey 1987). W latach 1985-1989 opisano 15 zgonów związanych ze SCIT, szacując częstość występowania zgonów na 1 na 2,0 miliony iniekcji. W latach 1990-2001 udokumentowano 41 przypadków reakcji kończących się zgonem, co można przełożyć na 1 taki przypadek na 2,5 miliona iniekcji (Amin 2006). Po wprowadzeniu nowych rekomendacji dotyczących stosowania immunoterapii i programu monitorującego bezpieczeństwo SCIT w Stanach Zjednoczonych, pomiędzy 2008 a 2012 rokiem odnotowano 1 przypadek zgonu (w 2009) (Epstein 2014). Jednocześnie w ramach tego samego badania w latach 2001-2007 retrospektywnie 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 alergenów, w tym roztocze kurzu domowego, pyłki traw i drzew lub sierść zwierząt.

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

Tab. 51. Porównanie bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® z immunoterapią podskórną (SCIT)

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

Rodzaj	Rodzaj immunoterapii alergenowej
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

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

Na podstawie przedstawionych powyżej danych można uznać, że preparat Acarizax® do immunoterapii podjęzykowej cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z immunoterapią podskórną. 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).

8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu produktu leczniczego Acarizax® nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa - dostęp 06.02.2025 r.

8.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Acarizax® (EMA) - dostęp 06.02.2025 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących wyciągi alergenowe roztoczy odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2025) prowadzonej przez EMA - dostęp 06.02.2025 r. Najczęściej zgłaszano zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia.

Tab. 52. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących wyciągi alergenowe roztoczy.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Nie określono źródła zgłoszenia	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	77	44	0	121
Zaburzenia serca	287	75	0	362
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	8	4	0	12
Zaburzenia ucha i błędnika	195	320	1	516
Zaburzenia endokrynologiczne	12	10	0	22
Zaburzenia oka	364	714	0	1 078

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Nie określono źródła zgłoszenia	Łącznie
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 758	5 403	1	8 162
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	2 680	1 568	3	4 251
Zaburzenia wątroby	16	7	0	23
Zaburzenia układu immunologicznego	1 436	327	0	1 763
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	468	575	0	1 043
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	670	1 743	0	2 413
Nieprawidłowe wyniki badań	388	128	0	516
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	45	72	0	117
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	182	166	2	350
Choroby nowotworowe	25	31	0	56
Zaburzenia układu nerwowego	754	720	1	1 475
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	15	44	0	59
Problemy związane z produktem	69	99	0	168
Zaburzenia psychiczne	281	174	0	455
Zaburzenia nerek i układu moczowego	25	21	0	46
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	15	31	0	46
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	2 821	2 928	2	5 751
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 005	1 179	1	3 185
Okoliczności społeczne	19	10	0	29
Procedury chirurgiczne i medyczne	43	218	0	261
Zaburzenia naczyniowe	387	112	0	499
Łącznie	7 676	8 273	4	15 953

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 06.02.2025 r.

8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Acarizax® oraz Odactra® (FDA) - dostęp 06.02.2025 r.

8.4 WHO Uppsala Monitoring Center

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących alergeny kurzu domowego (w tym Acarizax®) odnalezione w bazie VigiAccess™ (WHO-UMC 2025) prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* - dostęp 06.02.2025 r. Najczęściej zgłaszano zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia.

Tab. 53. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących alergeny kurzu domowego (w tym Acarizax®) (8 256 zgłoszeń).

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	46
Zaburzenia serca	142
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	6
Zaburzenia ucha i błędnika	406
Zaburzenia endokrynologiczne	4
Zaburzenia oka	442
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4 192
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	2 098
Zaburzenia wątroby	11
Zaburzenia układu immunologicznego	649
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	530
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	862
Nieprawidłowe wyniki badań	198
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	52
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	133
Choroby nowotworowe	8
Zaburzenia układu nerwowego	625
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	19
Problemy związane z produktem	53
Zaburzenia psychiczne	192
Zaburzenia nerek i układu moczowego	17
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	16
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	2 986
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 371
Sytuacje społeczne	19
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	56
Zaburzenia naczyniowe	146
Łącznie	15 279

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 06.02.2025 r.

9 Ograniczenia

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

W związku z powyższym, niniejsza analiza jest oparta głównie na porównaniu 12 SQ-HDM SLIT z komparatorem dodatkowym (tj. placebo) na podstawie 1 badania RCT - MATIC (MT-12), przy czym pacjenci w obu grupach mogli stosować ściśle określone leczenie objawowe.

Badanie MATIC charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego według skali Cochrane w zakresie większości domen z wyjątkiem domeny „Inne czynniki”, w której uwzględniono nieznane ryzyko błędu systematycznego związane ze sponsorem badania, którym był podmiot odpowiedzialny leku Acarizax®.

Wnioskowane wskazanie obejmuje dzieci w wieku 5-11 lat, kryteria włączenia do badania MATIC również uwzględniały takie kryterium wieku, podczas gdy charakterystyka wyjściowa populacji wskazuje na udział w badaniu również pacjentów w wieku 4 lat.

Ocenę skuteczności w badaniu MATIC przeprowadzono w populacji FAS-O (ang. *full analysis set-observed*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i mieli co najmniej jeden zapis w dzienniku elektronicznym w okresie oceny skuteczności (Ni=706, Nk=693). Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono natomiast w populacji SAF (ang. *safety analysis set*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (Ni=731, Nk=727).

Większość pacjentów w badaniu MATIC była uczolona nie tylko na roztocze kurzu domowego, ale również inne alergenów, co mogło zaburzać wyniki analiz, przy czym przeprowadzona analiza *post-hoc* w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego wykazała istotny statystycznie efekt leczenia zarówno u pacjentów z monosensytyzacją, jak i polisensytyzacją. Ponadto, w badaniu brakowało pomiaru oraz kontroli ekspozycji na roztocze kurzu domowego i inne alergenów. Wpływ ekspozycji na alergenów u poszczególnych chorych, różniący się w zależności od sezonu, korzystania z klimatyzacji, rodzaju materaca, poszewek na materac lub poduszkę oraz innych czynników środowiskowych, mógł zakłócać wyniki badania.

Pomimo wystarczającego do wykazania skuteczności i bezpieczeństwa okresu leczenia w ramach badania, wynoszącego ok. 12 miesięcy, nieznane jest działanie leku w dłuższym okresie obserwacji (AIT zazwyczaj trwa 3-5 lat) oraz utrzymywanie się efektu po zakończeniu leczenia.

W badaniu MATIC oceniono wiele punktów końcowych, niemniej pozostało kilka kwestii wymagających wyjaśnienia w kolejnych badaniach. Przede wszystkim badanie nie zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia skuteczności w leczeniu astmy i pomimo wykazania redukcji objawów u chorych z astmą, w dalszym ciągu nie wiadomo, czy 12 SQ-HDM SLIT zmniejsza ryzyko zachorowania na astmę u pacjentów z AR/C. Mając na uwadze znaczne różnice rozwojowe w populacji pediatrycznej oraz różnice w czasie trwania choroby, zakres wieku 5-11 lat jest dość szeroki i przydałaby się granulacja w celu odpowiedzi na

pytanie, czy wcześniejsze zastosowanie AIT daje lepsze/gorsze wyniki skuteczności/bezpieczeństwa. W badaniu brakuje również informacji, u jakiego odsetka dzieci nastąpiło całkowite ustąpienie objawów choroby i rezygnacja z leczenia objawowego.

Nie odnaleziono badań wtórnych oraz badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. badań, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® w analizowanej populacji chorych w porównaniu do preparatu Novo-Helisen Depot® lub leczenia objawowego. Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych również nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono 4 badania, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo preparatu Novo-Helisen Depot® u dzieci, jednak żadne z nich nie spełniło kryteriów włączenia do części głównej przeglądu. Różnice w projekcie badań, wyjściowej charakterystyce chorych, jak również sposobie raportowania nie pozwala nawet na pośrednie porównanie z preparatem Acarizax. Niemniej, należy zauważyć, że identyczny problem występował przy poprzednich wnioskach refundacyjnych dla Acarizaxu (młodzież i dorośli) i nie przeszkodziło to w wydaniu pozytywnych decyzji refundacyjnych.

10 Dyskusja

Alergiczny nieżyt nosa, zapalenie spojówek i astma wywołane przez roztocze kurzu domowego (HDM) znacząco obciążają codzienne życie dzieci przez cały rok. Pomimo ograniczenia ekspozycji na alergen i farmakoterapii, wiele dzieci doświadcza poważnych objawów i obniżonej jakości życia, podkreślając potrzebę zastosowania leczenia modyfikującego przebieg choroby, takiego jak immunoterapia alergenowa (APD Acarizax).

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E), w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami tj. preparatem Novo-Helisen Depot® (komparator główny) oraz leczeniem objawowym (komparator dodatkowy).

Wnioskowane wskazanie dla produktu Acarizax® jest węższe niż wskazanie rejestracyjne (ChPL Acarizax), tj. nie uwzględnia młodzieży w wieku 12-17 lat (refundacja od 1 lipca 2023 r.) oraz dorosłych w wieku 18-65 lat (refundacja od 1 stycznia 2025 r.).

Tabletki podjęzykowe Acarizax® są produktem leczniczym zarejestrowanym w doustnym leczeniu alergicznych chorób oddechowych wywołanych przez roztocze kurzu domowego. Jego skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzono w wielu badaniach klinicznych, w których udział wzięło kilka tysięcy pacjentów m.in. z Europy, Ameryki Północnej i Japonii (Nolte 2016, Demoly 2016, Virchow 2016, Masuyama 2018, Matsuoka 2017, Okubo 2017).

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 6 lutego 2025 r. nie odnaleziono żadnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Novo-Helisen Depot®, spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego, uniemożliwiając przeprowadzenie porównania analizowanej interwencji (12 SQ-HDM SLIT) z wybranym komparatorem głównym w analizowanej populacji chorych, co stanowi główne ograniczenie przeprowadzonej analizy. W związku z tym, niniejszą analizę przeprowadzono na podstawie 1 badania RCT (MATIC, MT-12), w którym porównano 12 SQ-HDM SLIT z komparatorem dodatkowym, tj. placebo. Pacjenci mogli stosować ściśle określoną terapię objawową w obu ramionach. W ramach przeglądu nie zidentyfikowano żadnych badań RWE i opracowań wtórnych.

Badanie RCT włączone do przeglądu charakteryzowało się wysoką jakością w skali Jadad (5 pkt) oraz niskim ryzykiem błędu systematycznego zgodnie z oceną Cochrane w zakresie większości domen z wyjątkiem domeny „Inne czynniki”, w której uwzględniono nieznane ryzyko błędu systematycznego związane z tym, że sponsorem badania był podmiot odpowiedzialny leku Acarizax®.

Okres obserwacji w badaniu MATIC wynosił ok. 12 miesięcy, co pozwala na ocenę działania klinicznego ocenianego leku, mając na uwadze treść ChPL Acarizax, zgodnie z którą początku działania klinicznego należy oczekiwać po 8-14 tygodniach leczenia. Okres obserwacji w badaniu był jednak znacznie krótszy w porównaniu z badaniami, w których ocenia się standardową immunoterapię (3 lata). Jednak na podstawie efektów immunologicznych leczenia osiąganych za pomocą produktu Acarizax® oraz tabletek SQ SLIT zawierających alergeny pyłków traw w pierwszym roku leczenia, można wnioskować o skuteczności leczenia długoterminowego ocenianą interwencją (Durham 2012).

Przeprowadzone analizy wykazały istotną statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej w porównaniu do placebo w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa (istotną przewagę wykazano również w przypadku osobnej analizy każdego objawu, tj. kataru, zatkanego nosa, świądu nosa i kichania) oraz zapalenia spojówek. Dodatkowo, wykazano mniejsze zużycie leków przeciwalergiczych, większą częstość występowania dni z łagodnymi objawami AR, mniejszy odsetek dni z zaostrzeniem AR, co przełożyło się na istotną poprawę jakości życia chorych według kwestionariusza PRQLQ (istotną przewagę wykazano również w przypadku osobnej analizy każdej domeny kwestionariusza PRQLQ dotyczącej oceny objawów ze strony nosa, objawów ze strony oczu, innych objawów, ograniczenia aktywności i problemów praktycznych) w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA. Przeprowadzone analizy w podgrupach w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego wykazały istotne statystycznie przewagi 12 SQ-HDM SLIT zarówno u pacjentów z astmą, jak i bez astmy (analiza predefiniowana) oraz u pacjentów z monosensytyzacją i polisensytyzacją (analiza *post-hoc*), przy czym numerycznie większy efekt widoczny był u pacjentów bardziej obciążonych, tj. z astmą i polisensytyzacją.

Dla pierwszorzędnego punktu końcowego oraz wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, gdzie podano wartość różnicy względnej, różnica ta była wyższa niż 22% na korzyść 12 SQ-HDM SLIT, a więc była istotna klinicznie biorąc pod uwagę minimalną istotną klinicznie różnicę względną dla immunoterapii alergenowej w porównaniu do placebo zaproponowaną przez *the World Allergy Organization* (WAO) równą 20% (WAO 2009). Podobnie, zgodnie z określonymi w protokole zaleceniami FDA dotyczącymi względnej różnicy w leczeniu w porównaniu z placebo wynoszącej $\geq 15\%$ (dolna granica przedziału ufności $\geq 10\%$), istotność kliniczna w badaniu MATIC została osiągnięta (Schuster 2024). Pierwszy istotny statystycznie efekt raportowano już po 8 tygodniach terapii, który sukcesywnie rósł w miarę upływu czasu aż do zakończenia badania.

W subpopulacji pacjentów z astmą obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów astmy, co przełożyło się m.in. na zwiększenie odsetka dni bez użycia SABA oraz zmniejszenie liczby inhalacji SABA w tygodniu i odsetka nocnych wybudzeń wymagających użycia SABA, co ma szczególne znaczenie w ocenie ekonomicznych konsekwencji astmy, gdyż leczenie zaostrzeń jest istotnym czynnikiem wpływającym na koszty terapii pacjentów z astmą. Należy przy tym pamiętać, że celem badania nie było wykazanie skuteczności 12 SQ-HDM SLIT w astmie, wyjściowe nasilenie objawów astmy i zużycie leków nie było znaczne, ponieważ większość chorych miała astmę łagodną lub sezonową, tym bardziej uzyskanie przewag w tej subpopulacji chorych pokazuje

skuteczność leku, zwłaszcza że analizy przeprowadzono na niemal 3-krotnie mniejszej liczbie pacjentów w porównaniu do liczebności populacji całkowitej.

Pod wpływem stosowania 12 SQ-HDM SLIT, w badaniu obserwowano istotne zwiększenie stężenia przeciwciał IgE i IgG₄ oraz czynników blokujących IgE we krwi, co może stanowić dobrą prognozę utrzymywania się odpowiedzi na leczenie po zakończeniu badania oraz leczenia.

Wyniki badania MATIC są zgodne z danymi na temat skuteczności i bezpieczeństwa leku Acarizax pochodzącymi z badań przeprowadzonych u starszych pacjentów, gdzie redukcja TCRS wyniosła 17% u młodzieży i dorosłych z Ameryki Północnej (badanie P001, Nolte 2016), 20% u dorosłych z Europy (badanie MERIT - Demoly 2016) i do 24% u dzieci, młodzieży i dorosłych z Japonii (Masuyama 2018, Matsuoka 2017, Okubo 2017). Badanie to wzmacnia dostępne dotychczas dowody i dostarcza klinicystom solidnych danych wspierających włączenie tabletek 12 SQ-HDM SLIT do rutynowej opieki nad dziećmi niereagującymi na konwencjonalną farmakoterapię.

Wyniki badania MATIC są również porównywalne z wynikami badań pediatrycznych, w których badano tabletki SQ SLIT na określone sezonowe alergie na pyłki (traw, ambrozji i drzew [grupa homologiczna brzozy]) (Valovirta 2018, Bufe 2009, Blaiss 2011, Nolte 2020, Gappa 2024), a także odpowiednich badań innych preparatów SLIT w tabletkach na ARC wywołane HDM lub trawy (Wahn 2009, Demoly 2021). Ostatnio opublikowano dowody na spójne działanie tabletek SLIT w odniesieniu do alergenów (HDM i pyłków traw, drzew i ambrozji), regionów geograficznych (Ameryka Północna, Europa i Japonia) oraz przedziałów wiekowych (dzieci, młodzież i dorośli) (Stranzl 2024).

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

Analiza bezpieczeństwa wykazała zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie 12 SQ-HDM SLIT, co jest naturalną obserwacją w przypadku porównania z placebo, przy czym należy podkreślić, że obserwacja ta dotyczyła głównie łagodnych i miejscowych zdarzeń niepożądanych, które występowały tylko na początku leczenia i ustępowały w ciągu kilku dni (mediana czasu trwania: 1-2 dni). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały reakcje miejscowe, głównie w postaci podrażnień i świądu w obrębie jamy ustnej i gardła. Co ważne, w badaniu nie raportowano przypadków ciężkiej anafilaksji i zgonów, ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością, a ogólnoustrojowe reakcje alergiczne wystąpiły tylko u trzech osób (0,41%) w grupie 12 SQ-HDM SLIT i u dwóch osób (0,27%) w grupie placebo, co świadczy o bezpieczeństwie tabletek podjęzykowych.

Włączone do analizy dodatkowe dowody naukowe dotyczące stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo preparatu w leczeniu dzieci z AR wywołanym przez roztocze kurzu domowego, jednak znaczne różnice w projekcie badań, charakterystyce wyjściowej populacji czy sposobie raportowania wyników nie pozwalają na przeprowadzenie porównań z preparatem Acarizax® (rozdz. 7.1). Z kolei analiza badań z udziałem różnych preparatów SCIT na przestrzeni lat pokazuje, że ryzyko wystąpienia

systemowych reakcji niepożądanych i reakcji kończących się zgonem jest wyższe w grupie SCIT niż Acarizax®. Na podstawie przedstawionych danych można uznać, że preparat Acarizax® cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z immunoterapią podskórną (rozdz. 7.2), co potwierdzają światowe wytyczne, zgodnie z którymi tabletki SLIT charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje SCIT, dzięki czemu SLIT można stosować w domu (po przyjęciu pierwszej dawki pod nadzorem lekarza), natomiast SCIT – zawsze pod nadzorem lekarza (ARIA 2019). Wysoki profil bezpieczeństwa podjęzykowej immunoterapii alergenowej w porównaniu ze SCIT można tłumaczyć brakiem adsorpcji alergenów z błony śluzowej jamy ustnej oraz sekwestracją połkniętego alergenu w obrębie przewodu pokarmowego oraz przenikaniem do krążenia systemowego tylko peptydów, produktów ich degradacji.

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

Pomimo powszechnego przekonania o braku przestrzegania zaleceń lekarskich w warunkach domowych, wyniki badań RCT wskazują na bardzo wysoki stopień dyscypliny terapeutycznej u chorych przyjmujących immunoterapię podjęzykową wynoszący >95%. Z kolei stopień wypełnienia dziennika elektronicznego wynosił >94%.

Wątpliwości może budzić zaobserwowana w badaniach poprawa wyników oceny nasilenia objawów i zużycia leków oraz jakości życia pacjentów w grupie placebo, jest to jednak zgodne z danymi literaturowymi dotyczącymi immunoterapii alergenowej. Po części, wystąpienie takiej zależności może być związane ze swobodnym dostępem pacjentów do zindywidualizowanej, optymalnej farmakoterapii. Na wyniki wpływ mogło mieć również dokładne przeszkolenie pacjentów w zakresie oceny objawów i zużycia leków, jak również oczekiwania pacjentów, w związku z otrzymywanym leczeniem. Ponadto, ekspozycja na roztocze kurzu domowego i inne alergeny mogła ulec zmianie. Niemniej, wyniki osiągnięte w grupie placebo stanowią maksymalną poprawę, która może zostać osiągnięta za pomocą leków przeciwalergiczych.

MATIC jest pierwszym badaniem jednoznacznie wskazującym na skuteczność i bezpieczeństwo 12 SQ-HDM SLIT u dzieci w wieku 5-11 lat, w którym wykazano dodatkowy istotny klinicznie efekt terapeutyczny, pomimo stosowania leków objawowych. W badaniu oceniono wiele punktów końcowych, niemniej pozostało kilka kwestii wymagających wyjaśnienia w kolejnych badaniach. Po pierwsze, nieznane jest działanie leku w dłuższym okresie obserwacji (AIT zazwyczaj trwa 3-5 lat) oraz utrzymywanie się efektu po zakończeniu leczenia. Po drugie, pomimo wykazania redukcji objawów u chorych z astmą, w dalszym ciągu nie wiadomo, czy 12 SQ-HDM SLIT zmniejsza ryzyko zachorowania na astmę. Mając na uwadze różnice rozwojowe w populacji pediatrycznej oraz różnice w czasie trwania choroby, zakres wieku 5-11 lat jest dość szeroki i przydałaby się granulacja w celu odpowiedzi na pytanie, czy wcześniejsze zastosowanie AIT daje lepsze/gorsze wyniki skuteczności/bezpieczeństwa. W badaniu brakuje również informacji, u jakiego odsetka dzieci nastąpiło całkowite ustąpienie objawów choroby i rezygnacja z leczenia objawowego.

Dotychczas nie przeprowadzono badań *head-to-head* porównujących produkt leczniczy Acarizax® z immunoterapią podskórną alergenami roztoczy kurzu domowego (HDM SCIT). Bezpośrednie porównania immunoterapii podskórnej i podjęzykowej wymagają bardziej złożonego podejścia metodologicznego i włączania dużej liczby pacjentów (obserwuje się wysoki odsetek utraty pacjentów), co z kolei powoduje zwiększenie nakładów finansowych, w konsekwencji czego, badania takie nie są i prawdopodobnie nie będą przeprowadzone (Fрати 2014). Dane literaturowe wskazują również na ograniczoną możliwość przeprowadzania porównań pośrednich SCIT vs SLIT. W przeglądzie systematycznym Calderon 2013 wykazano istotną heterogeniczność badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii alergenowej, w tym SCIT. Przeprowadzenie porównania SLIT vs SCIT, w którym obserwowany efekt wynika ze zróżnicowania charakterystyki pacjentów, nie doprowadziłoby do oszacowania prawdziwych różnic (Calderon 2013). Biorąc to pod uwagę, nawet w przypadku, gdy przeprowadzenie syntezy ilościowej dla porównania Acarizax® vs aktywny komparator byłoby możliwe, wyniki takiego porównania byłyby obciążone dużą niepewnością i należałoby je interpretować z ostrożnością.

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

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno kontrolowane, randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność immunoterapii podjęzykowej (ALK krople) z immunoterapią podskórną (Alutard SQ) w populacji pediatrycznej (wiek 5-10 lat) z astmą/alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez HDM. W badaniu wykazano porównywalną skuteczność SLIT i SCIT w kontrolowaniu stopnia ciężkości choroby, na podstawie zmniejszania nasilenia choroby zarówno w grupie SLIT, jak i SCIT w porównaniu do grupy leczonej za pomocą farmakoterapii. W trakcie leczenia, raportowano wystąpienie 2 reakcji systemowych w grupie pacjentów przyjmujących SCIT i 0 reakcji systemowych u pacjentów przyjmujących SLIT (Eifan 2010, Karakoc-Aydiner 2015).

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

Podsumowując, efekt kliniczny produktu leczniczego Acarizax® potwierdzono w wysokiej jakości badaniu, tj. podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym, a preparat Novo-Helisen Depot® jest aktualnie stosowany pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatami Novo-Helisen Depot®. Biorąc pod uwagę miejsce obu technologii w wytycznych (m.in. ARIA 2019, ICAR 2023, EAACI 2018, EAACI 2019) i praktykę kliniczną, można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocze kurzu domowego. Międzynarodowe wytyczne i rekomendacje sugerują, że immunoterapia podjęzykowa (SLIT) wydaje się być technologią lepiej odpowiadającą preferencjom pacjenta, z uwagi na brak konieczności częstych wizyt lekarskich, lepszą tolerancję leczenia oraz rzadsze występowanie reakcji systemowych (EAACI 2018).

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

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

11 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Do dnia 6 lutego 2025 r. nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot® w analizowanej populacji chorych.

Zidentyfikowano jedynie 1 badanie RCT (MATIC, MT-12) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 12 SQ-HDM SLIT i placebo w analizowanej populacji chorych. Nie zidentyfikowano natomiast żadnych opracowań wtórnych oraz badań efektywności praktycznej, spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Podsumowanie wyników analizy skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA po 12 mies. leczenia w populacji dzieci w wieku 5-11 lat z alergicznym nieżytem nosa ± zapaleniem spojówek ± astmą wywołanymi przez roztocze kurzu domowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 54. Podsumowanie wyników skuteczności 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) vs PLA u dzieci w wieku 5-11 lat z AR/C ± astmą wywołanymi przez HDM.

Punkt końcowy	Wyniki
Pierwszorzędowy punkt końcowy	
Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w AR (TCRS)	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w AR (TCRS) w porównaniu do grupy PLA po 8 i 16 tyg. oraz po 1 roku leczenia (MD=-1,0 pkt [95%CI: -1,4; -0,5], -22% [95% CI: -31,1; -12,0], p<0,0001). Różnica pomiędzy terapiami była istotna klinicznie.
Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe	
Średnie nasilenie objawów AR (DSS)	- W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa w porównaniu do grupy placebo po 8 i 16 tyg. oraz po 1 roku leczenia (MD=-0,4 pkt [95%CI: -0,6; -0,2], -22,2% [95% CI: -30,8; -12,8], p<0,0001). - Po 1 roku leczenia istotnie statystycznie większą redukcję w grupie 12 SQ-HDM w porównaniu do PLA obserwowano w przypadku każdego ocenianego objawu, tj. kataru (-24,4%), zatkanego nosa (-22,2%), świądu nosa (-28,3%) i kichania (-23,3%).
Średnie zużycie leków w AR (DMS)	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa w porównaniu do placebo po 8 i 16 tyg. oraz po 1 roku leczenia (MD=-0,5 pkt [95%CI: -0,8; -0,2], -25,3% [95% CI: -38,3; -10,5], p=0,0016).
Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w ARC (TCS)	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek w porównaniu do PLA po 8 i 16 tyg. oraz po 1 roku leczenia (MD=-1,1 pkt [95%CI: -1,7; -0,6], p<0,0001).
Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe	
Średnie nasilenie objawów ARC (DSS)	W grupie 12 SQ-HDM SLIT raportowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia (MD=-0,5 pkt [95% CI: -0,7; -0,3], p<0,001).
Średnie zużycie	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie

Punkt końcowy	Wyniki
leków w ARC (DMS)	mniejsze średnie zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek w porównaniu do PLA po 1 roku leczenia (MD=-0,6 pkt [95% CI: -1,0; -0,2], p=0,0018).
Jakość życia wg kwestionariusza PRQLQ	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie lepszą jakość życia wg kwestionariusza PRQLQ w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia ogółem (MD=-0,2 pkt [95%CI: -0,2; -0,1], p<0,0001) oraz w każdej analizowanej domenie: objawy ze strony nosa (-18,6%), objawy ze strony oczu (-19,3%), inne objawy (-13,8%), ograniczenie aktywności (-18,5%), problemy praktyczne (-15,3%).
Średnie nasilenie objawów astmy	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów astmy w porównaniu do grupy PLA (MD=-0,1 pkt [95% CI: -0,2; -0,0], p=0,002). Redukcja względna wyniosła -27,8% [95% CI: -46,5; -3,9].
Odsetek dni bez użycia SABA	W grupie 12 SQ-HDM SLIT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku dni bez użycia SABA (w ciągu ostatnich 8 tygodni okresu leczenia) w porównaniu do grupy PLA (OR=1,8 [95% CI: 1,0; 3,3], p=0,0527).
Liczba inhalacji SABA w tygodniu	Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA pod względem liczby inhalacji SABA w tygodniu (MD=-0,4 [95%CI: -1,0; 0,1], -29,6% [95% CI: -57,4; 10,8], p=ns).
Odsetek nocnych wybudzeń wymagających użycia SABA*	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek wybudzeń wymagających użycia SABA (w ciągu ostatnich 8 tygodni okresu leczenia) w porównaniu do grupy PLA (OR=0,6 [95% CI: 0,4; 1,0], p=0,028).
Odsetek dni z łagodnymi objawami AR	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek dni z łagodnymi objawami AR w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia (OR=1,8 [95%CI: 1,3; 2,5], p=0,0008).
Odsetek dni z zaostrzeniem AR	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek dni z zaostrzeniem AR w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia (OR=0,6 [95%CI: 0,4; 0,7], p<0,0001).
CSMS w AR	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w AR w skali CSMS według EAACI w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia (MD=-0,2 pkt [95%CI: -0,3; -0,1], p<0,0001).
CSMS w ARC	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w ARC w skali CSMS według EAACI w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia (MD=-0,2 pkt [95%CI: -0,3; -0,1], p<0,0001).
Parametry immunologiczne	
Stężenie IgE	W badaniu MATIC obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost stężenia swoistych IgE (<i>D. pteronyssinus</i> i <i>D. farinae</i>) oraz całkowitego stężenia IgE w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do PLA po 52-57 tygodniach leczenia (odpowiednio MD=0,20 [95% CI: 0,15; 0,25], p<0,00001 i MD=0,30 [95% CI: 0,25; 0,35], p<0,00001 oraz MD=0,20 [95% CI: 0,15; 0,25], p<0,00001).
Stężenie IgG4	W badaniu MATIC obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost stężenia swoistych IgG4 (<i>D. pteronyssinus</i> i <i>D. farinae</i>) w

Punkt końcowy	Wyniki
	grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA po 52-57 tygodniach leczenia (odpowiednio MD=0,60 [95% CI: 0,54; 0,66], $p<0,00001$ i MD=0,70 [95% CI: 0,63; 0,77], $p<0,00001$).
Stężenie IgE-BF	W badaniu MATIC obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost stężenia czynników blokujących IgE (IgE-BF) w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA po 52-57 tygodniach leczenia (MD=0,40 [95% CI: 0,34; 0,46], $p<0,00001$).

AR - alergiczny nieżyt nosa; ARC - alergiczny nieżyt nosa i alergiczne zapalenie spojówek; IgE - immunoglobulina E; IgG₄ - immunoglobulina G₄; PRQLQ - kwestionariusz jakości życia w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek u dzieci (*Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*); SABA - krótkodziałające beta2-mimetyki (ang. *short acting beta agonists*); * eksploracyjny punkt końcowy.

Analiza bezpieczeństwa wykazała zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie 12 SQ-HDM SLIT, co jest naturalną obserwacją w przypadku porównania z placebo, przy czym należy podkreślić, że obserwacja ta dotyczyła głównie łagodnych i miejscowych zdarzeń niepożądanych, które występowały tylko na początku leczenia i ustępowały w ciągu kilku dni (mediana czasu trwania: 1-2 dni). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały reakcje miejscowe, głównie w postaci podrażnień i świądu w obrębie jamy ustnej i gardła. Co ważne, w badaniu nie raportowano przypadków ciężkiej anafilaksji i zgonów, ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością, a ogólnoustrojowe reakcje alergiczne wystąpiły tylko u trzech osób (0,41%) w grupie 12 SQ-HDM SLIT i u dwóch osób (0,27%) w grupie placebo, co świadczy o bezpieczeństwie tabletek podjęzykowych. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie bezpieczeństwa produktu 12 SQ-HDM SLIT vs PLA na podstawie wyników badania MATIC.

Tab. 55. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) vs PLA u dzieci z alergicznym nieżymem nosa.

Punkt końcowy	Więcej w grupie 12 SQ-HDM SLIT vs PLA	Brak różnic 12 SQ-HDM vs PLA
TEAEs łącznie	ZN łącznie, ZN o łagodnym nasileniu, ZN wyleczone, ZN o nieznanym statusie wyleczenia, ZN bez wpływu na leczenie, ciężkie ZN, ZN powodujące przerwanie leczenia	ZN o umiarkowanym nasileniu, ZN o dużym nasileniu, ZN wyleczone z następstwami, ZN niewyleczone, ZN powodujące tymczasowe zmiany w podawaniu leku, ZN o nieznanym wpływie na leczenie
Poszczególne TEAEs	świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła, ból w nadbrzuszu, świąd ucha, obrzęk warg, pieczenie jamy ustnej, nudności, obrzęk jamy ustnej, obrzęk języka, owrzodzenia jamy ustnej, obrzęk gardła, owrzodzenia języka	zapalenie nosogardła, zaburzenia smaku, biegunka, wymioty, utrata zębów, COVID-19, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, infekcja dróg oddechowych, grypa, zapalenie migdałków, infekcje górnych dróg oddechowych
TRAEs łącznie	ZN łącznie, ZN o łagodnym nasileniu, ZN o umiarkowanym nasileniu, ZN wyleczone, ZN bez wpływu na leczenie	ZN o dużym nasileniu, ciężkie ZN, ZN niewyleczone, ZN o nieznanym statusie wyleczenia, ZN powodujące tymczasowe zmiany w podawaniu leku, ZN prowadzące do przerwania leczenia

Punkt końcowy	Więcej w grupie 12 SQ-HDM SLIT vs PLA	Brak różnic 12 SQ-HDM vs PLA
Poszczególne TRAEs	świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła, świąd ucha, ból w nadbrzuszu, obrzęk warg, pieczenie jamy ustnej, nudności, obrzęk języka, obrzęk jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, obrzęk gardła, owrzodzenie języka, wymioty	zaburzenia smaku, biegunka

TEAEs – zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*); TRAEs – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*); ZN – zdarzenia niepożądane.

Włączone do analizy dodatkowe dowody naukowe dotyczące stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo preparatu w leczeniu dzieci z AR wywołanym przez roztocze kurzu domowego, jednak znaczne różnice w projekcie badań, charakterystyce wyjściowej populacji czy sposobie raportowania wyników nie pozwalają na przeprowadzenie porównań z preparatem Acarizax® (rozdz. 7.1). Z kolei analiza badań z udziałem różnych preparatów SCIT na przestrzeni lat pokazuje, że ryzyko wystąpienia systemowych reakcji niepożądanych i reakcji kończących się zgonem jest wyższe w grupie SCIT niż Acarizax®. Na podstawie przedstawionych danych można uznać, że preparat Acarizax® cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z immunoterapią podskórną (rozdz. 7.2), co potwierdzają światowe wytyczne, zgodnie z którymi tabletki SLIT charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje SCIT, dzięki czemu SLIT można stosować w domu (po przyjęciu pierwszej dawki pod nadzorem lekarza), natomiast SCIT – zawsze pod nadzorem lekarza (ARIA 2019).

12 Wnioski

Analizę przeprowadzono na podstawie 1 wysokiej jakości badania RCT przeprowadzonego w analizowanej populacji chorych (MATIC, MT-12), gdzie Acarizax® porównano z placebo (przy czym w obu ramionach dopuszczono stosowanie leczenia objawowego), ponieważ nie odnaleziono żadnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Novo-Helisen Depot®, spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego.

Przeprowadzone analizy wykazały istotną statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej w porównaniu do placebo w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa (istotną przewagę wykazano również w przypadku osobnej analizy każdego objawu, tj. kataru, zatkanego nosa, świądu nosa i kichania) oraz zapalenia spojówek. Dodatkowo, wykazano mniejsze zużycie leków przeciwalergiczných, większą częstość występowania dni z łagodnymi objawami AR, mniejszy odsetek dni z zaostrzeniem AR, co przełożyło się na istotną poprawę jakości życia chorych według kwestionariusza PRQLQ (istotną przewagę wykazano również w przypadku osobnej analizy każdej domeny kwestionariusza PRQLQ dotyczącej oceny objawów ze strony nosa, objawów ze strony oczu, innych objawów, ograniczenia aktywności i problemów praktycznych) w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA. Analizy przeprowadzone w podgrupach w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego wykazały istotne statystycznie przewagi 12 SQ-HDM SLIT zarówno u pacjentów z astmą, jak i bez astmy (analiza predefiniowana) oraz u pacjentów z monosensytyzacją i polisensytyzacją (analiza *post-hoc*), przy czym numerycznie większy efekt widoczny był u pacjentów bardziej obciążonych, tj. z astmą i polisensytyzacją.

Dla pierwszorzędowego punktu końcowego oraz wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, różnica względna pomiędzy terapiami była wyższa niż 22% na korzyść 12 SQ-HDM SLIT, a więc była istotna klinicznie biorąc pod uwagę minimalną istotną klinicznie różnicę względną dla immunoterapii alergenowej w porównaniu do placebo równą 20% zaproponowaną przez *the World Allergy Organization* (WAO) (WAO 2009). Podobnie, zgodnie z określonymi w protokole zaleceniami FDA dotyczącymi względnej różnicy pomiędzy terapiami wynoszącej $\geq 15\%$ (dolna granica przedziału ufności $\geq 10\%$) dla pierwszorzędowego punktu końcowego, istotność kliniczna w badaniu MATIC została osiągnięta (Schuster 2024). Pierwszy istotny statystycznie efekt raportowano już po 8 tygodniach terapii, który sukcesywnie rósł w miarę upływu czasu aż do zakończenia badania.

W subpopulacji pacjentów z astmą obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów astmy, co przełożyło się m.in. na zwiększenie odsetka dni bez użycia SABA oraz zmniejszenie liczby inhalacji SABA w tygodniu i odsetka nocnych wybudzeń wymagających użycia SABA, co ma szczególne znaczenie w ocenie ekonomicznych konsekwencji astmy, gdyż leczenie zaostrzeń jest istotnym czynnikiem wpływającym na koszty terapii pacjentów z astmą. Należy przy tym pamiętać, że celem badania nie było wykazanie skuteczności 12 SQ-HDM SLIT w astmie, wyjściowe nasilenie objawów astmy i zużycie leków nie było znaczne, ponieważ większość chorych miała astmę łagodną lub sezonową, tym bardziej uzyskanie przewag w tej subpopulacji chorych pokazuje

skuteczność leku, zwłaszcza że analizy przeprowadzono na niemal 3-krotnie mniejszej liczbie pacjentów w porównaniu do liczebności populacji całkowitej z badania.

Pod wpływem stosowania 12 SQ-HDM SLIT, w badaniu obserwowano istotne zwiększenie stężenia przeciwciał IgE i IgG₄ oraz czynników blokujących IgE we krwi, co może stanowić dobrą prognozę utrzymywania się odpowiedzi na leczenie po zakończeniu badania oraz leczenia.

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

Analiza bezpieczeństwa wykazała zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie 12 SQ-HDM SLIT, co jest naturalną obserwacją w przypadku porównania z placebo, przy czym należy podkreślić, że obserwacja ta dotyczyła głównie łagodnych i miejscowych zdarzeń niepożądanych, które występowały tylko na początku leczenia i ustępowały w ciągu kilku dni (mediana czasu trwania: 1-2 dni). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały reakcje miejscowe, głównie w postaci podrażnień i świądu w obrębie jamy ustnej i gardła. Co ważne, w badaniu nie raportowano przypadków ciężkiej anafilaksji i zgonów, ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością, a ogólnoustrojowe reakcje alergiczne wystąpiły tylko u trzech osób (0,41%) w grupie 12 SQ-HDM SLIT i u dwóch osób (0,27%) w grupie placebo, co świadczy o bezpieczeństwie tabletek podjęzykowych.

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

Pomimo powszechnego przekonania o braku przestrzegania zaleceń lekarskich w warunkach domowych, wyniki badania MATIC wskazują na bardzo wysoki stopień dyscypliny terapeutycznej u chorych przyjmujących immunoterapię podjęzykową, wynoszący ponad 95%.

Włączone do analizy dodatkowe dowody naukowe dotyczące stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo preparatu w leczeniu dzieci z AR wywołanym przez roztocze kurzu domowego, jednak znaczne różnice w projekcie badań, charakterystyce wyjściowej populacji czy sposobie raportowania wyników nie pozwalają na przeprowadzenie porównań z preparatem Acarizax®. Z kolei analiza badań z udziałem różnych preparatów SCIT na przestrzeni lat pokazuje, że ryzyko wystąpienia systemowych reakcji niepożądanych i reakcji kończących się zgonem jest wyższe w grupie SCIT niż Acarizax®. Na podstawie przedstawionych danych można uznać, że preparat Acarizax® cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z immunoterapią podskórną, co potwierdzają światowe wytyczne, zgodnie z którymi tabletki SLIT charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje SCIT, dzięki czemu SLIT można stosować w domu (po przyjęciu pierwszej dawki pod nadzorem lekarza), natomiast SCIT - zawsze pod nadzorem lekarza (ARIA 2019).

Biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego, należy uznać, że preparat Novo-Helisen Depot® jest aktualnie stosowany i refundowany w Polsce, pomimo braku potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych wysokiej jakości.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot®, a także badań porównujących stosowanie preparatu Novo-Helisen Depot® w porównaniu z leczeniem objawowym umożliwiającym porównanie pośrednie, **wnioskowanie o przewadze immunoterapii podjęzykowej nad obecnie stosowaną immunoterapią podskórną jest bardzo ograniczone.**

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

13 Aneks

13.1 Refundowane technologie medyczne

W tabeli poniżej przedstawiono preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu AR u dzieci w wieku 5-11 lat (Obwieszczenie MZ).

Tab. 56. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu AR u dzieci w wieku 5-11 lat (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Pozom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Immunoterapia											
Alergeny kurzu domowego	Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 50 TU/ml lub 50 PNU/ml; 2 - 500 TU/ml lub 500 PNU/ml; 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	3 fiol.po 4,5 ml (stężenia 1-3)	05909990001118	214.1	330,92	357,39	378,84	402,31	402,31	ryczałt	19,41
Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego	Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	1 fiol.po 4,5 ml (stężenie 3)	05909991047061	214.1	490,00	529,20	560,95	583,02	348,15	ryczałt	251,67
Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego	Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	2 fiol.po 4,5 ml (stężenie 3)	05909990766871	214.1	980,00	1058,40	1121,90	1152,86	696,31	ryczałt	490,15
Leczenie objawowe											
Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas	Diprophos, zawiesina do wstrzykiwań, 6,43+2,63 mg/ml	5 ampulek po 1 ml	05909990121625	81.1	50,00	54,00	57,24	68,41	68,41	50%	34,16
Dexamethasonum	Demezoon, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	81.2	21,50	23,22	24,61	32,08	32,08	ryczałt	3,20
Dexamethasonum	Demezoon, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	81.2	43,00	46,44	49,23	60,04	60,04	ryczałt	5,69
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991484729	81.2	231,80	250,34	265,37	285,78	285,78	ryczałt	28,44
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	81.2	233,92	252,63	267,80	288,21	288,21	ryczałt	28,44
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	81.2	46,78	50,52	53,56	64,37	64,37	ryczałt	5,69
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	81.2	464,20	501,34	531,41	559,19	559,19	ryczałt	56,89
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991472603	81.2	92,90	100,33	106,35	121,16	121,16	ryczałt	11,38
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	81.2	93,57	101,06	107,11	121,92	121,92	ryczałt	11,38
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	81.2	15,60	16,85	17,86	22,66	16,09	ryczałt	8,79
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	20 szt.	05900411007351	81.2	233,94	252,66	267,82	288,23	288,23	ryczałt	25,60
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	20 szt.	05900411007276	81.2	46,79	50,53	53,57	64,38	64,37	ryczałt	5,13
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	81.2	7,80	8,42	8,96	11,75	8,05	ryczałt	6,21
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	20 szt.	05900411007313	81.2	93,58	101,07	107,13	121,94	121,94	ryczałt	10,24

Acarizax® w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Pozio- m odpłat- ności	Dopła- t a świadc- zeniobi- orcy
Methylprednisoloni acetat	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990154814	82.2	9,70	10,48	11,10	15,33	15,33	50%	7,67
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	15,68	15,33	50%	8,02
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 16 mg	50 szt.	05909990683215	82.3	30,00	32,40	34,34	44,12	44,12	ryczałt	11,38
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990683123	82.3	6,00	6,48	7,02	9,74	8,33	ryczałt	4,61
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990835539	82.3	22,68	24,49	25,96	33,31	33,31	ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990834501	82.3	6,00	6,48	7,02	9,74	8,33	ryczałt	4,61
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	05909990834464	82.3	11,34	12,25	12,98	17,68	16,66	ryczałt	4,43
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990316618	82.3	22,69	24,51	25,97	33,32	33,32	ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990316519	82.3	5,98	6,46	7,00	9,72	8,33	ryczałt	4,59
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	82.4	8,90	9,61	10,18	13,13	9,09	ryczałt	7,24
Prednisolonum	Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991356712	82.4	25,00	27,00	28,62	36,36	36,36	ryczałt	4,27
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	82.5	8,60	9,29	9,85	10,72	1,51	ryczałt	9,65
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5	18,70	20,20	21,41	25,84	15,07	ryczałt	12,57
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5	25,00	27,00	28,62	35,64	30,14	ryczałt	8,79
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	82.5	26,00	28,08	29,76	37,67	37,67	ryczałt	4,80
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	82.5	11,30	12,20	12,94	15,47	7,53	ryczałt	10,03
Fluticasoni propionas	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	2 poj. po 120 daw.	05908289660371	196.0	21,80	23,54	24,96	31,09	25,90	50%	18,14
Fluticasoni propionas	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę donosową	1 poj. po 120 daw.	05909990570720	196.0	10,90	11,77	12,47	16,20	12,95	50%	9,73
Fluticasoni propionas	Flixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	poj. 10 ml (120 dawek)	05909990933839	196.0	11,05	11,93	12,65	16,38	12,95	50%	9,91
Mometasoni fuoras	Momester, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	140 dawek	05909991195366	196.0	11,60	12,53	13,28	17,46	15,11	50%	9,91
Mometasoni fuoras	Metmin, aerozol do nosa, 50 µg/dawkę	1 but.po 140 dawek	05909991141004	196.0	10,85	11,72	12,42	16,60	15,11	50%	9,05

Acarizax® w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Pozom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
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	15,11	15,11	50%	7,56
Mometasoni furoas	Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 but.po 140 dawek	05909991099688	196.0	9,55	10,31	10,93	15,11	15,11	50%	7,56
Mometasoni furoas	Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	2 but.po 140 daw.	05909991099695	196.0	19,10	20,63	21,87	28,60	28,60	50%	14,30
Cetirizine dihydrochloride	Amertil, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909990410729	207.1	6,00	6,48	7,02	9,86	9,00	30%	3,20
Cetirizine dihydrochloride	Amertil, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990410736	207.1	9,28	10,02	10,63	14,64	13,51	30%	4,66
Cetirizini dihydrochloridum	Alermed, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990910793	207.1	10,00	10,80	11,45	15,46	13,51	30%	6,00
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990569441	207.1	9,99	10,79	11,44	15,45	13,51	30%	5,39
Cetirizini dihydrochloridum	Amertil, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05907695215250	207.1	17,95	19,39	20,55	27,07	27,01	30%	7,34
Cetirizini dihydrochloridum	Letizen, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909990869725	207.1	6,57	7,10	7,64	10,48	9,00	30%	4,18
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990184637	207.1	9,99	10,79	11,44	15,45	13,51	30%	5,99
Desloratadinum	Dasselta, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991032838	207.1	10,10	10,91	11,57	15,58	13,51	30%	6,12
Desloratadinum	Dasselta, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991032852	207.1	29,34	31,69	33,59	41,65	40,52	30%	13,29
Desloratadinum	Delortan, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990969654	207.1	8,93	9,64	10,23	14,24	13,51	30%	4,78
Desloratadinum	Delortan, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909990969678	207.1	25,45	27,49	29,14	37,20	37,20	30%	11,16
Desloratadinum	Deslodyna, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990964611	207.1	10,10	10,91	11,57	15,58	13,51	30%	5,51
Desloratadinum	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991359454	207.1	7,00	7,56	8,10	12,11	12,11	30%	3,63
Desloratadinum	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	08901175035427	207.1	14,38	15,53	16,46	22,98	22,98	30%	6,89
Desloratadinum	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991359478	207.1	21,55	23,27	24,67	32,73	32,73	30%	9,82
Desloratadinum	Dynid, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990979981	207.1	8,50	9,18	9,73	13,74	13,51	30%	4,28
Desloratadinum	Dynid, tabl., 5 mg	60 szt.	05902020241669	207.1	16,50	17,82	18,89	25,41	25,41	30%	7,62
Desloratadinum	Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2.5 mg	30 szt.	05909990981359	207.1	6,53	7,05	7,59	9,83	6,75	30%	5,11

Acarizax® w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Desloratadinum	Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	30 szt.	05909990981373	207.1	13,05	14,09	14,94	18,95	13,51	30%	9,49
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909991499785	207.1	17,00	18,36	19,46	25,98	25,98	30%	7,79
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909991480172	207.1	17,15	18,52	19,63	26,15	26,15	30%	7,85
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909990994533	207.1	17,90	19,33	20,49	27,01	27,01	30%	8,10
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991499792	207.1	25,50	27,54	29,19	37,25	37,25	30%	11,18
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991480189	207.1	25,70	27,76	29,42	37,48	37,48	30%	11,24
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909990994540	207.1	25,75	27,81	29,48	37,54	37,54	30%	11,26
Levocetirizine	Zyx, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05907695215014	207.1	24,35	26,30	27,87	34,10	25,21	30%	14,80
Levocetirizini dihydrochloridum	Alergimed, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	08595566452292	207.1	9,63	10,40	11,03	15,04	13,51	30%	5,58
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	20 szt.	05909990656929	207.1	9,60	10,37	10,99	13,83	9,00	30%	7,53
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990656936	207.1	12,20	13,18	13,96	17,76	12,60	30%	8,94
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990656943	207.1	14,40	15,55	16,48	20,49	13,51	30%	11,03
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991462475	207.1	28,40	30,67	32,51	40,57	40,52	30%	12,21
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991192600	207.1	33,95	36,67	38,87	46,93	40,52	30%	18,57
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 tabl.	05909991449186	207.1	28,70	31,00	32,85	40,91	40,52	30%	12,55
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990904129	207.1	13,75	14,85	15,75	19,55	12,60	30%	9,66
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05906414000726	207.1	18,57	20,06	21,25	27,48	25,21	30%	8,85
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05906414000733	207.1	27,85	30,08	31,88	39,63	37,81	30%	11,84
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990790807	207.1	9,00	9,72	10,30	14,10	12,60	30%	5,28

Acarizax® w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05902020241133	207.1	18,10	19,55	20,73	26,96	25,21	30%	9,31
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05902020241140	207.1	27,10	29,27	31,03	38,78	37,81	30%	12,31
Levocetirizini dihydrochloridum	Nossin, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909991060589	207.1	9,08	9,81	10,39	14,19	12,60	30%	5,37
Levocetirizini dihydrochloridum	Zyx, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990765034	207.1	13,45	14,53	15,40	19,20	12,60	30%	9,34
Levocetirizini dihydrochloridum	Zyx, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05907695215267	207.1	27,75	29,97	31,77	39,52	37,81	30%	11,74
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990739233	207.1	11,02	11,90	12,61	16,62	13,51	30%	7,16
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990223343	207.1	22,04	23,80	25,23	31,75	27,01	30%	12,84
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990223350	207.1	35,10	37,91	40,19	48,25	40,52	30%	19,89
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990795420	207.1	11,20	12,10	12,82	16,83	13,51	30%	6,63
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990670253	207.1	22,14	23,91	25,35	31,87	27,01	30%	11,66
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990670260	207.1	33,30	35,96	38,12	46,18	40,52	30%	16,04
Loratadinum	Loratan, kaps. miękkie, 10 mg	30 szt.	05909990909049	207.1	11,50	12,42	13,17	17,18	13,51	30%	6,95
Rupatadinum	Rupaller, tabl., 10 mg	100 szt.	05909991429881	207.1	23,33	25,20	26,71	35,28	35,28	30%	10,58
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 butelka 10 ml	05909991103811	207.2	6,29	6,79	7,33	10,66	10,66	30%	2,88
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 butelka 20 ml	05909991103835	207.2	11,10	11,99	12,71	18,27	18,27	30%	4,93
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, syrop, 5 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990851119	207.2	9,24	9,98	10,57	13,90	11,25	30%	5,43
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, roztwór doustny, 1 mg/ml	75 ml	05909990781515	207.2	7,68	8,29	8,83	11,44	8,44	30%	5,53
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 but. 20 ml	05909991386672	207.2	10,90	11,77	12,47	18,03	18,03	30%	5,41
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 but. 20 ml	05909991457020	207.2	11,48	12,40	13,14	18,70	18,70	30%	5,61
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml	20 ml	05909990184736	207.2	10,90	11,77	12,47	18,03	18,03	30%	5,41

Acarizax® w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Pozio m odpłat ności	Dopłat a świadc zenia obcy
Desloratadinum	Delortan, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 120 ml	05909990969364	207.2	8,62	9,31	9,87	13,78	13,50	30%	4,33
Desloratadinum	Deslodyna, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	150 ml (but.)	05909990964574	207.2	12,20	13,18	13,96	18,50	16,88	30%	6,01
Desloratadinum	Dynid, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	150 ml	05909990975921	207.2	10,78	11,64	12,34	16,88	16,88	30%	5,06
Desloratadinum	Hitaxa, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 150 ml	05909990981458	207.2	14,00	15,12	16,03	20,57	16,88	30%	8,75
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990904099	207.2	16,58	17,91	18,98	24,54	22,51	30%	7,90
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05902020241713	207.2	15,16	16,37	17,36	22,92	22,51	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	15,36	16,59	17,58	23,14	22,51	30%	7,38
Levocetirizini dihydrochloridum	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990619627	207.2	16,86	18,21	19,30	24,86	22,51	30%	9,10
Loratadinum	Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml	120 ml	05909990739318	207.2	8,60	9,29	9,85	13,76	13,50	30%	4,31
Loratadinum	Loratan, syrop, 5 mg/5 ml	125 ml	05909990839018	207.2	11,00	11,88	12,59	16,61	14,07	30%	6,08

* część z wymienionych leków dostępna jest bezpłatnie w ramach listy D1 (dla osób do ukończenia 18. roku życia; w tym preparaty Novo-Helisen Depot®).

13.2 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 57. 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.

13.3 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

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

13.4 Arkusz oceny badania wg skali NICE

Arkusz oceny jakości badań jednoramiennych (w tym opisowych, seria przypadków) wg NICE składa się z 8 pytań, na które można odpowiedzieć tak (1 pkt) lub nie (0 pkt). Możliwe do uzyskania punkty mieszczą się w zakresie od 0 (niska jakość) do 8 (wysoka jakość, przy czym należy pamiętać o opisowym charakterze badań, które z definicji są znacznie niższej jakości w porównaniu do badań kontrolowanych, zwłaszcza randomizowanych).

Tab. 58. 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

13.5 Spis badań włączonych

Tab. 59. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania skuteczności klinicznej		
1	MATIC	Publikacje pełnotekstowe: Schuster A, Caimmi D, Nolte H, Novakova S, Mikler J, Foss-Skiftesvik MH, Østerdal AS, Emeryk A, Gagnon R, Pfaar O. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet (12 SQ-HDM) in children with allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis with or without asthma (MT-12): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Lancet Reg Health Eur. 2024 Nov 26;48:101136. Doniesienia konferencyjne: Caimmi D, Nolte H, Pfaar O, Foss-Skiftesvik M, Osterdal A, Schuster A. R042 SAFETY OF THE HOUSE DUST MITE SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY TABLET IN A PEDIATRIC ALLERGIC RHINITIS/RHINOCONJUNCTIVITIS TRIAL. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, Volume 133, Issue 6, Supplement, November 2024, Page S18. Nolte H, Caimmi D, Pfaar O, Bennett JK, Foss-Skiftesvik M, Schuster A. HOUSE DUST MITE SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY TABLET FOR ALLERGIC RHINITIS/RHINOCONJUNCTIVITIS IN MONOSENSITIZED AND POLYSENSITIZED CHILDREN. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, Volume 133, Issue 6, Supplement, November 2024, Page S18. Nolte H, Caimmi D, Schuster A, Pfaar O, Foss-Skiftesvik M. ONSET OF EFFECT IN A PEDIATRIC HOUSE DUST MITE SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY TABLET ALLERGIC RHINITIS/RHINOCONJUNCTIVITIS TRIAL. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, Volume 133, Issue 6, Supplement, November 2024, Page S19.
Badania efektywności praktycznej		
-	-	-
Opracowania wtórne, raporty HTA		
-	-	-

Nie zidentyfikowano badań dla Novo-Helisen Depot, spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

13.6 Spis badań wykluczonych

Tab. 60. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - skuteczność kliniczna		
1	Aydogan M, Eifan AO, Keles S, Akkoc T, Nursoy MA, Bahceciler NN, Barlan IB. Sublingual immunotherapy in children with allergic rhinoconjunctivitis mono-sensitized to house-dust-mites: a double-blind-placebo-controlled randomised trial. Respir Med. 2013 Sep;107(9):1322-9.	Niewłaściwa interwencja (Staloral® krople)
2	Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. Clin Exp	Niewłaściwa interwencja (ALK krople)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Allergy. 2003 Feb;33(2):206-10.	
3	Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN, Barlan IB. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. Clin Exp Allergy. 2010 Jun;40(6):922-32.	Niewłaściwa interwencja (ALK krople i Alutard® SQ)
4	Karakoc-Aydiner E, Eifan AO, Baris S, Gunay E, Akturk E, Akkoc T, Bahceciler NN, Barlan IB. Long-Term Effect of Sublingual and Subcutaneous Immunotherapy in Dust Mite-Allergic Children With Asthma/Rhinitis: A 3-Year Prospective Randomized Controlled Trial. J Investig Allergol Clin Immunol. 2015;25(5):334-42.	Niewłaściwa interwencja (ALK krople i Alutard® SQ)
5	Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. Int Arch Allergy Immunol. 2012;157(3):288-98.	Niewłaściwa populacja (wszyscy pacjenci z astmą)
6	Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Two year follow-up of clinical and inflammation parameters in children monosensitized to mites undergoing subcutaneous and sublingual immunotherapy. Asian Pac J Allergy Immunol. 2013 Sep;31(3):233-41.	Niewłaściwa populacja (wszyscy pacjenci z astmą)
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Altas U, Cetemen A, Altas ZM, Akkelle E, Ozkars MY. Retrospective evaluation of adverse reactions after subcutaneous allergen-specific immunotherapy in children with house dust mite allergy. North Clin Istanbul. 2023 Sep 25;10(5):675-680.	Niewłaściwa interwencja (niedoprecyzowana nazwa i dawkowanie leku) i populacja (wiek 5-17 lat)
2	Sánchez J, Alvarez L, García E. Real-world study: drug reduction in children with allergic rhinitis and asthma receiving immunotherapy. Immunotherapy. 2023 Mar;15(4):253-266.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Opracowania wtórne		
1	Chelladurai Y, Suarez-Cuervo C, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Segal JB, Lin SY. Effectiveness of subcutaneous versus sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013 Jul-Aug;1(4):361-9.	Wszystkie badania włączone do opracowania nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu
2	Chen L, Lei L, Cai Y, Li T. Specific sublingual immunotherapy in children with perennial rhinitis: a systemic review and meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol. 2020 Nov;10(11):1226-1235.	Wszystkie badania włączone do opracowania nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu
3	Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, Canonica GW. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. Allergy. 2009 Nov;64(11):1570-9.	Wszystkie badania włączone do opracowania nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu
4	Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, Agarwal A, Netuveli G, Roberts G, Pfaar O, Muraro A, Ansotegui IJ, Calderon M, Cingi C, Durham S, van Wijk RG,	Wszystkie badania włączone do opracowania nie spełniają kryteriów włączenia do

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Halken S, Hamelmann E, Hellings P, Jacobsen L, Knol E, Larenas-Linnemann D, Lin S, Maggina P, Mösges R, Oude Elberink H, Pajno G, Panwankar R, Pastorello E, Penagos M, Pitsios C, Rotiroti G, Timmermans F, Tsilochristou O, Varga EM, Schmidt-Weber C, Wilkinson J, Williams A, Worm M, Zhang L, Sheikh A. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. <i>Allergy</i> . 2017 Nov;72(11):1597-1631.	niniejszego przeglądu
5	Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Macchia L, Di Lorenzo G. Efficacy of allergen immunotherapy in reducing the likelihood of developing new allergen sensitizations: a systematic review. <i>Allergy</i> . 2017 May;72(5):691-704.	Wszystkie badania włączone do opracowania nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu
6	Di Lorenzo G, Leto-Barone MS, La Piana S, Plaia A, Di Bona D. The effect of allergen immunotherapy in the onset of new sensitizations: a meta-analysis. <i>Int Forum Allergy Rhinol</i> . 2017 Jul;7(7):660-669.	Wszystkie badania włączone do opracowania nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu
7	Feng B, Xiang H, Jin H, Gao J, Huang S, Shi Y, Chen R, Chen B. Efficacy of Sublingual Immunotherapy for House Dust Mite-Induced Allergic Rhinitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Allergy Asthma Immunol Res</i> . 2017 May;9(3):220-228.	Wszystkie badania włączone do opracowania nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu
8	Kristiansen M, Dhimi S, Netuveli G, Halken S, Muraro A, Roberts G, Larenas-Linnemann D, Calderón MA, Penagos M, Du Toit G, Ansotegui IJ, Kleine-Tebbe J, Lau S, Matricardi PM, Pajno G, Papadopoulos NG, Pfaar O, Ryan D, Santos AF, Timmermanns F, Wahn U, Sheikh A. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> . 2017 Feb;28(1):18-29.	Wszystkie badania włączone do opracowania nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu
9	Kulalert P, Phinyo P, Lao-Araya M. Efficacy and safety of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. <i>World Allergy Organ J</i> . 2022 Sep 7;15(9):100691.	Wszystkie badania włączone do opracowania nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu
10	Larenas-Linnemann D, Blaiss M, Van Bever HP, Compalati E, Baena-Cagnani CE. Pediatric sublingual immunotherapy efficacy: evidence analysis, 2009-2012. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> . 2013 Jun;110(6):402-415.e9.	Wszystkie badania włączone do opracowania nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu
11	Olaguibel JM, Alvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> . 2005;15(1):9-16.	Wszystkie badania włączone do opracowania nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu
12	Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, Canonica GW. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> . 2006 Aug;97(2):141-8.	Wszystkie badania włączone do opracowania nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu
13	Phinyo P, Krikeerati T, Wongyikul P, Lao-Araya M, Thongngarm T. House dust mite allergen immunotherapy for monosensitized versus polysensitized patients with allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. <i>Asian Pac J</i>	Wszystkie badania włączone do opracowania nie spełniają kryteriów włączenia do

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Allergy Immunol. 2022 Dec 1;40(4):337-352.	niniejszego przeglądu
14	Purkey MT, Smith TL, Ferguson BJ, Luong A, Reisacher WR, Pillsbury HC 3rd, Toskala E. Subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis: an evidence based review of the recent literature with recommendations. Int Forum Allergy Rhinol. 2013 Jul;3(7):519-31.	Wszystkie badania włączone do opracowania nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu
15	Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Dec 8;2010(12):CD002893.	Wszystkie badania włączone do opracowania nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu
16	Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). Allergy. 2011 Jun;66(6):740-52.	Wszystkie badania włączone do opracowania nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu
17	Sopo SM, Macchiaiolo M, Zorzi G, Tripodi S. Sublingual immunotherapy in asthma and rhinoconjunctivitis; systematic review of paediatric literature. Arch Dis Child. 2004 Jul;89(7):620-4.	Wszystkie badania włączone do opracowania nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu
18	Telia AA, Telia AZ, Machavariani K, Telia Z. SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY FOR ALLERGIC ASTHMA AND RHINITIS. Georgian Med News. 2018 Mar;(276):123-130.	Wszystkie badania włączone do opracowania nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu
19	Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. Allergy. 2005 Jan;60(1):4-12.	Wszystkie badania włączone do opracowania nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu
20	Yang J, Lei S. Efficacy and safety of sublingual versus subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Front Immunol. 2023 Dec 15;14:1274241.	Wszystkie badania włączone do opracowania nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu
21	Yang J, Zhang L, Zhao Z, Liao S. Sublingual immunotherapy for pediatric allergic conjunctivitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int Forum Allergy Rhinol. 2018 Nov;8(11):1253-1259.	Wszystkie badania włączone do opracowania nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu

13.7 Skale zastosowane w badaniach włączonych do analizy

13.7.1 Skala oceny nasilenia objawów i zużycia leków przeciwalergiczných

Do oceny nasilenia objawów (ang. *symptom score*) alergicznego nieżytu nosa i/lub alergicznego zapalenia spojówek oraz zużycia leków przeciwalergiczných (ang. *medication score*) zastosowano skalę punktową, w której występowanie poszczególnych objawów lub przyjmowanie konkretnych leków przeciwalergiczných oceniane było osobno.

Skala oceny nasilenia objawów:

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

Skala oceny zużycia leków w AR:

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

Skala oceny zużycia leków w zapaleniu spojówek:

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

W ocenie punktów końcowych uwzględniono nasilenie odpowiednich objawów i/lub zużycie konkretnych leków przeciwalergiczných - szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 61. Skala oceny nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa, alergicznego zapalenia spojówek i astmy w badaniach włączonych do analizy.

Objaw/Leki przeciwalergiczne	AR DSS	AC DSS	ARC DSS	Astma DSS
Objawy AR				
Katar	0-3		0-3	
Zatkany nos	0-3		0-3	
Kichanie	0-3		0-3	
Świąd nosa	0-3		0-3	
Objawy AC				
Uczucie piasku w oku/czerwone oczy/świąd oczu		0-3	0-3	
Łzawienie oczu		0-3	0-3	
Objawy astmy				
Ucisk w klatce piersiowej				0-3
Świszczący oddech				0-3
Kaszel				0-3
Duszność				0-3
Suma	0-12	0-6	0-18	0-12

AC - alergiczne zapalenie spojówek; AR - alergiczny nieżyt nosa; ARC - alergiczny nieżyt nosa i alergiczne zapalenie spojówek; DSS - nasilenie objawów w ciągu dnia.

Tab. 62. Skala oceny nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa i/lub alergicznego zapalenia spojówek oraz zużycia leków przeciwalergiczných w badaniach włączonych do analizy.

Leki przeciwalergiczne	Dawkowanie	Wynik/dawka	Maksymalny wynik
Zużycie leków w AR			
Desloratadyna, roztwór doustny 0,5 mg/ml	5 lat: 2,5 (1,25 mg) 1xd 6-11 lat: 5 ml (2,5 mg) 1xd ≥12 lat: 10 ml (5 mg) 1xd	4	4
Loratadyna, tabletki 10 mg	6-12 lat i >30 kg: 1 tabl. (10 mg) 1xd >12 lat: 1 tabl. (10 mg) 1xd		
Mometazon, aerozol donosowy, 50 µg/dawka	<12 lat: 1 dawka do każdego otworu nosowego 1xd ≥12 lat: 2 dawki do każdego otworu nosowego 1xd	4 2	8
Zużycie leków w AC			
Desloratadyna, roztwór doustny 0,5 mg/ml	5 lat: 2,5 (1,25 mg) 1xd 6-11 lat: 5 ml (2,5 mg) 1xd ≥12 lat: 10 ml (5 mg) 1xd	2	2
Loratadyna, tabletki 10 mg	6-12 lat i >30 kg: 1 tabl. (10 mg) 1xd >12 lat: 1 tabl. (10 mg) 1xd		
Olopatadyna, krople do oczu, 1 mg/ml	1 kropla do każdego oka 2xd	1,5	6
Maksymalny wynik dla AR			12
Maksymalny wynik dla AC			8
Maksymalny wynik dla ARC			20

AC - alergiczne zapalenie spojówek; AR - alergiczny nieżyt nosa; ARC - alergiczny nieżyt nosa i alergiczne zapalenie spojówek; DSS - nasilenie objawów w ciągu dnia.

13.7.2 Skala oceny nasilenia objawów i zużycia leków przeciwalergiczných CSMS według EAACI

Skala *Combined Symptom and Medication Score* (CSMS) według EAACI (Pfaar 2014) składa się z oceny nasilenia objawów alergii i zużycia leków przeciwalergiczných. Celem skali CSMS jest nadanie takiej samej wagi nasileniu objawów i zużyciu leków, tj. punktacja dla obu składników skali mieści się w zakresie 0-3, a zatem łącznie wynik skali CSMS mieści się w zakresie 0-6.

W przypadku AR oceniane są 4 objawy nieżytu nosa - katar, zatkany nos, kichanie i swędzenie nosa, w przypadku ARC dodatkowo oceniane są 2 objawy - świąd/zaczerwienienie oczu oraz łzawienie oczu. Każdy objaw jest oceniany codziennie przez pacjenta w skali od 0 do 3: 0 - brak objawów, 1 - łagodne objawy, 2 - umiarkowane objawy, 3 - ciężkie objawy. Następnie, sumę wyników dla poszczególnych objawów należy podzielić przez liczbę objawów, otrzymując tym samym wynik w zakresie 0-3.

Punktację za zużycie leków przeciwalergiczných w skali CSMS według EAACI przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 63. Punktacja za zużycie leków przeciwalergicznych w skali CSMS według EAACI (Pfaar 2014, Schuster 2024).

Stopień	Lek	Wynik
0	Brak	0
1	Doustne i/lub miejscowe leki przeciwhistaminowe nie powodujące sedacji (MATIC: desloratadyna lub loratadyna)	1
2	Kortykosteroidy donosowe (MATIC: mometazon) ± leki przeciwhistaminowe	2
3	Doustne kortykosteroidy (MATIC: brak) ± kortykosteroidy donosowe ± leki przeciwhistaminowe	3

W badaniu MATIC nie stosowano doustnych kortykosteroidów, w związku z czym zużycie leków przeciwalergicznych w skali CSMS według EAACI w badaniu MATIC mieściło się w zakresie 0-2.

W związku z powyższym, w badaniu MATIC wynik CSMS według EAACI mieścił się w zakresie 0-5 (0-3 za nasilenie objawów i 0-2 za zużycie leków przeciwalergicznych).

13.7.3 Kwestionariusz PRQLQ

Kwestionariusz *Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (PRQLQ; Juniper 1998) składa się z 5 domen, składających się z 23 pytań.

Tab. 64. Kwestionariusz *Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (PRQLQ).

Domena	Pytanie	Karta
Objawy ze strony nosa	Jak bardzo przeszkadzał Ci zatkany nos w ciągu ostatniego tygodnia?	Niebieska
	Jak bardzo przeszkadzało Ci kichanie w ciągu ostatniego tygodnia?	
	Jak bardzo dokuczał Ci katar w ciągu ostatniego tygodnia?	
	Jak bardzo dokuczało Ci swędzenie nosa w ciągu ostatniego tygodnia?	
Objawy ze strony oczu	Jak bardzo dokuczało Ci swędzenie oczu w ciągu ostatniego tygodnia?	Niebieska
	Jak bardzo przeszkadzały Ci łzawiące oczy w ciągu ostatniego tygodnia?	
	Jak bardzo dokuczał Ci obrzęk/opuchlizna oczu w ciągu ostatniego tygodnia?	
	Jak bardzo dokuczał Ci ból oczu w ciągu ostatniego tygodnia?	

Problemy praktyczne	Jak bardzo przeszkadzała Ci konieczność pocierania oczu i nosa w ciągu ostatniego tygodnia?	Niebieska
	Jak bardzo przeszkadzała Ci konieczność wydmuchiwania nosa w ciągu ostatniego tygodnia?	
	Jak bardzo przeszkadzała Ci konieczność noszenia przy sobie chusteczek higienicznych w ciągu ostatniego tygodnia?	
	Jak bardzo przeszkadzała Ci konieczność przyjmowania leków na alergię w ciągu ostatniego tygodnia?	
	Jak często w ciągu ostatniego tygodnia alergię wprawiały Cię w zakłopotanie?	Zielona
Inne objawy	Jak bardzo dokuczało Ci pragnienie w ciągu ostatniego tygodnia?	Niebieska
	Jak bardzo przeszkadzało Ci drapanie/swędzenie w gardle w ciągu ostatniego tygodnia?	
	Jak bardzo dokuczał Ci ból głowy w ciągu ostatniego tygodnia?	
	Jak często alergię sprawiały, że czuleś się zmęczony w ciągu ostatniego tygodnia?	Zielona
	Jak często alergię sprawiały, że nie czuleś się dobrze w ciągu ostatniego tygodnia?	
	Jak często alergię sprawiały, że czuleś się rozdrażniony (zręczliwy) w ciągu ostatniego tygodnia?	
Ograniczenie aktywności	Jak bardzo dokuczały Ci alergię podczas zabawy na świeżym powietrzu w ciągu ostatniego tygodnia?	Niebieska
	Jak często alergię utrudniały ci zasypianie w ciągu ostatniego tygodnia? Zielony	Zielona
	Jak często alergię budziła Cię w nocy w ciągu ostatniego tygodnia? Zielony	
	Jak często alergię utrudniały Ci skupienie uwagi w ciągu ostatniego tygodnia?	

Każde pytanie można ocenić w skali 0-6 - patrz tabela poniżej. Wynik całkowity kwestionariusza PRQLQ to średnia wyników dla wszystkich 23 pytań. Wynik dla domeny jest obliczany jako średni wynik dla pytań w danej domenie. Wyniki mieszczą się zatem w zakresie 0-6 punktów, przy czym wyższy wynik oznacza niższą jakość życia dziecka.

Tab. 65. Punktacja w kwestionariuszu PRQLQ.

Punktacja	Karta zielona	Karta niebieska
-----------	---------------	-----------------

0	Nigdy	W ogóle nie przeszkadza
1	Prawie nigdy	Prawie w ogóle nie przeszkadza
2	Raz na jakiś czas	Nieznacznie przeszkadza
3	Czasami	Trochę przeszkadza
4	Dość często	Przeszkadza
5	Przez większość czasu	Bardzo przeszkadza
6	Przez cały czas	Niezmiernie bardzo przeszkadza

Generalnie, minimalna różnica istotna klinicznie wynosi 0,5 pkt, różnica na poziomie 1 pkt oznacza umiarkowaną zmianę, natomiast różnica na poziomie 2 pkt oznacza dużą zmianę (Juniper 1998). Co prawda, MID dla HDM AIT nie została określona, ale dobrym przybliżeniem mogą być wartości oszacowane dla RQLQ. Na podstawie wyników RQLQ dla tabletek podjęzykowych zawierających wyciągi traw i drzew uznano, że różnica pomiędzy grupami wynosząca odpowiednio 0,22 i 0,26 w całym okresie pylenia jest klinicznie istotna. Należy jednak pamiętać, że nie ma pewności, czy MID dla RQLQ w alergiach sezonowych jest bezpośrednio porównywalny z PRQLQ w całorocznym HDM AR/C, a także czy dane od dorosłych można ekstrapolować na dzieci (Schuster 2024).

13.8 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

W poniższej tabeli przedstawiono krytyczną ocenę badania RCT włączonego do przeglądu: MATIC.

Tab. 66. Krytyczna ocena badania MATIC.

MATIC					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaslepięte, kontrolowane placebo badanie kliniczne fazy III z randomizacją	95 ośrodków w 11 krajach Europy i Ameryki Północnej (Bułgaria, Francja, Niemcy, Litwa, Polska, Rosja, Słowacja, Hiszpania, Ukraina, USA i Kanada)	dzieci w wieku 5-11 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa ± zapaleniem spojówek ± astmą wywołanymi roztoczami kurzu domowego N=1458 Horyzont czasowy: 12 mies.	12 SQ-HDM, N=727 - PLA, N=731	Pierwszorzędowy punkt końcowy: - średnie dobowe nasilenie objawów (DSS) i zużycie leków przeciwalergicznych (DMS) w AR łącznie (TCRS). Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe: - średnie dobowe nasilenie objawów AR (DSS), - średnie dobowe zużycie leków przeciwalergicznych w AR (DMS), - średnie dobowe nasilenie objawów i zużycie leków w ARC (TCS). Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe: - skuteczność: - średnie dobowe nasilenie objawów ARC (DSS), - średnie dobowe zużycie leków przeciwalergicznych w ARC (DMS) - jakość życia według PRQLQ, - średnie nasilenie objawów astmy (DSS), - zużycie SABA, - dni z łagodnymi objawami AR, - dni z zaostrzeniem AR, - średnie nasilenie objawów i zużycie leków według skali EAACI (CSMS), - parametry immunologiczne: - zmiana stężenia przeciwciał IgE i IgG4, - zmiana stężenia czynników blokujących IgE (IgE-BF), - bezpieczeństwo: - ZN występujące w czasie leczenia, ZN specjalnego zainteresowania, ZN związane z leczeniem, ciężkie ZN związane z leczeniem, ZN prowadzące do przerwania leczenia oraz czas do przerwania leczenia z powodu ZN. - parametry życiowe, wyniki badania fizykalnego, FEV1, parametry	AOTMIT: IIA, JADAD: 5 Cochrane: niskie ryzyko

MATIC					
				laboratoryjne. Eksploracyjne punkty końcowe: • średnie dobowe nasilenie objawów i zużycie leków w AC (TCCS), • średnie dobowe nasilenie objawów AC (DSS), • średnie dobowe zużycie leków przeciwalergicznym w AC (DMS), • dni wolne od objawów AR, • nocne wybudzenia z powodu astmy wymagające użycia SABA, • średnie TCRS, TCS, DSS-AR, DMS-AR, TCRS w okresie pylenia wiosną i latem uzyskane po 8 i 16 tyg. od rozpoczęcia leczenia na podstawie codziennego prowadzenia dziennika przez 2 tygodnie.	
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
• Pisemna, świadoma zgoda rodziców/opiekunów; • chłopcy i dziewczynki bez względu na rasę i pochodzenie etniczne z masą ciała ≥ 15 kg w dniu badania przesiewowego; • wiek 5-11 lat w czasie randomizacji; • alergiczny nieżyt nosa $\pm$ zapalenie spojówek $\pm$ astma w wywiadzie wywołany roztoczą kurzu domowego, stwierdzony przez lekarza, utrzymujący się od co najmniej 1 roku przed włączeniem do badania, pomimo stosowania leczenia objawowego; • nasilenie objawów AR DSS ≥ 6 punktów/dziennie lub ≥ 5/dziennie z występowaniem jednego ciężkiego objawu AR przez ≥ 8 dni w ciągu ostatnich 14 dni okresu podstawowego badania; • stosowanie leczenia objawowego HDM-AR przez ≥ 8 dni w ciągu ostatnich 14 dni okresu podstawowego badania; • obecność przynajmniej jednej z domen jakości życia zdefiniowanej przez ARIA w ciągu ostatnich 14 dni okresu podstawowego badania: zaburzenia snu, upośledzenie codziennej aktywności, wypoczynku i/lub sportu, upośledzenie zdolności do nauki, inne uciążliwe/kłopotliwe objawy; • dodatni wynik testów skórnych w kierunku roztoczy <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub <i>Dermatophagoides farinae</i> (średnica bąbla ≥ 3 mm w Europie i ≥ 5 mm w Ameryce Północnej);			• Klinicznie istotny objawowy wieloletni AR/C w wywiadzie, wywołany przez źródło alergenów wieloletnich, takich jak sierść i łupież zwierząt i/lub pleśń, na które uczestnik jest narażony w okresie podstawowym i/lub w okresie oceny skuteczności. • Klinicznie istotny objawowy sezonowy ARC i/lub astma w wywiadzie, wywołane przez alergen, na który pacjent jest narażony, i które mogą potencjalnie pokrywać się z okresem podstawowym i/lub okresem oceny skuteczności. • Jakiegokolwiek stan nosa lub gardła, który mógłby zakłócać ocenę bezpieczeństwa lub skuteczności (np. klinicznie istotne polipy nosa, operacja zatok przynosowych lub operacji małżowin nosowych w wywiadzie), przy czym operacja migdałków podniebiennych lub gardłowych w przeszłości nie jest kryterium wykluczenia. • Leczenie SLIT z użyciem <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub <i>Dermatophagoides farinae</i> przez >1 miesiąc w ciągu ostatnich 5 lat. Ponadto, jakiegokolwiek leczenie SLIT z użyciem <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub <i>Dermatophagoides farinae</i> w ciągu ostatnich 12 miesięcy. • Leczenie <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub <i>Dermatophagoides farinae</i> metodą SCIT do dawki podtrzymującej w ciągu ostatnich 5 lat. Ponadto każde leczenie SCIT <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub <i>Dermatophagoides farinae</i> w ciągu ostatnich 12 miesięcy. • Trwające leczenie jakimkolwiek produktem AIT. • Ciężkie przewlekłe zapalenie jamy ustnej. • Rozpoznanie eozynofilowego zapalenia przetyku lub eozynofilowe zapalenie przetyku w wywiadzie. • Jakiegokolwiek leczenie immunosupresyjne w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym. • Astma wymagająca codziennego stosowania ponad 400 μg budezonidu lub równoważnej dawki podczas badań przesiewowych. • Jakiegokolwiek kliniczne pogorszenie astmy, które skutkowało leczeniem doraźnym, hospitalizacją lub leczeniem kortykosteroidami ogólnoustrojowymi w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją. • Wszelkie klinicznie istotne choroby przewlekłe, w tym nowotwory złośliwe, które w opinii badacza mogłyby wpływać na oceny w badaniu lub bezpieczeństwo pacjenta. • Przewlekła pokrzywka (>6 tygodni) i/lub przewlekły obrzęk naczynioruchowy (>6 tygodni) w ciągu ostatnich 2 lat przed badaniem przesiewowym, które w opinii badacza mogą stanowić zwiększone zagrożenie dla bezpieczeństwa. • Istotna ogólnoustrojowa reakcja alergiczna w wywiadzie, np. anafilaksja z objawami sercowo-oddechowymi,		

MATIC	
• dodatni wynik testu dla swoistych IgE przeciwko <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> lub <i>Dermatophagoides farinae</i> (klasa IgE ≥ 3, tj. $\geq 3,5$ kU/L) w czasie badania przesiewowego; • czynność płuc mierzona za pomocą FEV₁ $\geq 70\%$ wartości należnej lub zgodnie z lokalnymi wymaganiami, podczas przyjmowania zwykłych leków na astmę po ≥ 6-godzinnym odstawieniu SABA podczas badania przesiewowego, wizyty początkowej i randomizacji; kryteria muszą być spełnione, chyba że uczestnik ma ≤ 7 lat i nie jest w stanie wykonać powtarzalnych pomiarów FEV₁ pomimo instruktażu i nie jest uważany za mającego rozpoznanie astmy; pacjenci są uznawani za osoby z rozpoznaniem astmy, jeśli spełnione jest co najmniej jedno z następujących czterech kryteriów: 1) co najmniej jeden epizod świszczącego oddechu, kaszlu, duszności lub ucisku w klatce piersiowej oraz zmiana FEV₁ $\geq 12\%$ po podaniu agonisty beta; 2) nawracający świszczący oddech z lub bez wydłużonej fazy wymuszonego wydechu obserwowany podczas badania przedmiotowego oraz przyjmowanie leków na astmę, które spowodowało klinicznie istotny efekt; 3) świszczący oddech z lub bez wydłużonej fazy wymuszonego wydechu obserwowany podczas badania przedmiotowego oraz zmiana FEV₁ $\geq 12\%$ po podaniu agonisty beta; 4) stosowanie leków na astmę. • pacjenci chętni i zdolni do przestrzegania protokołu badania.	uogólniona pokrzywka lub ciężki obrzęk naczynioruchowy twarzy, który w opinii badacza może stanowić zwiększoną obawę o bezpieczeństwo. • Aktywne lub słabo kontrolowane choroby autoimmunologiczne, defekty immunologiczne, niedobory odporności, immunosupresja lub złośliwe choroby nowotworowe o aktualnym znaczeniu dla choroby. • Leczenie lekami o potencjalnym wpływie na punkty końcowe skuteczności (np. leczenie lekami anty-IgE w ciągu 130 dni/5 okresów półtrwania leku [w zależności od tego, który z nich jest krótszy]) lub leczenie lekami przeciwdepresyjnymi lub przeciwpsychotycznymi o działaniu przeciwhistaminowym. • Znana historia alergii, nadwrażliwości lub nietolerancji na którąkolwiek substancję pomocniczą lub substancję czynną badanego produktu leczniczego (z wyjątkiem <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i/lub <i>Dermatophagoides farinae</i>) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku ratunkowego podawanego w tym badaniu. • Kobieta z pozytywnym wynikiem testu ciążowego w moczu. • Aktywna seksualnie kobieta w wieku rozrodczym bez medycznie akceptowanej metody antykoncepcji (odpowiednie metody są opisane w protokole badania klinicznego). • Relacje biznesowe lub osobiste z personelem badania lub sponsorem, który jest bezpośrednio zaangażowany w prowadzenie badania. • Pacjent, który wcześniej był randomizowany do tego badania, uczestniczył w tym badaniu w innym ośrodku badawczym lub uczestniczył lub planuje uczestniczyć w jakimkolwiek innym badaniu klinicznym w czasie trwania tego badania. • Jakikolwiek stan, leczenie, wartości laboratoryjne wykraczające poza normy lub inne okoliczności obecnie lub w wywiadzie, które w opinii badacza, są istotne klinicznie i mogą narazić uczestnika na ryzyko poprzez udział w badaniu, zmylić wyniki badania lub zakłócić jego przebieg lub zakłócać udział uczestnika w badaniu przez cały czas jego trwania. • Pacjent ma schorzenie lub wymaga leczenia, które może zwiększyć ryzyko wystąpienia u uczestnika poważnych działań niepożądanych po podaniu adrenaliny/epinefryny. • Pacjent nie jest w stanie lub nie będzie stosować automatycznych wstrzykiwaczy adrenaliny/ epinefryny w krajach, w których jest to wymóg regulacyjny.
Komentarz: AC - alergiczne zapalenie spojówek; AIT - immunoterapia alergenowa; AR - alergiczny nieżyt nosa; AR/C - alergiczny nieżyt nosa ± zapalenie spojówek; ARC - alergiczny nieżyt nosa i alergiczne zapalenie spojówek; ARIA - <i>Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma</i>; CSMS - nasilenie objawów i zużycie leków łącznie (ang. <i>Combined Symptom and Medication Score</i>); DMS - dobowe zużycie leków przeciwalergicznych (ang. <i>daily medication score</i>); DSS - dobowe nasilenie objawów (ang. <i>daily symptom score</i>); EAACI - <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>; FEV₁ - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; HDM - roztocze kurzu domowego; IgE - immunoglobulina E; IgG₄ - immunoglobulina G₄; SABA - krótkodziałające beta₂-mimetyki (ang. <i>short acting beta agonists</i>); SCIT - immunoterapia podskórna; SLIT - immunoterapia podjęzykowa; TCRS - nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa łącznie (ang. <i>total combined rhinitis score</i>); TCS - nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek łącznie (ang. <i>total combined score</i>); ZN - zdarzenia niepożądane.	

13.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 67. 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, 13.1	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	1, 4.2,	Brak badań dla komparatora głównego, spełniających kryteria włączenia
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.5	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	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	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?	8	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	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. Częstość występowania AR/C u dzieci w wieku 6-7 lat w Polsce na tle innych krajów na podstawie wyników fazy 3 badania ISAAC (Aït-Khaled 2009).	20
Rys. 2. Częstość występowania AR/C u dzieci w wieku 6-7 lat na świecie na podstawie wyników 3 fazy badania ISAAC (Aït-Khaled 2009).	21
Rys. 3. Współwystępowanie alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek z astmą i egzemą u dzieci w wieku 6-7 lat w badaniu ISAAC (Mallol 2013).	21
Rys. 4. Występowanie nieżytów nosa (NN), alergicznych nieżytów nosa (ANN), astmy, objawów świszczącego oddechu oraz egzemy i zmian skórnych u dzieci w wieku 6-7 lat wg danych kwestionariuszowych programu ECAP (n = 4510).	23
Rys. 5. Występowanie alergicznych nieżytów nosa (ANN) u dzieci w Lublinie w latach 1995-2006 (Emeryk 2012).	25
Rys. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla wyciągu alergenowego Acarizax + Novo-Helisen Depot® (diagram PRISMA 2020).	37
Rys. 7. Schemat badania MATIC (Schuster 2024).	39
Rys. 8. Chorzy, którzy nie ukończyli badania MATIC (OR).	51
Rys. 9. Chorzy, którzy nie ukończyli badania MATIC (RD).	51
Rys. 10. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MATIC (OR).	52
Rys. 11. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MATIC (RD).	53
Rys. 12. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O w badaniu MATIC. TCRS - średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa (Schuster 2024).	56
Rys. 13. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O w badaniu MATIC. Zmiana TCRS w czasie (Schuster 2024).	56
Rys. 14. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O w badaniu MATIC. TCRS - średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa - analiza w podgrupach (Schuster 2024).	57
Rys. 15. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O w badaniu MATIC. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (DSS) (Schuster 2024).	58
Rys. 16. Analiza skuteczności: 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O w badaniu MATIC. Średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa (Schuster 2024).	59
Rys. 17. Analiza skuteczności: 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O w badaniu MATIC. Średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek (Schuster 2024).	59
Rys. 18. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O. Zmiana jakości życia według kwestionariusza PRQLQ (Schuster 2024).	61
Rys. 19. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana stężenia przeciwciał IgE od wartości wyjściowych (MD).	64
Rys. 20. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana stężenia przeciwciał IgE od wartości wyjściowych.	65

Rys. 21. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana stężenia przeciwciał IgG ₄ od wartości wyjściowych.	65
Rys. 22. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana stężenia przeciwciał IgG ₄ od wartości wyjściowych.	66
Rys. 23. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana stężenia czynników blokujących IgE od wartości wyjściowych.....	66
Rys. 24. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana stężenia czynników blokujących IgE od wartości wyjściowych.....	67
Rys. 25. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia ogółem, cz. 1 (OR).	71
Rys. 26. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia ogółem, cz. 1 (RD).	72
Rys. 27. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia ogółem, cz. 2 (OR).	73
Rys. 28. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia ogółem, cz. 2 (RD).	74
Rys. 29. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia z częstością $\geq 2\%$, cz. 1 (OR).	78
Rys. 30. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia z częstością $\geq 2\%$, cz. 1 (RD).	79
Rys. 31. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia z częstością $\geq 2\%$, cz. 2 (OR).	80
Rys. 32. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia z częstością $\geq 2\%$, cz. 2 (RD).	81
Rys. 33. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia z częstością $\geq 2\%$, cz. 3 (OR).	82
Rys. 34. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia z częstością $\geq 2\%$, cz. 3 (RD).	83
Rys. 35. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem, cz. 1 (OR).	86
Rys. 36. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem, cz. 1 (RD).	87
Rys. 37. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem, cz. 2 (OR).	88
Rys. 38. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem, cz. 2 (RD).	88
Rys. 39. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością $\geq 2\%$, cz. 1 (OR). .	92
Rys. 40. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością $\geq 2\%$, cz. 1 (RD)...	93
Rys. 41. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością $\geq 2\%$, cz. 2 (OR). .	94
Rys. 42. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością $\geq 2\%$, cz. 2 (RD). .	95

Rys. 43. Zmiana nasilenia objawów i zużycia leków w AR w badaniu Li 2019.	98
Rys. 44. Częstość występowania wczesnych i późnych reakcji miejscowych po zastosowaniu NHD w zależności od fazy terapii u dzieci w wieku 5-13 lat (Zhou 2024).	99

Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie wyników skuteczności 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) vs PLA u dzieci w wieku 5-11 lat z AR/C ± astmą wywołanymi przez HDM.	8
Tab. 2. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) vs PLA u dzieci z alergicznym nieżytem nosa.	10
Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	16
Tab. 4. Częstość występowania objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek w Krakowie i Poznaniu u dzieci w wieku 6-7 lat w ramach badania ISAAC fazy 1 (Strachan 1997).	18
Tab. 5. Częstość występowania alergicznego nieżytu nosa z współwystępującym alergicznym zapaleniem spojówek oraz astmy w różnych regionach świata u dzieci w wieku 6-7 lat na podstawie wyników fazy 3 badania ISAAC (Mallol 2013).	18
Tab. 6. Częstość występowania alergicznego nieżytu nosa z współwystępującym alergicznym zapaleniem spojówek oraz astmy w różnych regionach świata u dzieci w wieku 6-7 lat na podstawie wyników fazy 3 badania ISAAC (Aït-Khaled 2009).	19
Tab. 7. Częstość występowania objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek u dzieci w wieku 6-7 lat w ramach badania ISAAC fazy 3 (Aït-Khaled 2009, Björkstén 2008).	19
Tab. 8. Częstość występowania objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek oraz astmy u dzieci w wieku 6-7 lat w ramach badania GAN fazy 1 (García-Marcos 2022)..	22
Tab. 9. Częstość występowania całorocznego alergicznego nieżytu nosa w Polsce u dzieci na podstawie rozpoznania lekarskiego w badaniu ECAP (Emeryk 2012).	24
Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® i Novo-Helisen Depot® u dzieci z AR w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 06.02.2025 r.	30
Tab. 11. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® i Novo-Helisen Depot® u dzieci z AR w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 06.02.2025 r.	31
Tab. 12. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® i Novo-Helisen Depot® u dzieci z AR w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 06.02.2025 r.	32
Tab. 13. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.	41
Tab. 14. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.	42
Tab. 15. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, AOTMiT 2016).	43
Tab. 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu MATIC wg Cochrane (Higgins 2024).	44
Tab. 17. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych z badania MATIC.	44
Tab. 18. Charakterystyka chorych w badaniu MATIC.	47
Tab. 19. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.	48
Tab. 20. Liczba chorych, którzy przerwali badanie MATIC.	50

Tab. 21. Chorzy, którzy nie ukończyli badania MATIC.	50
Tab. 22. Przyczyny i liczba chorych, którzy przerwali leczenie w badaniu MATIC.	51
Tab. 23. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu MATIC.	51
Tab. 24. Wyniki przeglądu badań dostępnych na clinicaltrials.gov - data ostatniego przeszukiwania: 06.02.2025 r.	54
Tab. 25. Wyniki przeglądu badań dostępnych na clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukiwania: 06.02.2025 r.	54
Tab. 26. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O w badaniu MATIC. TCRS - średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa (Schuster 2024).	56
Tab. 27. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O w badaniu MATIC. TCRS - średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa - analiza w podgrupach (Schuster 2024).	57
Tab. 28. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O w badaniu MATIC. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa (DSS) (Schuster 2024).	57
Tab. 29. Analiza skuteczności: 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O w badaniu MATIC. Średnie zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa (Schuster 2024).	58
Tab. 30. Analiza skuteczności: 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MATIC. Średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek (Schuster 2024).	59
Tab. 31. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MATIC. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek (Schuster 2024).	60
Tab. 32. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MATIC. Średnie zużycie leków w w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek (Schuster 2024).	60
Tab. 33. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O. Zmiana jakości życia według kwestionariusza PRQLQ po 44-52 tyg. obserwacji (Schuster 2024).	61
Tab. 34. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MATIC. Średnie nasilenie objawów astmy (Schuster 2024).	61
Tab. 35. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MATIC. Odsetek dni bez użycia SABA.	62
Tab. 36. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MATIC. Liczba inhalacji SABA w tygodniu (Schuster 2024).	62
Tab. 37. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MATIC. Odsetek nocnych wybudzeń wymagających użycia SABA.	62
Tab. 38. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MATIC. Odsetek dni z łagodnymi objawami AR	63
Tab. 39. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS w badaniu MATIC. Odsetek dni z zaostrzeniem AR.	63
Tab. 40. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O. Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w AR w skali CSMS według EAACI (Schuster 2024).	63

Tab. 41. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O. Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w ARC w skali CSMS według EAACI (Schuster 2024).	64
Tab. 42. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana stężenia przeciwciał IgE od wartości wyjściowych.	64
Tab. 43. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana stężenia przeciwciał IgG ₄ od wartości wyjściowych.	65
Tab. 44. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA. Zmiana stężenia czynników blokujących IgE od wartości wyjściowych.....	66
Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia ogółem.....	70
Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia z częstością $\geq 2\%$	76
Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem.	85
Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością $\geq 2\%$	90
Tab. 49. Czas do wystąpienia i czas trwania trzech najczęstszych TRAE w grupie 12 SQ-HDM SLIT.....	90
Tab. 50. Skuteczność NHD przed zmianą leczenia na Alutard SQ (N=19).....	97
Tab. 51. Porównanie bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® z immunoterapią podskórną (SCIT).....	101
Tab. 52. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących wyciągi alergenowe roztoczy.....	103
Tab. 53. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących alergeny kurzu domowego (w tym Acarizax®) (8 256 zgłoszeń).	105
Tab. 54. Podsumowanie wyników skuteczności 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) vs PLA u dzieci w wieku 5-11 lat z AR/C $\pm$ astmą wywołanymi przez HDM.	114
Tab. 55. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) vs PLA u dzieci z alergicznym nieżytem nosa.	116
Tab. 56. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu AR/C $\pm$ astmy u dzieci w wieku 5-11 lat (Obwieszczenie MZ).	122
Tab. 57. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	128
Tab. 58. Ocena jakości badań jednoramiennych - skala NICE.	130
Tab. 59. Spis badań włączonych do przeglądu.....	131
Tab. 60. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	131
Tab. 61. Skala oceny nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa, alergicznego zapalenia spojówek i astmy w badaniach włączonych do analizy.	135
Tab. 62. Skala oceny nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa i/lub alergicznego zapalenia spojówek oraz zużycia leków przeciwalergiczných w badaniach włączonych do analizy.	136
Tab. 63. Punktacja za zużycie leków przeciwalergiczných w skali CSMS według EAACI (Pfaar 2014, Schuster 2024).	137

Tab. 64. Kwestionariusz <i>Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i> (PRQLQ).	137
Tab. 65. Punktacja w kwestionariuszu PRQLQ.	138
Tab. 66. Krytyczna ocena badania MATIC.	140
Tab. 67. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). .	143

Bibliografia

- Ait-Khaled 2009** Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J; ISAAC Phase Three Study Group. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*. 2009 Jan;64(1):123-48.
- ALK 2024** ALK's European registration application for house dust mite SLIT-tablet in young children accepted for review. <https://ir.alk.net/news-releases/news-release-details/alks-european-registration-application-house-dust-mite-slit> [dostęp 04.11.2024 r.].
- Amin 2006** Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jan;117(1):169-75.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0, 2016.
- AOTMiT KOS** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Kompleksowa opieka specjalistyczna nad pacjentem uczulonym na jady owadów błonkoskrzydłych oraz alergeny wziewne. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Nr: WS.420.4.2023. Data ukończenia: 24.05.2023 r.
- APD Acarizax** [redacted] Acarizax® w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.
- ARIA 2019** Bousquet J, Pfaar O, Togias A, et al.; ARIA Working Group. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy*. 2019 Nov;74(11):2087-2102.
- Asher 2006** Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; 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 Aug 26;368(9537):733-43.
- Bernstein 2004** Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM; Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jun;113(6):1129-36.
- Bernstein 2010** Bernstein DI, Epstein T, Murphy-Berendts K, Liss GM. Surveillance of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy injections: year 1 outcomes of the ACAAI and AAAAI collaborative study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Jun;104(6):530-5.
- Blaiss 2011** 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. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jan;127(1):64-71, 71.e1-4.
- Björkstén 2008** Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D; ISAAC Phase III Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Mar;19(2):110-24.
- Bufe 2009** 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. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Jan;123(1):167-173.e7.
- Calderon 2013** Calderon MA, Casale TB, Nelson HS, Demoly P. An evidence-based analysis

	of house dust mite allergen immunotherapy: a call for more rigorous clinical studies. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2013 Dec;132(6):1322-36.
ChPL Acarizax	Charakterystyka Produktu Leczniczego - Acarizax®. https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp 24.02.2025 r.].
Demoly 2016	Demoly P, Emminger W, Rehm D, Backer V, Tommerup L, Kleine-Tebbe J. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2016 Feb;137(2):444-451.e8.
Demoly 2021	Demoly P, Corren J, Creticos P, De Blay F, Gevaert P, Hellings P, Kowal K, Le Gall M, Nenasheva N, Passalacqua G, Pfaar O, Tortajada-Girbés M, Vidal C, Worm M, Casale TB. A 300 IR sublingual tablet is an effective, safe treatment for house dust mite-induced allergic rhinitis: An international, double-blind, placebo-controlled, randomized phase III clinical trial. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2021 Mar;147(3):1020-1030.e10.
Durham 2012	Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, Wurtzen PA, Andersen JS, Tholstrup B, Riis B, Dahl R. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2012 Mar;129(3):717-725.e5.
EAACI 2018	Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, Halken S, Larenas-Linnemann D, Pawankar R, Pitsios C, Sheikh A, Worm M, Arasi S, Calderon MA, Cingi C, Dhami S, Fauquert JL, Hamelmann E, Hellings P, Jacobsen L, Knol EF, Lin SY, Maggina P, Mösges R, Oude Elberink JNG, Pajno GB, Pastorello EA, Penagos M, Rotiroli G, Schmidt-Weber CB, Timmermans F, Tsilochristou O, Varga EM, Wilkinson JN, Williams A, Zhang L, Agache I, Angier E, Fernandez-Rivas M, Jutel M, Lau S, van Ree R, Ryan D, Sturm GJ, Muraro A. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. <i>Allergy.</i> 2018 Apr;73(4):765-798.
EAACI 2019	Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O, Flood B, Gajdanowicz P, Izuhara K, Kalayci O, Mosges R, Palomares O, Papadopoulos NG, Sokolowska M, Angier E, Fernandez-Rivas M, Pajno G, Pfaar O, Roberts GC, Ryan D, Sturm GJ, van Ree R, Varga EM, van Wijk RG, Yepes-Núñez JJ, Jutel M. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. <i>Allergy.</i> 2019 May;74(5):855-873.
Eifan 2010	Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN, Barlan IB. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. <i>Clin Exp Allergy.</i> 2010 Jun;40(6):922-32.
Emeryk 2012	Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M, Kowalska M. Definicja, podział i epidemiologia alergicznego nieżytu nosa. 2012;XXIX (1):1-5.
Emeryk 2019b	Emeryk A, Rapiejko P. Alergiczny nieżyt nosa. Przedruk z książki „Choroby alergiczne w praktyce lekarza rodzinnego”, Termedia, Poznań 2018. Choroby alergiczne w POZ 2/2019.
Epstein 2011	Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. Immediate and delayed-onset systemic reactions after subcutaneous immunotherapy injections: ACAA/AAAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy: year 2. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2011 Nov;107(5):426-431.e1.
Epstein 2014	Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. AAAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008-2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2014 Mar-Apr;2(2):161-7.

Fрати 2014	Fрати F, Dell'Albani I, Incorvaia C. Why are direct comparisons of subcutaneous and sublingual immunotherapy so rare? <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2014 Mar;133(3):936.
Gappa 2024	Gappa M, Gagnon R, Horak F, Cichocka-Jarosz E, Dalgaard T, Hargreaves K, Mikler J, Emeryk A, Hansen KS, Pfaar O. The SQ tree sublingual immunotherapy tablet is effective and well tolerated in children-A pivotal phase III trial. <i>Allergy.</i> 2024 Nov 4.
García-Marcos 2022	García-Marcos L, Asher MI, Pearce N, Ellwood E, Bissell K, Chiang CY, El Sony A, Ellwood P, Marks GB, Mortimer K, Martinez-Torres AE, Morales E, Perez-Fernandez V, Robertson S, Rutter CE, Silverwood RJ, Strachan DP; Global Asthma Network Phase I Study Group. The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study. <i>Eur Respir J.</i> 2022 Sep 15;60(3):2102866.
Góra 2020	Góra D, Figura N, Gregor M. Epidemiologia chorób alergicznych wśród dzieci i młodzieży w województwie śląskim w latach 2010-2019. <i>Nowa Pediatria</i> 4/2020, s. 76-82.
Higgins 2024	Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, Welch V. <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.</i> Version 6.5, 2024. https://training.cochrane.org/handbook/current [dostęp 29.01.2025 r.].
ICAR 2023	Wise SK, Damask C, Roland LT, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. <i>Int Forum Allergy Rhinol.</i> 2023 Apr;13(4):293-859.
Jadad 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control Clin Trials.</i> 1996;17:1-12.
Juniper 1998	Juniper EF, Howland WC, Roberts NB, Thompson AK, King DR. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 1998; 101: 163-170.
Klain 2024	Klain A, Senatore AA, Licari A, Galletta F, Bettini I, Tomei L, Manti S, Mori F, Miraglia Del Giudice M, Indolfi C. The Prevention of House Dust Mite Allergies in Pediatric Asthma. <i>Children (Basel).</i> 2024 Apr 15;11(4):469.
Kuthan 2014	Kuthan R., Epidemiologia, immunologia i leczenie alergicznego nieżytu nosa, <i>Lek w Polsce</i> , 2014, 24, 07-08'14 (279), 6-13.
Liebhart 2014	Liebhart J, Dobek R, Matolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Plusa T, Gładysz U. The Prevalence of Allergic Diseases in Poland - the Results of the PMSEAD Study in Relation to Gender Differences. <i>Adv Clin Exp Med.</i> 2014 Sep-Oct;23(5):757-62.
Lockey 1987	Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 1987 Apr;79(4):660-77.
Mallol 2013	Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A; ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. <i>Allergol Immunopathol (Madr).</i> 2013 Mar-Apr;41(2):73-85.
Masuyama 2018	Masuyama K, Okamoto Y, Okamiya K, Azuma R, Fujinami T, Riis B, Ohashi-Doi K, Natsui K, Imai T, Okubo K. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese children. <i>Allergy.</i> 2018 Dec;73(12):2352-2363.
Matsuoka 2017	Matsuoka T, Bernstein DI, Masuyama K, Nolte H, Okamiya K, Seitzberg D, Nelson HS. Pooled efficacy and safety data for house dust mite sublingual immunotherapy tablets in adolescents. <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 2017 Nov;28(7):661-667.
Morris 2012	Morris E., Marshall Jr G. D., Safety of allergen immunotherapy: a review of

	premedication and dose adjustment, <i>Immunotherapy</i> , 2012, 4(3), 315-322.
Nittner-Marszalska 2020	Nittner-Marszalska M, Jutel M. Tylko 1,2 proc. z 12 mln alergików w Polsce jest poddawanych odczulaniu. Powodem jest brak refundacji leków. 2020, https://biznes.newseria.pl/news/tylko-12-proc-z-12-mln,p1627704615 [dostęp: 06.02.2025 r.].
Nolte 2016	Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, Kleine-Tebbe J, Sussman GL, Seitzberg D, Rehm D, Kaur A, Li Z, Lu S. Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2016 Dec;138(6):1631-1638.
Nolte 2020	Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, Ellis AK, Kleine-Tebbe J, Lu S. Efficacy and Safety of Ragweed SLIT-Tablet in Children with Allergic Rhinoconjunctivitis in a Randomized, Placebo-Controlled Trial. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2020 Jul-Aug;8(7):2322-2331.e5.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 roku.
Okubo 2017	Okubo K, Masuyama K, Imai T, Okamiya K, Stage BS, Seitzberg D, Konno A. Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2017 Jun;139(6):1840-1848.e10.
Passalacqua 2020	Passalacqua G, Bagnasco D, Canonica GW. 30 years of sublingual immunotherapy. <i>Allergy</i> . 2020 May;75(5):1107-1120.
PRISMA 2020	PRISMA Flow Diagram. http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx [dostęp 06.02.2025 r.].
Reid 1993	Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 1993 Jul;92(1 Pt 1):6-15.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2023 poz. 2345.
Rutkowski 2008	Rutkowski R, Koszytyła-Hojna B, Rutkowska J. Alergiczny nieżyt nosa--problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku [Allergic rhinitis--an epidemiological, economical and social problem of the XXI century]. <i>Pneumonol Alergol Pol</i> . 2008;76(5):348-52.
Samoliński 2009	Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F, Tomaszewska A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Lusawa A, Borowicz J, Gutowska-Slesik J, Trzpił L, Marszałkowska J, Jakubik N, Krzych E, Komorowski J, Lipiec A, Gotlib T, Samolińska-Zawisza U, Hałat Z. Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study. <i>Otolaryngol Pol</i> . 2009 Jul-Aug;63(4):324-30.
Samoliński 2014	Samoliński B, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Krzych-Falta E, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Lusawa A, Borowicz J, Komorowski J, Samolińska-Zawisza U, Sybilski AJ, Piekarska B, Nowicka A. Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP). <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology</i> , 2014, 10-18.
Schuster 2024	Schuster A, Caimmi D, Nolte H, Novakova S, Mikler J, Foss-Skiftesvik MH, Østerdal AS, Emeryk A, Gagnon R, Pfaar O. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet (12 SQ-HDM) in children with

	allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis with or without asthma (MT-12): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. <i>Lancet Reg Health Eur.</i> 2024 Nov 26;48:101136.
Stelmach 2023	Stelmach M. Od lipca refundowana jest podjęzykowa immunoterapia na roztocze kurzu domowego. 2023. https://www.termedia.pl/pulmonologia/Od-lipca-refundowana-jest-podjezykowa-immunoterapia-na-roztocze-kurzu-domowego,52215.html [dostęp 29.01.2025 r.]
Strachan 1997	Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, Asher MI, Beasley R, Björkstén B, Burr M, Clayton T, Crane J, Ellwood P, Keil U, Lai C, Mallol J, Martinez F, Mitchell E, Montefort S, Pearce N, Robertson C, Shah J, Stewart A, von Mutius E, Williams H. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 1997 Nov;8(4):161-76.
Strachan 2022	Strachan DP, Rutter CE, Asher MI, Bissell K, Chiang CY, El Sony A, Ellwood E, Ellwood P, Garcia-Marcos L, Marks GB, Morales E, Mortimer K, Pearce N, Pérez-Fernández V, Robertson S, Silverwood RJ; Global Asthma Network Phase I Study Group. Worldwide time trends in prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: Global Asthma Network Phase I. <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 2022 Jan;33(1):e13656.
Stranzl 2024	Stranzl T, Bernstein DI, Matsuoka T, Durham S, Maekawa Y, Sejer Andersen P, Nolte J, Hulstrom V, Nolte H. Consistent efficacy and safety of sublingual immunotherapy tablets across allergens and geographic regions. <i>Allergy Asthma Proc.</i> 2024 Jul 1;45(4):232-239.
Szczeklik 2024	Interna Szczeklika 2024. Kraków. Red. P. Gajewski. <i>Medycyna Praktyczna</i> , 2024.
Valovirta 2018	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.
Wahn 2009	Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, de Beaumont O, Le Gall M; SLIT Study Group. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2009 Jan;123(1):160-166.e3.
WAO 2009	Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, Potter PC, Bousquet PJ, Cox LS, Durham SR, Nelson HS, Passalacqua G, Ryan DP, Brozek JL, Compalati E, Dahl R, Delgado L, van Wijk RG, Gower RG, Ledford DK, Filho NR, Valovirta EJ, Yusuf OM, Zuberbier T, Akhanda W, Almarales RC, Ansotegui I, Bonifazi F, Ceuppens J, Chivato T, Dimova D, Dumitrascu D, Fontana L, Katelaris CH, Kaulsay R, Kuna P, Larenas-Linnemann D, Manoussakis M, Nekam K, Nunes C, O'Hehir R, Olaguibel JM, Onder NB, Park JW, Priftanji A, Puy R, Sarmiento L, Scadding G, Schmid-Grendelmeier P, Seberova E, Sepiashvili R, Solé D, Togias A, Tomino C, Toskala E, Van Beever H, Vieths S. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. <i>Allergy.</i> 2009 Dec;64 Suppl 91:1-59.
Willak-Janc 2013	Willak-Janc E, Boznański A. Alergiczny nieżyt nosa u dzieci. <i>Pediatr Dypl</i> 2013;17(2):35-43.
Willak-Janc 2024	Willak-Janc E. Alergiczny nieżyt nosa u dzieci. https://forumpediatrici.pl/artukul/alergiczny-niezyt-nosa-u-dzieci [06.11.2024 r.].