

**STALORAL 300® (WYCIĄGI ALERGENOWE
ROZTOCZY KURZU DOMOWEGO)**
W LECZENIU ALERGICZNEGO NIEŻYTU NOSA W
STOPNIU UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM
WYWOŁANEGO ALERGENAMI ROZTOCZY KURZU
DOMOWEGO W POPULACJI PEDIATYCZNEJ OD
UKOŃCZENIA 5. DO UKOŃCZENIA 12. ROKU
ŻYCIA (W WIEKU 5-11 LAT)

ANALIZA KLINICZNA

WYKONAWCA

HTA FORMEDIS Sp. z o. o.

ul. Matejki 6/4

60-770 Poznań

NIP / VAT 783-178-09-84

tel. + 48 799 048 842

biuro@formedis.pl

AUTORZY

[REDACTED]

koncepcja analizy, opis metodyki, opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukiwanie baz medycznych, selekcja badań włączonych do analizy, opis i opracowanie badań pierwotnych włączonych do analizy, przeprowadzenie i opis meta-analizy, opracowanie wniosków analizy, opis ograniczeń analizy i dyskusji, nadzór merytoryczny, kontrola jakości.

[REDACTED]

[REDACTED]

selekcja badań włączonych do analizy, opis i opracowanie badań pierwotnych włączonych do analizy, opis i opracowanie badań rzeczywistej praktyki klinicznej, dodatkowa ocena bezpieczeństwa

[REDACTED]

opis i opracowanie badań pierwotnych włączonych do analizy, selekcja badań włączonych do analizy.

[REDACTED]

opis charakterystyki badań pierwotnych włączonych do analizy, opis i opracowanie badań rzeczywistej praktyki klinicznej, opis i opracowanie badań wtórnych.

[REDACTED]

nadzór merytoryczny i kontrola jakości

ZAMAWIAJĄCY

Stallergenes Sp. z o.o.

KONFLIKT INTERESÓW

Opracowanie przygotowane na zlecenie i sfinansowane przez Stallergenes Sp. z o.o.

Brak innego konfliktu interesów u wszystkich autorów.

OŚWIADCZENIA

Wykonawca przy sporządzeniu niniejszego Opracowania:

- + Dołożył należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Współpracował z osobami, które dołożyły należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Przedmiot Umowy został wykonany zgodnie z ustaleniami, przepisami prawa oraz jest kompletny z punktu widzenia celu, któremu ma służyć.

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW	4
STRESZCZENIE	7
1. CEL ANALIZY	11
2. METODYKA.....	12
2.1. ŹRÓDŁA DANYCH PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH.....	12
2.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	12
2.3. KRYTERIA SELEKCJI BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH.....	12
2.4. SELEKCJA BADAŃ.....	14
3. BADANIA WŁĄCZONE DO ANALIZY	15
3.1. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ PIERWOTNYCH	17
3.1. OPRACOWANIA WTÓRNE	21
3.2. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ PIERWOTNYCH	22
3.3. OCENA HETEROGENICZNOŚCI ODNALEZIONYCH BADAŃ PIERWOTNYCH	24
3.3.1 Populacja.....	24
3.3.2 Interwencja.....	26
3.3.3 Komparator	27
3.3.4 Efekty zdrowotne.....	28
3.3.5 Typ badania.....	29
3.3.6 Podsumowanie oceny heterogeniczności analizowanych badań	30
4. PORÓWNANIE SLIT WZGLĘDEM SCIT - METAANALIZA WYNIKÓW BADAŃ PIERWOTNYCH	31
4.1. METODYKA PRZEPROWADZENIA META-ANALIZY	31
4.2. WYNIKI PRZEPROWADZONEJ SYNTEZY ILOŚCIOWEJ	32
4.2.1 Nasilenie objawów związanych z nieżytem nosa (Rhinitis Symptom Score, RSS)	32
4.2.2 Nasilenie objawów związanych z astmą (Asthma Symptom Score, ASS)	33
4.2.3 Sumaryczne nasilenie objawów astmy i nieżytu nosa (RSS + ASS) (Total Symptom Score, TSS)	34
4.2.4 Stosowanie leków związanych z objawami nieżytu nosa oraz astmatycznymi (RMS + AMS) (Total Medication Score, TMS).....	35
4.2.5 Zmiana nasilenia objawów nieżytu nosa i astmy mierzona za pomocą wizualnej skali analogowej (Visual Analogue Scale, VAS).....	37
5. SLIT WZGLĘDEM SCIT – WYNIKI BADAŃ PIERWOTNYCH WYŁĄCZONYCH Z SYNTEZY ILOŚCIOWEJ	39
6. SLIT WZGLĘDEM SCIT – WYNIKI BADAŃ WTÓRNYCH.....	42
7. STALORAL 300 WZGLĘDEM NOVO-HELISEN DEPOT – WYNIKI RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ	49
8. STALORAL 300 WZGLĘDEM PLACEBO – WYNIKI RCT	54
9. STALORAL 300 – WYNIKI BADAŃ EKSPERYMENTALNYCH NIŻSZEJ JAKOŚCI.....	57
10. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA – URPL, WHO, FDA.....	59
10.1. CHPL STALORAL 300.....	59
10.2. BAZY DANYCH RAPORTOWANYCH ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH	62
10.3. BADANIA WTÓRNE.....	63
11. DYSKUSJA	67
12. OGRANICZENIA.....	69
13. WNIOSKI.....	70
14. ZGODNOŚĆ ANALIZ Z WYMAGANIAMI ROZPORZĄDZENIA W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ.....	72
15. ZAŁĄCZNIKI.....	74
15.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH DLA SLIT/STALORAL.....	74
15.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ OBSERWACYJNYCH RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ DLA NOVO-HELISEN DEPOT	83
15.3. NARZĘDZIA OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ	84
15.4. OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA EIFAN 2010 [5]	94
15.5. OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA KARAKOC-AYDINER 2015 [6]	98
15.6. OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA KELES 2011 [7]	101
15.7. OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA WANG 2017 [8]	105
15.8. OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA ANTUNEZ 2008	109
15.9. OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA YUKSELEN-2012 [9]	113
15.10. OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA YUKSELEN-2013 [10]	117

15.11. CHARAKTERYSTYKA BADANIA YUKSELEN 2012/2013 [9, 10].....	121
15.12. CHARAKTERYSTYKA BADANIA EIFAN 2010 [5].....	126
15.13. CHARAKTERYSTYKA BADANIA KARAKOC-AYDINER 2015 [6]	130
15.14. CHARAKTERYSTYKA BADANIA KELES 2011 [7]	132
15.15. CHARAKTERYSTYKA BADANIA WANG 2017 [8]	137
15.16. CHARAKTERYSTYKA BADANIA ANTUNEZ 2008 [4].....	140
15.18. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WTÓRNYCH (AMSTAR-2) [40]	143
15.18.1 Ocena jakości przeglądu systematycznego Chung 2024 [14].....	143
15.18.2 Ocena jakości przeglądu systematycznego Ji 2023 [12].....	147
15.18.3 Ocena jakości przeglądu systematycznego Kim 2021 [41].....	151
15.18.4 Ocena jakości przeglądu systematycznego Kim 2013 [19].....	155
15.18.5 Ocena jakości przeglądu systematycznego Radulovic 2010 [11]	159
15.18.6 Ocena jakości przeglądu systematycznego Yang 2023 [13].....	163
15.19. OCENA JAKOŚCI BADAŃ OBSERWACYJNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY.....	168
15.20. CHARAKTERYSTYKA I WYNIKI WŁĄCZONYCH DO ANALIZY BADAŃ WTÓRNYCH.....	169
15.21. CHARAKTERYSTYKA I WYNIKI WŁĄCZONYCH DO ANALIZY DODATKOWEJ BADAŃ RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ I PROSPEKTYWNYCH NIŻSZEJ JAKOŚCI OCENIAJĄCYCH SKUTECZNOŚĆ STOSOWANIA PREPARATU STALORAL 300	182
15.22. CHARAKTERYSTYKA I WYNIKI WŁĄCZONYCH DO ANALIZY DODATKOWEJ BADAŃ RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ OCENIAJĄCYCH SKUTECZNOŚĆ STOSOWANIA PREPARATU NOVO-HELISEN DEPOT.....	185
15.23. CHARAKTERYSTYKA I WYNIKI WŁĄCZONYCH DO ANALIZY DODATKOWEJ BADAŃ PORÓWNUJĄCYCH SKUTECZNOŚĆ STOSOWANIA PREPARATU STALORAL 300 WZGLĘDEM PLACEBO.....	187
16. PUBLIKACJE WYŁĄCZONE Z PRZEGLĄDU NA PODSTAWIE ANALIZY PEŁNYCH TEKSTÓW	191
17. SPIS TABEL.....	196
18. SPIS RYSUNKÓW.....	198
19. BIBLIOGRAFIA.....	199

Wykaz skrótów

WYKAZ SKRÓTÓW METODYCZNYCH

ADR	Działania/reakcje niepożądane	Adverse drug reactions
AE	Zdarzenia niepożądane	Adverse events
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego	Decision Problem Analysis
CADTH		Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCOD	Kliniczna data odcięcia w badaniu	clinical cut-off date
CHPL	Charakterystyka produktu leczniczego	Summary of Product Characteristics
CI	Przedział ufności	confidence interval
EMA	Europejska Agencja Leków	European Medicines Agency
FAERS		FDA Adverse Event Reporting System
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	Food and Drug Administration
HAS		Haute Autorité de Santé
HR	Współczynnik ryzyka	hazard ratio
HRQL	Jakość życia związana ze zdrowiem	Health-Related Quality of Life
HTA	Ocena technologii medycznych	Health Technology Assessment
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IS	Istotność statystyczna	statistical significance
MD	Różnica średnich, średnia różnica	mean difference
MZ	Ministerstwo Zdrowia	
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia	
NICE		National Institute for Health and Care Excellence
OR	Iloraz szans	odds ratio
QoL	Jakość życia	quality of life
RCT	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	randomized controlled trial
RR	Ryzyko względne, iloraz ryzyka	risk ratio
RWE	Badania obserwacyjne praktyki klinicznej	real-world evidence
RWD	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej	Real-world data
SD	Odczylenie standardowe	standard deviation
SE	Błąd standardowy	standard error
SIGN		Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMD	Standaryzowana różnica średnich	standardized mean difference
SoC	Leczenie standardowe	Standard of Care
SUCRA	skumulowany ranking prawdopodobieństwa	surface under the cumulative ranking curve
TAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	treatment related adverse events
URPLWMIPIB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia	World Health Organization

WYKAZ SKRÓTÓW DZIEDZINOWYCH

AA	Astma wywołana alergiami	Allergic Asthma
AHR	Nadreaktywność dróg oddechowych	Airway Hyperreactivity
AIT	Śwoista immunoterapia alergenowa	Allergen-Specific Immunotherapy
AMS	Wskaźnik oceny zużycia leków związanych z astmą	Asthma Medication Score
ANH / AR	Alergiczny nieżyt nosa	Allergic rhinitis
AAO-HNSF		American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation
ARIA		Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

ASNP	Swolta donosowa próba prowokacyjna	Allergen Specific Nasal Provocation Test
ASS	Wskaźnik nasilenia objawów związanych z astmą	Asthma Symptom Score
BACI		British Society for Allergy & Clinical Immunology
BHR	Nadreaktywność oskrzeli	Bronchial Hyperreactivity
CSMS	Wskaźnik łącznej oceny nasilenia objawów i zużycia leków	Combined Symptom and Medication Score
Dfar (Df)	Roztocze kurzu domowego z gatunku Dermatophagoides Farinae	
dMS	Wskaźnik dziennego zużycia leków	Daily Medication Score
Dpta (Dp)	Roztocze kurzu domowego z gatunku Dermatophagoides pteronyssinus	
DSS	Wskaźnik nasilenia objawów (nieżytu nosa lub astmy)	Daily Symptom Score
EAACI		European Academy of Allergy & Clinical Immunology
ECAP	Akronim badania epidemiologicznego występowania chorób alergicznych w Polsce	Epidemiology of Allergic Diseases in Poland
ELISA	test immunocyfalityczny	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EUFORIA		European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases
FEV1	Nacężona objętość wydechowa pierwszosekundowa	forced expiratory volume in 1st second
FP	Proplonian flutykazonu	Fluticasone propionate
GINA	Strategia leczenia i prewencji astmy	Global Initiative for Asthma
HDM	Kurz domowy/roztocza	House Dust Mite
ICS	Kortykosteroidy wziewne	Inhaled Corticosteroid
IR	Wskaźnik reaktywności	Index of Reactivity
IgA	immunoglobulina A	
IgG1	immunoglobulina G1	
IgG4	immunoglobulina G4	
mtsBHR	Próba oskrzelowa prowokowana metacholiną	Methacholine hyperresponsiveness
NHD	NovoHelsen Depot	
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne	
RAST	Izotopowe znakowanie przeciwciał IgE	Radioallergen sorbent test
RMS	Wskaźnik zużycia leków związanych z nieżytem nosa	Rhinitis Medication Score
RQLQ	Kwestionariusz oceny jakości życia	Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire
RSS	Wskaźnik nasilenia objawów związanych z nieżytem nosa	Rhinitis Symptom Score
SCIT	Immunoterapia podskórna	Subcutaneous Immunotherapy
SIA	Swolta immunoterapia alergenowa	
SLIT	Immunoterapia podjęzykowa	Sublingual Immunotherapy
SMS	Wskaźnik nasilenia objawów i zużycia leków	Symptom Medication Score
SPT	Test skórny	Skin Prick Test
TASS	Całkowity wskaźnik oceny objawów astmy	Total Asthma Symptom Score
TLR-4	Receptor toll-podobny 4	Receptor Toll-like 4
TMS	Wskaźnik zużycia leków	Total Medication Score
TRSS	Wskaźnik nasilenia objawów nieżytu nosa	Total Rhinitis Symptom Score
TSQM	Kwestionariusz satysfakcji pacjenta związanej ze stosowaniem leku	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
TSS	Wskaźnik nasilenia objawów nieżytu nosa i astmy	Total Symptom Score
VAS	Wizualna skala analogowa	Visual Analog Scale

WYKAZ PRZYWOŁANYCH AKTÓW PRAWNYCH I DOKUMENTÓW

Analiza Kliniczna	Analiza Kliniczna produktu leczniczego Staloral 300 w leczeniu alergicznego nieżytu nosa (w stopniu umiarkowanym lub ciężkim), wywołanego alergenami roztocze kurzu domowego Dp i Df (HDM), w populacji pediatrycznej pacjentów od 5. do 12. roku życia.
--------------------------	--

Obwieszczenia refundacyjne	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 2024 r., poz. 137)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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. z 2023 r., poz. 2345)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz.U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. (Dz.U. z 2024 r., poz. 2561 z późn. zm.)
Wytyczne HTA	Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 Wytyczne oceny technologii medycznych. Wyroby medyczne. Część I. Wyroby o zastosowaniu profilaktycznym i terapeutycznym, wersja 1.0, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, czerwiec 2021

Streszczenie

Celem *Analizy klinicznej* jest ocena skuteczności klinicznej, praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Staloral 300® (wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego: 315 *Dermatophagoides pteronyssinus*, 314 *Dermatophagoides farinae*) w leczeniu dzieci w wieku od ukończonego 5. roku życia do ukończonego 12. roku życia (w wieku 5-11 lat) z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E).

Populacja w analizowanych badaniach jest zgodna z proponowanymi kryteriami objęcia produktu leczniczego refundacją. Badania obejmowały dzieci w wieku 5-11 lat, u których zgodnie z kryteriami ARIA i GINA zdiagnozowano alergiczny nieżyt nosa oraz alergię na alergeny roztoczy kurzu domowego.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona na podstawie badań klinicznych, które zostały zidentyfikowane i opracowane zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi HTA* Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie ze strategią wyszukiwania, opartą na hasłach dotyczących charakterystyki wnioskowanej populacji, ocenianej technologii oraz przyjętego komparatora, rozszerzając wyszukiwanie o grupy terapeutyczne, do których interwencja i komparator przynależą, tj. SLIT oraz SCIT. Podejście to jest zgodne z zapisami odnalezionych i opisanych w ramach APD Staloral 300 wytycznych klinicznych, w ramach których nie występuje rozróżnienie na poszczególne preparaty – zalecenia obejmują grupy terapeutyczne.

Do analizy głównej włączano kontrolowane badania kliniczne z randomizacją (RCT) oraz badania wtórne, w których porównywano skuteczność stosowania immunoterapii podjęzykowej (SLIT) z immunoterapią podawaną drogą podskórną (SCIT). Przedstawiano wyniki dla punktów końcowych, dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania immunoterapii alergenowej w postaci kropli podjęzykowych (w tym Staloral 300). Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiano w pierwszej kolejności dla efektów zdrowotnych bezpośrednio odnoszących się do zdrowia i samopoczucia pacjenta (redukcja nasilenia objawów nieżytu nosa i/lub astmy oraz redukcja zużycia leków stosowanych w związku z wystąpieniem objawów nieżytu nosa lub astmatycznych).

Na podstawie analizy odnalezionych badań RCT bezpośrednio porównujących stosowanie SLIT oraz SCIT przeprowadzono syntezę ilościową (metaanalizę) wyników odnoszących się do porównania skuteczności obydwu technologii.

Przedstawiono również zestawienie wyników badań obserwacyjnych rzeczywistej praktyki klinicznej, oceniających stosowanie interwencji: Staloral 300 oraz komparatora: Novo-Helisen Depot. Badania dla Staloral 300, zgodnie z wykorzystaną strategią odnaleziono w ramach pierwotnego przeglądu systematycznego. W celu odnalezienia badań dla komparatora przeprowadzono osobny przegląd systematyczny ukierunkowany na Novo-Helisen Depot.

Analiza dodatkowa przedstawia wyniki randomizowanych badań (RCT) kontrolowanych placebo i badań eksperymentalnych niższej jakości w których oceniano skuteczność stosowania preparatu Staloral. Materiał dowodowy został włączony w ramach przeglądu systematycznego.

W ramach analizy klinicznej uwzględniano publikacje w języku polskim i angielskim o charakterze publikacji pełnotekstowych.

MATERIAŁ DOWODOWY

Materiał dowodowy zidentyfikowano wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Do analizy głównej włączono 7 badań RCT oraz 5 opracowań wtórnych (w tym 4 z przeprowadzoną metaanalizą), w których przedstawiono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SLIT względem SCIT.

W analizie dodatkowej przedstawiono wyniki 4 badań RCT porównujących Staloral 300 względem placebo, 6 badań obserwacyjnych rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) i 5 badań eksperymentalnych niższej jakości w ramach, których stosowano preparat Staloral 300 oraz 3 badania RWD w których stosowano Novo-Helisen Depot.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Metaanaliza badań RCT bezpośrednio porównujących SLIT vs. SCIT

Zastosowanie podjęzykowej immunoterapii alergenowej SLIT zamiast SCIT wiąże się ze zbliżoną skutecznością w zakresie redukcji objawów nieżytu nosa, redukcji objawów astmy oraz redukcji sumarycznego nasilenia objawów i stosowania leków objawowych u pacjentów pediatrycznych z alergicznym nieżytem nosa bez lub z towarzyszącą astmą alergiczną. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy 4 badań RCT nie wskazują na istotność statystyczną różnic (ujemne wyniki wskazują wyższą skuteczność stosowania SLIT).

Nasilenie objawów nieżytu nosa (RSS):

- + Bez względu na okres obserwacji: MD = -0,02 (95%CI: -0,31; 0,27),
- + Po 1 roku obserwacji: MD = 0,21 (95%CI: -0,37; 0,80),
- + Po 3 latach obserwacji: MD = -0,10 (95%CI: -0,44; 0,24).

Nasilenie objawów astmy (ASS):

- + Bez względu na okres obserwacji: MD = -0,05 (95%CI: -0,24; 0,14),
- + Po 1 roku obserwacji: MD = -0,20 (95%CI: -0,57; 0,17),
- + Po 3 latach obserwacji: MD = 0,00 (95%CI: -0,22; 0,22).

Sumaryczne nasilenie objawów (TSS):

- + Bez względu na okres obserwacji: MD = -0,12 (95%CI: -0,57; 0,34),
- + Po 1 roku obserwacji: MD = -0,20 (95%CI: -1,29; 0,89),
- + Po 3 latach obserwacji: MD = -0,10 (95%CI: -0,60; 0,40).

Stosowanie leków związanych z objawami nieżytu nosa lub astmatycznymi (TMS):

- + Bez względu na okres obserwacji: MD = 0,08 (95%CI: -0,35; 0,52),
- + Po 1 roku obserwacji: MD = -0,49 (95%CI: -1,33; 0,34),
- + Po 3 latach obserwacji: MD = 0,30 (95%CI: -0,21; 0,81).

Zmiana nasilenia objawów nieżytu nosa i astmy za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS):

- + Bez względu na okres obserwacji: MD = 0,74 (95%CI: 0,00; 1,48)

- + Po 1 roku obserwacji: MD = 1,20 (95%CI: -0,22; 2,62),
- + Po 2 latach obserwacji: MD = 0,40 (95% CI: -0,70; 1,50).

Jedynie analizując wyniki subiektywnej oceny nasilenia objawów za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) bez względu na okres obserwacji można stwierdzić, że istniała różnica na granicy istotności statystycznej między SLIT a SCIT. Dla poszczególnych okresów obserwacji (1 rok, 2 lata, 3 lata) istotnej statystycznie różnicy nie stwierdzono.

Pozostałe badania pierwotne, niewłączone do syntezy ilościowej

Technologie SLIT i SCIT wykazują skuteczność w redukcji nasilenia objawów ANN oraz redukcji stosowania leków objawowych już po pierwszym roku stosowania.

Efekt ten jest zauważalny w aspekcie redukcji nasilenia objawów choroby (nasilenie efektów poprawy jest szczególnie zauważalne po 2 latach leczenia) dla obydwu ramion badań. Stwierdzono:

- + IS różnice względem wartości wejściowych w aspekcie ilości leków stosowanych w przypadku nasilenia choroby (Yukselen 2012/2013 i Keles 2011);
- + IS różnicę względem wartości wejściowych w aspekcie ilości stosowanych leków związanych z astmą stwierdzono w ramieniu SLIT po dwóch latach obserwacji (Yukselen 2013).
- + Redukcję stosowania leków raportowano na poziomie 96% po 12 miesiącach obserwacji (Keles 2011).

Badania wtórne porównujące stosowanie SLIT zamiast SCIT

Stosowanie SLIT jest równie skuteczne klinicznie co stosowanie SCIT.

- + Większość analizowanych przeglądów nie wykazała między SLIT a SCIT istotnych statystycznie różnic w aspekcie zmniejszania nasilenia objawów i stosowania leków;
- + W przeglądzie z meta-analizą Ji 2023 skumulowany ranking prawdopodobieństwa (SUCRA) dla oceny objawów wskazał SLIT jako najskuteczniejsze leczenie, w tym skuteczniejszą terapię niż SCIT, placebo czy farmakoterapia;
- + Wyniki analiz w przeglądach systematycznych Kim 2013 oraz Yang 2023, włączające populację wyłącznie dzieci, potwierdzają porównywalną skuteczność SLIT i SCIT.

SLIT charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa niż SCIT z mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych, przy jednoczesnym braku stwierdzenia przypadków anafilaksji.

- + ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem (Yang 2023)
Badania bezpośrednio porównujące SLIT vs. SCIT, RR = 0,45 (95%CI: 0,23; 0,88);
Porównanie pośrednie SLIT vs. SCIT, RR = 0,17 (95%CI: 0,11; 0,26);
- + ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych (Chung 2024)
Badania RCT, RR = 3,95 (95% CI: 0,49; 31,70)
Badania nierandomizowane, RR = 5,76 (95% CI: 0,98; 33,80)
- + ryzyko wystąpienia reakcji niepożądanych (Ji 2023)
Meta-analiza, OR = 2,7 (95% CI: 0,58; 16,0)
Analiza SUCRA sugeruje, że SLIT stosowany w alergii na kurz domowy z największym prawdopodobieństwem jest najlepszą spośród porównywanych technologii.
- + bezpieczeństwo SLIT vs. SCIT (Kim 2013)
Reakcje miejscowe: po 3 reakcje miejscowe w ramionach SLIT i SCIT

Reakcje ogólnoustrojowe: brak w grupie SLIT, w grupie SCIT 4/37 pacjentów doświadczyło reakcji ogólnoustrojowej (anafilaksja, umiarkowane do ciężkie objawy oddechowe).

Zestawienie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Staloral 300 i Novo-Helisen Depot na podstawie badań rzeczywistej praktyki klinicznej

Stosowanie preparatu Staloral 300 wydaje się wiązać z lepszym bezpieczeństwem niż stosowanie Novo-Helisen Depot.

Staloral 300:

- + zdarzenia niepożądane raportowano u 22 z 446 (4,9%) pacjentów stosujących Staloral; 63/405 (15,5%) u pacjentów stosujących SCIT. Zgłoszono w sumie 250 zdarzeń niepożądanych, 225 raportowanych w grupie SCIT (75 działań niepożądanych), 25 (9 razy rzadziej) w grupie Staloral (14 działań niepożądanych) (Aslani 2023),
- + działania niepożądane stwierdzono u 18 (23,1%) pacjentów, większość stanowiły reakcje miejscowe w postaci obrzęku języka, podrażnienia, owrzodzenia. Raportowano jedno działanie ogólnoustrojowe w postaci bólu głowy (Ferres 2011),
- + zdarzenia niepożądane raportowano u 49/275 pacjentów (17,8%), stwierdzono 41 działań niepożądanych co przekłada się na około 15% pacjentów (Trebuchon 2014).

Novo-Helisen Depot:

- + miejscowe działania niepożądane raportowano u 47/508 pacjentów (9,3%), ogólnoustrojowe u 24/508 pacjentów (4,7%) (Toprak-Kanik 2018),
- + miejscowe reakcje niepożądane stwierdzono u 183/287 (63,8%) pacjentów, reakcje ogólnoustrojowe natomiast u 23/287 (8%) pacjentów (Zhou 2024).

W grupach stosujących lek Staloral raportowano jedynie pojedyncze przypadki ogólnoustrojowych reakcji niepożądanych.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

- + Wyniki przeprowadzonej meta-analizy odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych wskazują na równą skuteczność kliniczną stosowania SLIT względem SCIT.
- + Przegląd badań wtórnych wykazał, iż w większości badań wnioskuje się o braku różnic w skuteczności klinicznej stosowania SLIT względem SCIT.
- + Zestawienie wyników raportowanych w odnalezionych badaniach RWE wskazuje na znacząco niższą częstość występowania działań niepożądanych wśród pacjentów stosujących Staloral 300 w porównaniu do pacjentów stosujących Novo-Helisen Depot.
- + Stosowanie SLIT, w przeciwieństwie do SCIT, nie wiązało się z występowaniem ogólnoustrojowych działań niepożądanych.
- + W ramach aktualnej sytuacji refundacyjnej, w ramach której dla dzieci w wieku 5-11 lat jedyną możliwością leczenia jest immunoterapia podskórna, objęcie finansowaniem ze środków publicznych Staloral 300 zapewni dostępność dla pacjentów technologii bezpieczniejszej, podawanej podjęzykowo w warunkach domowych.

1. Cel analizy

Celem Analizy Klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej, praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Staloral 300* (wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego: 315 *Dermatophagoides pteronyssinus*, 314 *Dermatophagoides farinae*) w leczeniu dzieci w wieku od ukończonego 5. roku życia do ukończonego 12. roku życia (w wieku 5-11 lat) z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E).

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [1] analiza skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Staloral 300 została przedstawiona z uwzględnieniem porównania produktu z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (komparatorami).

Opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego protokół analizy głównej raportu oceny technologii, przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Protokół raportu oceny technologii medycznej Staloral 300 (wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa w stopniu umiarkowanym lub ciężkim wywołanego alergenami roztoczy kurzu domowego w populacji pediatrycznej od ukończenia 5. do ukończenia 12. roku życia (w wieku 5-11 lat)*

Element PICO	Opis
Populacja	Pacjenci od ukończenia 5. do ukończenia 12 roku życia (w wieku 5-11 lat), z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E).
Interwencja	Staloral 300 (wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego), produkt leczniczy do podawania podjęzykowego (SLIT) Wyszukiwano badania, w ramach których oceniano stosowanie grupy terapeutycznej SLIT w postaci roztworu podjęzykowego, traktując preparaty w niej zawarte jako równorzędne, co jest zgodne z zapisami odnalezionych wytycznych klinicznych, gdzie nie rozróżniano poszczególnych preparatów przynależących do danej grupy terapeutycznej.
Komparator	Novo-Helisen Depot (wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego), produkt leczniczy do podawania podskórnego (SCIT) Wyszukiwano badania, w ramach których oceniano stosowanie grupy terapeutycznej SCIT, traktując preparaty w niej zawarte jako równorzędne, co jest zgodne z zapisami odnalezionych wytycznych klinicznych, gdzie nie rozróżniano poszczególnych preparatów przynależących do danej grupy terapeutycznej.
Efekty zdrowotne	Redukcja nasilenia objawów nieżytu nosa (NSS), astmy (ASS) lub wspólnie (TSS) Redukcja ilości stosowanych leków, związanych z objawami nieżytu nosa (RMS), astmy (AMS) lub wspólnie (TMS) Redukcja nasilenia objawów i ilości stosowanych leków (SMS) Nasilenie objawów nieżytu nosa i astmy mierzone za pomocą skali wizualno-analogowej (VAS) Bezpieczeństwo
Typy badań	Badania najwyższej jakości, dowody o niższej jakości wykorzystywano uzupełniająco.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* [1], przegląd systematyczny definiuje się jako badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.

Niniejszy przegląd systematyczny został przeprowadzony, spełniając wymogi formalne, wymogi opisane w *Wytycznych HTA* Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] oraz zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration [3].

Przegląd systematyczny zrealizowany został uwzględniając następujące etapy:

- + Opracowanie strategii wyszukiwania,
- + Przeszukanie określonych medycznych baz danych,
- + Odnalezienie potencjalnie przydatnych pełnych tekstów publikacji naukowych,
- + Selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- + Ekstrakcja i ocena istotności statystycznej wyników,
- + Analiza danych,
- + Opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych.

2.1. Źródła danych pierwotnych i wtórnych

Wyszukiwanie badań pierwotnych oraz wtórnych przeprowadzono w bazach medycznych Cochrane Library, Medline (via Pubmed) oraz Embase. Dodatkowo przeszukiwano strony takie jak: ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register oraz w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, strony URPLW MiPB, EMA, FDA oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

W ramach wyszukiwania uzupełniającego wykonano przegląd niesystematyczny z pomocą przeglądarki internetowej i przeszukiwano odniesienia bibliograficzne z publikacji włączonych do Analizy Klinicznej.

2.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Strategię wyszukiwania opracowano w oparciu o zalecenia Wytycznych HTA [2], zgodnie z PICOS, zdefiniowanym i przedstawionym w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego.

Strategię opracowano uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania oraz analizując wyniki odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Wykorzystane deskryptory i słowa kluczowe wraz z ich synonimami definiujące obszar wyszukiwania zapewniały wysoką czułość procesu. Zgodnie z *Wytycznymi HTA*, dla optymalizacji czułości wyszukiwania nie zastosowano słów kluczowych odnoszących się do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa.

2.3. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych

Do analizy klinicznej włączone zostały raporty z przeprowadzonych badań, spełniających kryteria przedstawione w Tabeli 2 i Tabeli 3.

Zgodnie z założeniem przedstawionym w analizie problemu decyzyjnego przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych oraz wtórnych uwzględniających porównanie terapii podawanej podjęzykowo (SLIT) oraz terapii podawanej podskórnie (SCIT). Przyjęte podejście pozwala na wykonanie szczegółowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa interwencji względem przyjętego komparatora.

Tabela 2. Kryteria włączenia i wyłączenia badań pierwotnych do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego

Element PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci od ukończenia 5. do ukończenia 12. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym	Średnia wieku populacji powyżej 12 lat lub poniżej 5 lat; Populacja z nieżytem nosa spowodowanym przez alergię inne niż na kurz domowy
Interwencja	SLIT (ang. sublingual immunotherapy) w postaci roztworu	SLIT w postaci tabletek; Inne terapie stosowane w alergiach w ramach immunoterapii Rozpoczęcie leczenia wykorzystując metodę ultra-rash
Komparator	SCIT (ang. subcutaneous immunotherapy)	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Efekty zdrowotne	Oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania SLIT w postaci roztworu	Badania oceniające wyłącznie parametry biochemiczne i optymalizację dawkowania leków
Typy badań	Dowody naukowe najwyższej jakości, tj. badania randomizowane dobrej jakości. W przypadku braku dostępności do takich badań, włączane będą badania niższej jakości. Do analizy włączano publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim. Do analizy włączano doniesienia konferencyjne (abstrakt) przedstawiające wyniki dla dłuższego okresu obserwacji lub analizę z podziałem w podgrupach dla uprzednio włączonego badania.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia. Z analizy wyłączano doniesienia naukowe prezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Wyłączano publikacje w językach innych niż polskim lub angielskim.

Tabela 3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań wtórnych do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego

Element PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci w wieku 5-11 lat (dopuszczano również badania, w ramach których włączano populację szerszą – określoną jako pediatryczna – o ile charakterystyka wejściowa pacjentów stanowiła o rekrutacji populacji docelowej), z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym. Dopuszczalne badania wtórne w ramach których istotny odsetek populacji (40-50%) stanowili pacjenci z alergią na kurz domowy	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Interwencja	SLIT (ang. sublingual immunotherapy) w postaci roztworu.	Inne terapie stosowane w alergiach w ramach immunoterapii

	Włączano również meta-analizy w ramach, których grupowo oceniano SLIT w formie roztworu i tabletek	
Komparator	SCIT (ang. subcutaneous immunotherapy)	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Efekty zdrowotne	Oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania SLIT w postaci roztworu	Badania oceniające wyłącznie parametry biochemiczne i optymalizację dawkowania leków
Typy badań	Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez publikowane w postaci pełnotekstowej. Publikacje opisane w języku angielskim lub polskim.	Wyłączano publikacje w językach innych niż polskim lub angielskim.

Dodatkowo, w celu przedstawienia uzupełniającej analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Staloral, zaprezentowano również odnalezione w ramach wyszukiwania badania rzeczywistej praktyki klinicznej oraz badania RCT kontrolowane placebo, w których stosowano wnioskowaną technologię.

W ramach wykonanego uzupełnienia analiz zgodnie z uwagami przedstawionymi w piśmie od Agencji ws. niespełnienia wymogów minimalnych przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego, uwzględniając datę odcięcia wykonanego przeglądu pierwotnego.

Kwerendy i wyniki wyszukiwania umieszczono w rozdziale 15.1.

2.4. Selekcja badań

Selekcja badań pierwotnych i wtórnych, została przeprowadzona przez dwóch analityków (M.C. i D.B.). W przypadku niezgodności między analitykami, dotyczących zasadności włączenia badania do analizy, dążono do porozumienia z pomocą trzeciej osoby. Na podstawie analizy wyekstrahowanych badań pierwotnych oceniono zasadność przeprowadzenia metaanalizy.

3. Badania włączone do analizy

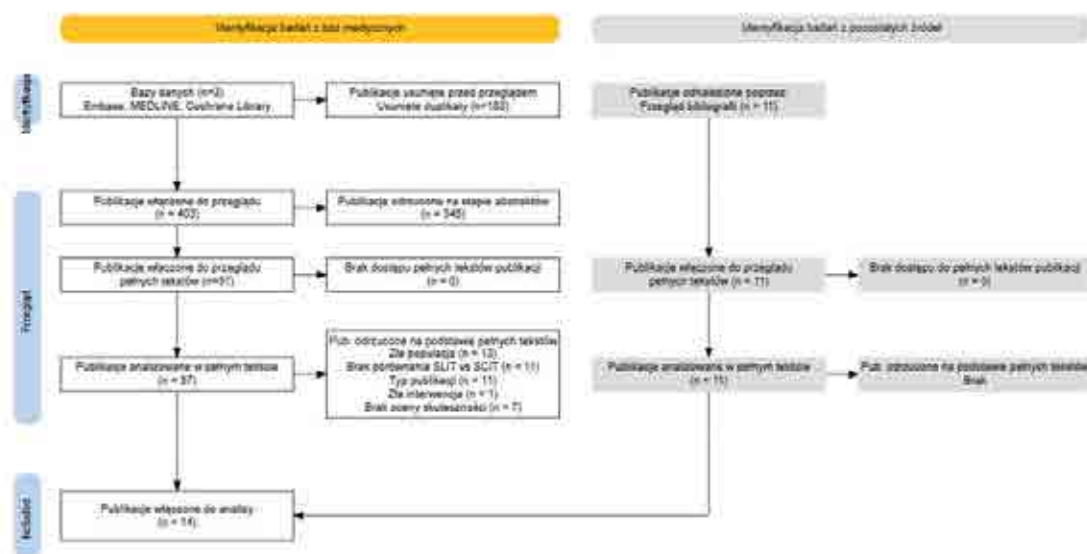
Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych, oceniających skuteczność stosowania SLIT w postaci roztworu w leczeniu pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, przeprowadzono dnia 12.12.2024 r. Współczynnik zgodności między analitykami wynosił 94% na etapie przeglądu abstraktów oraz 100% na etapie doboru badań na podstawie pełnych tekstów. Przyczyny wykluczenia badań na etapie analizowania ich w pełnym tekście przedstawiono w rozdziale 15.18.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach medycznych, do przeglądu włączono w sumie 614 publikacji (603 pochodziły z przeszukiwanych baz medycznych, 11 z przeglądu bibliografii). Po procesie usuwania duplikatów, abstraktów objętych przeglądem pozostało 414. Ostatecznie do analizy pełnych tekstów włączono 57 badań.

W wyniku przeglądu do analizy głównej włączono 7 badań pierwotnych i 5 badań wtórnych, w których oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania immunoterapii alergenowej (AIT, ang. allergen immunotherapy) w postaci roztworu podjęzykowego (SLIT, ang. sublingual immunotherapy) względem stosowania AIT w postaci wstrzyknięć podskórnych (SCIT, ang. subcutaneous immunotherapy), w leczeniu nieżytu nosa spowodowanego alergią na kurz domowy. Do włączonych badań pierwotnych należą Antunez 2008 [4], Eifan 2010 [5], Karakoc-Aydiner 2015 [6] (stanowiący przedłużenie badania Eifan 2010 [5]), Keles 2011 [7], Wang 2017 [8] oraz Yukselen 2012 [9] wraz z przedłużeniem Yukselen 2013 [10]. Badania te oceniono pod względem heterogeniczności, w szczególności zwracając uwagę na charakterystykę włączonej do badań populacji oraz definicje punktów końcowych.

W ramach badań wtórnych włączono 4 przeglądy systematyczne z metaanalizą: Kim 2021 [11], Ji 2023 [12], Yang 2023 [13] i Chung 2024 [14] i jeden przegląd systematyczny bez przeprowadzonej metaanalizy: Kim 2013 [17].

W ramach dodatkowej analizy przedstawiono wyniki 4 badań RCT, 6 badań RWD i 5 badań eksperymentalnych niższej jakości w których stosowano lek Staloral 300.



Rysunek 1. PRISMA - identyfikacja badań z przeszukiwanych baz medycznych (Opracowanie własne z wykorzystaniem PRISMA 2020 [15])

Aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzono 04.06.2025 r. W wyniku wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SLIT (w tym Staloral) odnaleziono 15 nowych publikacji. Żadna z odnalezionych nie spełniała kryteriów włączenia do niniejszej analizy. Analogicznie, w wyniku aktualizacji wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® odnaleziono 6 publikacji, również żadna z nich nie spełniała kryteriów włączenia.

3.1. Charakterystyka badań pierwotnych

Tabela 4. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej

Badanie	Typ badania	Czas trwania badania	Populacja	Liczebność populacji	Opis stosowanych interwencji
Yukselen 2012 [9] Yukselen 2013 [10]	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, double dummy (IIA), jednośrodkowe [10, 11]	Okres wstępny (ang. run-in period): 1 rok Czas trwania badania: [10] – 1 rok [11] – 2 lata	<u>Kryteria włączenia:</u> + Populacja pediatryczna + Minimum 1-letnia historia kliniczna nieżytu nosa lub astmy spowodowanej reakcją na kurz domowy (HDM) + Brak wcześniejszej immunoterapii + Łagodna lub umiarkowana przewlekła astma (zgodnie z kryteriami GINA) + Diagnoza przewlekłego alergicznego nieżytu nosa (zgodnie z ARIA) + Alergia na kurz domowy potwierdzona testem skórnym (>3mm) i obecność sIgE <u>Kryteria wyłączenia:</u> + W publikacji nie podano kryteriów wyłączenia	N=30 SLIT=10 SCIT=10 Placebo=10	SLIT (NovoHelix Oral, Allergopharma) – podawany samodzielnie przez pacjenta w warunkach domowych, 5 kropli 3x w tygodniu. Krople podawane były podjęzykowo przed pierwszym posiłkiem, trzymane pod językiem przez 2 minuty przed ich połknięciem. + dichlorowodorek histaminy podawany podskórnie SCIT (NovoHelix Depot, Allergopharma) – SCIT podawano w klinice i obejmowało ono 12-tygodniową fazę indukcji. Maksymalna tolerowana dawka osiągnięta w fazie indukcyjnej była dawką podtrzymującą i była powtarzana co cztery tygodnie + karmelizowany cukier podawany podjęzykowo Placebo: karmelizowany cukier podawany podjęzykowo + dichlorowodorek histaminy podawany podskórnie
Elfan 2010 [5]	Badanie randomizowane (IIA), brak informacji o zaślepieniu, jednośrodkowe	Okres wstępny (ang. run-in period): 8 tygodni Czas trwania badania: 12 miesięcy	<u>Kryteria włączenia:</u> + Dzieci (5-10 roku życia) + Łagodna astma przewlekła lub nieżyt nosa, diagnozowane zgodnie z wytycznymi GINA + Symptomy astmy/nieżytu nosa wywołane HDM + Monowrażliwość na D.pt i D.f, potwierdzone testem skórnym (SPT) i poziomem przeciwciał IgE	N=48 SLIT=16 SCIT=16 Farmakoterapia=16	SLIT (ALK-ABELLO, S.A., Madrid, Spain) – podawany samodzielnie przez pacjenta w warunkach domowych, 5 kropli 3x w tygodniu. Krople podawane były podjęzykowo przed pierwszym posiłkiem, trzymane pod językiem przez 2 minuty przed ich połknięciem. SCIT (ALUTARDs SQ, ALK-ABELLO, S.A.) – podawany w warunkach klinicznych przez 16 tygodni (1x w tygodniu), z miesięczną fazą utrzymania dawki. Po każdej iniekcji pacjent był poddawany 30 minutowej

			specyficznych dla HDM₂₀, 35 IU/ml - Brak redukcji nasilenia objawów po 2-letnim okresie przyjmowania wziewnych lub donosowych sterydów <u>Kryteria wyłączenia:</u> - W publikacji nie podano kryteriów wykluczenia		obserwacji, w celu interwencji lekarskiej przy ewentualnym wystąpieniu reakcji niepożądanych Farmakoterapia – brak informacji o składzie farmakoterapii Wszystkie 3 grupy mogły korzystać dodatkowo z leczenia ratunkowego (ang. rescue medication, RM): wziewne/donosowe kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i sterydy doustne.
Karakoc-Aydiner 2015 [6]	Badanie randomizowane (IIA), brak informacji o zaslepieniu, jednoosobowe	Czas trwania badania: 3 lata (follow-up po badaniu Eifan 2010 [5])	<u>Kryteria włączenia:</u> - Dzieci (5-10 roku życia) - Łagodna astma przewlekła lub nieżyt nosa, zgodnie z wytycznymi GINA - Symptomy astmy/nieżytu nosa wywołane HDM - Monowrażliwość na D₂pt i D₂f, potwierdzone testem skórnym (SPT) i poziomem przeciwciał IgE specyficznych dla HDM $\geq 0,35$ IU/ml - Brak redukcji symptomów po 2-letnim okresie przyjmowania wziewnych lub donosowych sterydów <u>Kryteria wyłączenia:</u> - W publikacji nie podano kryteriów wykluczenia	N=31 SLIT=9 SCIT=12 Farmakoterapia=10	SLIT (ALK-ABELLO, S.A., Madryt, Hiszpania) - podawany samodzielnie przez pacjenta w warunkach domowych, 5 kropli 3x w tygodniu. Krople podawane były podjęzykowo przed pierwszym posiłkiem, trzymane pod językiem przez 2 minuty przed ich połknięciem. SCIT (ALUTARD_S SQ, ALK-ABELLO, S.A.) - podawany w warunkach klinicznych przez 16 tygodni (1x w tygodniu), z miesięczną fazą utrzymania dawki. Po każdej iniekcji pacjent był poddawany 30 minutowej obserwacji, w celu interwencji lekarskiej przy ewentualnym wystąpieniu reakcji niepożądanych Farmakoterapia – brak informacji o składzie farmakoterapii Wszystkie 3 grupy mogły korzystać dodatkowo z RM: wziewne/donosowe kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i sterydy doustne.
Kales 2011 [7]	Badanie randomizowane (IIA), zaslepienie, wyłączenie w przypadku oceny punktów końcowych dotyczących biochemii, jednoosobowe	Czas trwania badania: 18 miesięcy	<u>Kryteria włączenia:</u> - Wiek 5-12 lat - Łagodna/umiarkowana astma lub nieżyt nosa, zgodnie z wytycznymi GINA - Brak redukcji symptomów po 2-letnim okresie przyjmowania wziewnych lub donosowych sterydów	N=60 SCIT=11 SLIT=13 SCIT+SLIT=14 Farmakoterapia=12	SCIT (Alutard SQ, ALK-Abello, S.A.) - podawany w warunkach klinicznych przez 16 tygodni (1x w tygodniu), z miesięczną fazą utrzymania dawki. Po każdej iniekcji pacjent był poddawany 30 minutowej obserwacji w celu interwencji lekarskiej przy ewentualnym wystąpieniu reakcji niepożądanych. Dawka w fazie wstępnej i podtrzymującej wynosiła odpowiednio 16,2 i 44,12 µg Der p1 oraz 22,9 i 62,1 µg Der f1.

			<u>Kryteria wyłączenia:</u> W publikacji nie podano kryteriów wyłączenia		SLIT (ALK-Abello, S.A., Madryt, Hiszpania) – podawany samodzielnie przez pacjenta w warunkach domowych, 5 kropli 3x w tygodniu. Krople podawane były podjęzykowo przed pierwszym posiłkiem, trzymane pod językiem przez 2 minuty przed ich połknięciem. Dawka w fazie wstępnej i podtrzymującej wynosiła odpowiednio 1,5 i 52,8 µg Der p1 oraz 1,5 i 52,8 µg Der f1. SCIT+SLIT – Dawka w fazie wstępnej i podtrzymującej wynosiła odpowiednio 16,2 i 43,2 µg Der p1 oraz 22,9 i 43,2 µg Der f1. Dawki były zmniejszane o 20 do 40% pacjentów z reakcjami alergicznymi. Farmakoterapia – brak informacji o składzie farmakoterapii. Wszystkie 4 grupy mogły korzystać dodatkowo z RM: wziewne/donosowe kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i sterydy doustne.
Wang 2017 [8]	Badanie randomizowane (IIA), brak informacji o zaslepieniu, jednoosobowe	Czas trwania badania: ponad rok Okres obserwacji w badaniu wynosił 1 rok.	<u>Kryteria włączenia:</u> - Wiek: 6-13 lat. - Łagodny do umiarkowanego nieżytu nosa (AR), zdiagnozowany i sklasyfikowany na podstawie wytycznych ARIA. - Co najmniej dwa lub więcej objawów kichania, kataru, zatkanego nosa i swędzenia nosa. - Uczulenie na najbardziej istotne klinicznie alergeny HDM (<i>Dermatophagoides pteranyssinus</i> (Der. p) i <i>Dermatophagoides farinose</i> (Der. f) oraz inne istotne klinicznie alergeny (co najmniej jeden z nich), w tym trawy, brzoza, grzyby, ambrozja itd.	N=68 SLIT: n=34 SCIT: n=34	SLIT (HDM Wołwopharma Biotechnology Company) – Jednoalergenowa podjęzykowa immunoterapia (SLIT). Stosowano pojedynczy wyciąg HDM Wołwopharma Biotechnology Company w postaci kropli podjęzykowych zawierających alergen Der. f w pięciu różnych stężeniach (1 µg/ml, 10 µg/ml, 100 µg/ml, 333 µg/ml i 1000 µg/ml). Leczenie wstępne polegało na stopniowym zwiększaniu dawki rozpoczynając od kropli w stężeniu 1 µg/ml, kończąc na stężeniu 100 µg/ml w 3. tygodniu leczenia. Następnie stosowano preparat 333 µg/ml w ramach leczenia podtrzymującego. Wszystkie stosowane preparaty przyjmowano podjęzykowo, trzymając pod językiem przez 1 do 3 minut, a następnie połykano. SCIT (New-Hualian Union Pharmaceutical Company) – wieloalergenowa immunoterapia podawana podskórna.

			- Skórny test punktowy (SPT) na HDM wykazał silną reakcję dodatnią (co najmniej ++ lub wyższą), co zostało potwierdzone testem swoistej immunoglobuliny E (IgE) (>II poziom). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - W publikacji nie podano kryteriów wykluczenia		Stosowano wstrzyknięcia podskórne zawierające wiele alergenów o różnych składach i stężeniach wyprodukowane przez New-Hualian Union Pharmaceutical Company. Stężenia wstrzyknięć podskórnych do mięśnia naramiennego górnej części ramienia zaczynano od 1:10 000. Podczas początkowego leczenia dawka wstrzyknięcia zaczynała się od 0,1 ml, zwiększana była następnie o 0,1 ml za każdym razem, aż do osiągnięcia 1 ml. Następnie stosowano preparat z wyższym stężeniem aż do osiągnięcia stężenia 1:100 (po trzech miesiącach terapii). Podczas terapii podtrzymującej stężenie alergenu do wstrzyknięcia wynosiło 1:100, a każda dawka wynosiła 0,5 ml. Pierwsze 10 zastrzyków terapii podtrzymującej wykonywano dwa razy w tygodniu, następnie stopniowo wydłużano odstępy między zastrzykami w zależności od efektywności, np. raz w tygodniu, raz na dwa tygodnie, raz na cztery tygodnie.
Antunes 2008 [4]	Badanie randomizowane (IIA), bez zaslepienia, jednośrodkowe	Czas trwania badania: 2 lata	<u>Kryteria włączenia:</u> - Choroba alergiczna diagnozowana na podstawie wytycznych konsensusu ARIA i GINA. - Wynik dodatni przeprowadzonego testu punktowego skóry na wyciąg alergenowy kurzu domowego <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (<i>D. pter</i>), uznając za wynik dodatni bąble o wielkości >3 mm. <u>Kryteria wyłączenia:</u>	liczba pacjentów zrandomizowanych (do badania): N=23 SLIT: n = 11 SCIT: n = 12	Wszyscy pacjenci byli leczeni przez 2 lata przy użyciu ekstraktu <i>D. pteronyssinus</i> 100%, dostarczonego przez firmę ALK-Abello. SLIT (Tratamiento sublingual) - alergenowa immunoterapia podjęzykowa W ramach fazy początkowej leczenia stopniowo zwiększano dawkę stosowanej immunoterapii aż do 30. dnia, od dnia 31. leczenia rozpoczęto terapię podtrzymującą, stosowaną 3 razy w tygodniu. SCIT (Pangramin Depot-UM) - alergenowa immunoterapia podskórna podawana z zastosowaniem alergenu w depozycie adsorbowanego na wodorotlenku glinu.

			+ + W publikacji nie podano kryteriów wykluczenia Badanie obejmowało dzieci skierowane do Pediatrycznej Poradni Alergologicznej Szpitala Carlos Haya w Maladze, Hiszpania, w listopadzie i grudniu 2001 roku w celu oceny chorób alergicznych układu oddechowego. Rodzice wybierali między leczeniem objawowym samym lub w połączeniu z immunoterapią (IT). W badaniu uwzględniono tylko tych, którzy wybrali IT.		W ramach fazy początkowej leczenia stopniowo zwiększano dawkę stosowanej immunoterapii aż do 13. tygodnia. Następnie terapię podtrzymującą, stosowano raz w miesiącu. Ekstrakty były standaryzowane biologicznie i mierzone w jednostkach masy, co oznacza, że główne alergeny, <i>Der p1</i> i <i>Der p2</i>, były oznaczane w µg/ml, z proporcją 2:1. Maksymalne dawki podawane w SCIT i SLIT wynosiły odpowiednio 4 µg/ml i 2 µg/ml dla dwóch głównych alergenów roztoczy, <i>Der p1</i> i <i>Der p2</i>, zgodnie z przestrzeganą procedurą standaryzacji.
--	--	--	---	--	--

Szczegółowy opis włączonych do analizy badań RCT SLIT vs. SCIT przedstawiono w rozdziałach 15.11-15.16

3.1. Opracowania wtórne

Szczegółowy opis charakterystyki i wyników odnalezionych badań wtórnych, spełniających kryteria włączenia do przeglądu zamieszczony został w rozdziale 6.

3.2. Ocena wiarygodności badań pierwotnych

Ocenę wiarygodności odnalezionych badań Antunez 2008 [4], Eifan 2010 [5], Karakoc-Aydiner 2015 [6], Keles 2011 [7], Wang 2017 [8] oraz Yukselen 2012/2013 przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook i Wytycznymi AOTMiT 2016. Narzędzia zastosowane do przeprowadzenia oceny zostały załączone w rozdziale 15.2. Wiarygodność badań oceniono w następujący sposób:

- + Badanie RCT Eifan 2010 za pomocą narzędzia RoB2 oceniono jak badanie o niskim ryzyku błędu systematycznego, do którego istnieją umiarkowane zastrzeżenia (brak zaślepienia w badaniu oraz dane dostępne dla <90% badanych (89,6%));
- + Badanie RCT Karakoc-Aydiner 2015 za pomocą narzędzie RoB2 oceniono jako badanie o niskim ryzyku błędu systematycznego, do którego istnieją umiarkowane zastrzeżenia (brak zaślepienia w badaniu oraz dane dostępne dla <90% badanych (81,6%));
- + Badanie Keles 2011 za pomocą narzędzie RoB2 oceniono badanie o niskim ryzyku błędu systematycznego, do którego istnieją umiarkowane zastrzeżenia (brak zaślepienia w badaniu oraz dane dostępne dla <90% badanych (83,3%));
- + Badanie Yukselen 2012 za pomocą narzędzie RoB2 oceniono jako badanie o niskim ryzyku błędu systematycznego;
- + Badanie Yukselen 2013 za pomocą narzędzie RoB2 oceniono jako badanie o niskim ryzyku błędu systematycznego, do którego istnieją umiarkowane zastrzeżenia (brak zaślepienia w badaniu).
- + Badanie RCT Antunez 2008 za pomocą narzędzia RoB2 oceniono jako badanie o umiarkowym ryzyku błędu (brak informacji o sposobie randomizacji w badaniu, brak zaślepienia w grupach, brak informacji o metodyce raportowania wyników w badaniu);
- + Badanie RCT Wang 2017 za pomocą narzędzia RoB2 oceniono jako badanie, do którego istnieją umiarkowane zastrzeżenia (brak informacji o sposobie randomizacji w badaniu, brak odniesienia się w badaniu do zaślepienia – prawdopodobny brak zaślepienia w badaniu).

Odnalezione i analizowane badania przeważnie charakteryzują się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Zastrzeżenia raportowane w części badań to brak zaślepienia grup oraz brak dostępu do wyników części populacji leczonych w badaniach.



Rysunek 2. Ocena jakości analizowanych badań z wykorzystaniem narzędzia RoB2

Zgodnie z przeprowadzoną oceną za pomocą narzędzia RoB2 w zdecydowanej większości ocenianych domen w uwzględnionych badaniach ryzyko błędu systematycznego jest niskie. W badaniu Antunez 2008 [4] zwrócono uwagę na brak informacji o ewentualnych analizach korygujących błędy w wynikach spowodowanych brakiem danych. Szczegółowy opis ocen wiarygodności odnalezionych badań umieszczono w rozdziałach 15.4-15.10.

3.3. Ocena heterogeniczności odnalezionych badań pierwotnych

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych odnaleziono 7 badań spełniających kryteria włączenia do analizy. W poniższych rozdziałach przedstawiono zestawienie charakterystyk badań z uwzględnieniem poszczególnych elementów podzielonych zgodnie ze strukturą PICOS.

3.3.1 Populacja

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kryteriów włączenia oraz charakterystyk populacji odnalezionych i włączonych do analizy badań.

Tabela 5. Zestawienie kryteriów włączenia oraz charakterystyk populacji badań pierwotnych włączonych do analizy

	Yukselen 2012/2013 [9, 10]	Eifan 2010 [5]	Karakoc-Aydiner-2015 [6]	Keles 2011 [7]	Wang 2017 [8]	Artunoz 2008 [4]
Kryteria włączenia	Populacja pediatryczna.	Populacja pediatryczna: wiek 5-10 lat		Populacja pediatryczna: 5-12 lat	Wiek: 6-13 lat. Co najmniej dwa lub więcej objawów kichania, kataru, zatkanego nosa i swędzenia nosa.	Pacjenci pediatryczni
	Przewlekła lekka astma; Przewlekły alergiczny nieżyt nosa.	Łagodna astma/nieżyt nosa, zgodnie z wytycznymi GINA		Nieżyt nosa lub astma spowodowana alergią na kurz domowy, zgodnie z wytycznymi GINA.	Łagodny do umiarkowanego nieżyt nosu (AR)	Potwierdzone: nieżyt nosu i/lub astma alergiczną;
	Potwierdzone: uczulenie na roztocze kurzu domowego (HDM)	Objawy astmy/nieżytu nosa związane z HDM (kurzem domowym/roztocami) Monosensytywny na Dermatophagoides pteronyssinus (D.pt) i Dermatophagoides farinae (D.f),		Potwierdzone uczulenie na kurz domowy	Uczulenie na najbardziej istotne klinicznie alergeny HDM (Dermatophagoides pteronyssinus (Der. p) i Dermatophagoides farinae (Der. f) oraz inne istotne klinicznie alergeny (co najmniej jeden z nich), w tym trawy, brzoza, grzyby, ambrozja itd.	Potwierdzone uczulenie na kurz domowy Dermatophagoides pteronyssinus (D. pter)

	Diagnoza przewlekłej lekkiej astmy zgodnie z wytycznymi GINA. Diagnoza przewlekłego alergicznego nieżytu nosa zgodnie z kryteriami ARIA.	Uczulenie potwierdzone pozytywnym testem skórnym (SPT) Poziom przeciwciał IgE (sIgE) specyficznych dla HDM $\geq 0,35$ IU/mL Łagodna astma/nieżyt nosa, zgodnie z wytycznymi GINA.		Nieżyt nosa lub astma spowodowane alergią na kurz domowy, zgodnie z wytycznymi GINA.	Skórny test punktowy (SPT) na HDM wykazał silną reakcję dodatnią (co najmniej ++ lub wyższą), co zostało potwierdzone testem swoistej immunoglobuliny E (IgE) (>41 poziom). Nieżyt nosa zdiagnozowany i sklasyfikowany na podstawie wytycznych ARIA.	Nieżyt nosa i/lub astma alergiczna diagnozowana na podstawie wytycznych konsensusu ARIA i GINA. Wynik dodatni przeprowadzonego testu punktowego skóry oznaczając za wynik dodatni bąble o wielkości >3 mm.
	Co najmniej roczna historia przewlekłego alergicznego nieżytu nosa i astmy związanych z objawami wywołanymi przez roztocza kurzu domowego (HDM).			Pacjenci otrzymywali co najmniej 2 alfa donosowe lub wziewne sterydy bez poprawy objawów		
Charakterystyka wejściowa populacji	Wiek: SLIT: $9,2 \pm 3,4$ SCIT: $10,9 \pm 3,2$ PLC: $10,1 \pm 2,7$	Wiek: SLIT: $7,00 \pm 1,77$ SCIT: $6,9 \pm 1,6$ Farmakoterapia: $7,57 \pm 1,98$	Wiek: SLIT: $10,14 \pm 1,16$ SCIT: $10,46 \pm 1,95$ Farmakoterapia: $10,4 \pm 2,66$	Wiek: SLIT: $8,55 \pm 2,1$ SCIT: $7,1 \pm 1,8$ Farmakoterapia: $7,9 \pm 2,8$	Wiek: SLIT: $9,6 \pm 2,5$ SCIT: $9,4 \pm 2,4$	Wiek: SLIT: $11,5 \pm 1,5$ SCIT: $12,3 \pm 2,8$
	Płeć M (%): SLIT: 50% SCIT: 60% PLC: 60%	Płeć M (%): SLIT: 44% SCIT: 38% Farmakoterapia: 44%	Płeć M (%): SLIT: 44% SCIT: 50% Farmakoterapia: 40%	Płeć M (%): SLIT: 46% SCIT: 64% Farmakoterapia: 36%	Płeć M (%): SLIT: 53% SCIT: 50%	Płeć M (%): SLIT: 70% SCIT: 67%

Na podstawie opisów badań w publikacjach można stwierdzić, iż kryteria włączenia do badań są zbliżone, tj. obejmowały populację pediatryczną - w badaniu Yukselen nie wymieniono wieku w kryteriach, lecz charakterystyka wejściowa populacji świadczy o przyjmowaniu wyłącznie tej grupy pacjentów (w kryteriach wskazano pacjentów Kliniki Pediatrycznej). Przyjęto, że do meta-analizy włączane będą badania, w których średnia wieku populacji mieści się w zakresie wiekowym populacji wnioskowanej, czyli między ukończonym 5. rokiem życia, a 12. roku życia. Pod tym względem badanie Antunez 2008 [4] dla populacji

leczonej za pomocą SCIT mieści się na granicy tego warunku, ponieważ średnia wieku w tej populacji wynosiła 12,3 lat. W metodyce badania Yukselen nie wymieniono wymogu włączania wyłącznie populacji pediatrycznej, jednak charakterystyka wejściowa świadczy o tym, że do badania rekrutowano wyłącznie dzieci. W ramach wszystkich badań włączano również pacjentów w przypadku zdiagnozowania astmy obok nieżytu nosa spowodowanego alergiami na kurz domowy. Wyłącznie w badaniu Wang 2017 brak jest widniejącej informacji na temat pacjentów z astmą. We wszystkich badaniach nieżyt nosa spowodowany alergią diagnozowano odwołując się kryteriów GINA lub ARIA [16], w ramach których wymienia się jako sposoby diagnozy testy skórne oraz testy swoistej immunoglobuliny IgE. W badaniach Yukselen 2012/2013 i Keles 2011 [7] dodatkowo widnieje informacja o wymogu nieskutecznego, wcześniejszego stosowania farmakoterapii. Między badaniami rozkład płci w badaniach nie różnił się znacząco.

Ostatecznie uznano, iż odnalezione badania nie cechują się istotną heterogenicznością w aspekcie kryteriów włączenia i charakterystyki populacji.

3.3.2 Interwencja

Tabela 6: Zestawienie opisów interwencji (SLIT) stosowanych w badaniach oraz liczebności pacjentów w ramionach interwencyjnych

	Yukselen 2012/2013	Eifan 2010	Karakoc-Aydiner-2015	Kelas 2011	Wang 2017	Antunez 2008
	SLIT: 10	SLIT: 16	SLIT: 9	SLIT: 13	SLIT: 34	SLIT: 11
Interwencja	Krople zawierające wyciąg z roztoczy kurzu domowego Dermatophagoides farinae (Der f) i Dermatophagoides pteronyssinus (Der p), wyprodukowane przez Allergopharma (NovoHelisen Oral)	Krople zawierające wyciąg z roztoczy kurzu domowego Dermatophagoides farinae (Der f) i Dermatophagoides pteronyssinus (Der p), wyprodukowane przez ALK-ABELLO, Madryt, Hiszpania	Krople zawierające wyciąg z roztoczy kurzu domowego Dermatophagoides farinae (Der f) i Dermatophagoides pteronyssinus (Der p), wyprodukowane przez ALK-ABELLO, Madryt, Hiszpania,	Krople zawierające wyciąg z roztoczy kurzu domowego Dermatophagoides farinae (Der f) i Dermatophagoides pteronyssinus (Der p), wyprodukowane przez ALK-ABELLO, Madryt, Hiszpania,	Krople zawierające wyciąg z roztoczy kurzu domowego Dermatophagoides farinae (Der f) wyprodukowany przez Wołwopharma Biotechnology Company	Krople zawierające wyciąg z roztoczy kurzu domowego Dermatophagoides pteronyssinus (Der p) (SLIT Tratamiento sublingual).

We wszystkich analizowanych badaniach technologia SLIT była podawana w postaci roztworu i była pochodzenia różnych firm farmaceutycznych. Zawartość alergenów w roztworze różniła się między badaniami. W badaniu Wang 2017 uwzględniano ekstrakt wyłącznie gatunku *Dermatophagoides farinae*, w badaniu Antunez 2008 [4] wyłącznie *Dermatophagoides pteronyssinus*. W pozostałych badaniach stosowano mieszanke alergenów pochodzenia obydwu gatunków, identyczną do mieszanki zawartej w produkcie leczniczym Staloral 300. Zgodnie z Charakterystyką Produktu leczniczego Staloral 300 wielkość dawki nie zależy od wieku pacjenta i nie jest stała – dawkowanie zależy od stopnia indywidualnej reaktywności pacjenta. Z tego powodu nie ograniczano włączanych badań w niniejszej Analizie Klinicznej do częstości ani natężenia stosowanych dawek.

Ostatecznie uznano, iż skład alergenów jest wystarczająco zbliżony między badaniami oraz do składu Staloral 300, aby uznać te badania, w aspekcie stosowanej interwencji, jako homogeniczne. Przyjęto, że oceniana efektywność stosowania alergenów pojedynczego, jednego z dwóch gatunków roztoczy również będzie odwzorowywać skuteczność stosowania produktu leczniczego Staloral 300 dla tego konkretnego gatunku roztocza.

3.3.3 Komparator

Tabela 7. Zestawienie opisów komparatorów (SCIT) stosowanych w badaniach oraz liczebności pacjentów w ramionach komparatora

	Yükselen 2012/2013	Eifan 2010	Karakoc-Aydiner-2015	Keles 2011	Wang 2017	Antunez 2008
	SCIT: 10	SCIT: 16	SCIT: 12	SCIT: 11	SCIT: 34	SCIT: 12
Komparator	Mieszanka wyciągów z Der p i Der f w proporcji 50/50 NovoHelix® Depot	Wyciąg z roztoczy Mieszanka wyciągów z Der p i Der f w proporcji 50/50 ALUTARDs SQ, ALK-ABELLO, S.A		Wyciąg z roztoczy Mieszanka wyciągów z Der p i Der f w proporcji 50/50 ALUTARDs SQ, ALK-ABELLO, S.A	Stosowano wstrzyknięcia podskórne zawierające alergeny kurzu domowego oraz innych alergenów o różnych składach i stężeniach, w zależności od potrzeb pacjenta, wyprodukowane przez New-Hualian Union Pharmaceutical Company.	Wyciąg z roztoczy Der p (Pangramin Depot-UM).

We analizowanych badaniach technologia SCIT była pochodzenia różnych firm farmaceutycznych, w większości badań stosowano mieszanek alergenów gatunków roztoczy *Dermatophagoides farinae* oraz *Dermatophagoides pteronyssinus*. Wyjątek stanowiły badanie Antunez 2008 w ramach którego stosowano wyłącznie ekstrakt roztoczy *Dermatophagoides pteronyssinus* oraz badanie Wang 2017, w ramach którego stosowano SCIT zawierający kurz domowy oraz różne składniki alergenowe, w zależności od potrzeb pacjenta.

Przyjęto, iż różnice między badaniami pod względem składu stosowanej technologii SCIT nie stanowią o istotnej heterogeniczności między badaniami.

3.3.4 Efekty zdrowotne

Tabela 8. Zestawienie ocenianych punktów końcowych w każdym z analizowanych badań

	Yukselen 2012/2013	Eifan 2010	Karakoc-Aydiner-2015	Keles 2011	Wang 2017	Antunez 2008
Oceniane punkty końcowe	Ocena skuteczności po 1 roku (Yukselen 2012) i po 2 latach (Yukselen 2013)	Ocena skuteczności po 1 roku	Ocena skuteczności po 3 latach	Ocena skuteczności po 1 roku	Ocena skuteczności po 1 roku	Ocena skuteczności po 2 latach
	Ocena nasilenia objawów nosowych – związanych bezpośrednio z nieżytem nosa (Rhinitis Symptom Score, RSS)	Ocena nasilenia objawów nosowych – związanych bezpośrednio z nieżytem nosa (Total Rhinitis Symptom Score, TRSS)	Ocena nasilenia objawów nosowych – związanych bezpośrednio z nieżytem nosa (Symptom Scores for Rhinitis, SSR)	Ocena nasilenia objawów nosowych – związanych bezpośrednio z nieżytem nosa (Total Nasal Symptom Score, TNSS)		
	Stosowanie leków w związanych z objawami nieżytu nosa i/lub astmatycznymi (Total Medication Score, TMS)	Stosowanie leków w związanych z objawami nieżytu nosa i/lub astmatycznymi (Total Medication Score, TMS)	Stosowanie leków w związanych z objawami nieżytu nosa i/lub astmatycznymi (Total Medication Score, TMS)	Stosowanie leków w związanych z objawami nieżytu nosa i/lub astmatycznymi (Total Medication Score, TMS)		
	Ocena nasilenia objawów astmatycznych (Asthma Symptom Score, ASS)	Ocena nasilenia objawów astmatycznych (Total Asthma Symptom Score, TASS)	Ocena nasilenia objawów astmatycznych (Symptom Scores for Asthma, SSA)			
	Ocena nasilenia objawów nieżytu nosa i astmy, liczone wspólnie (Total Symptom Score, TSS)	Ocena nasilenia objawów nieżytu nosa i astmy, liczone wspólnie (Total Symptom Score, TSS)	Ocena nasilenia objawów nieżytu nosa i astmy, liczone wspólnie (Total Symptom Score, TSS)			
	Stosowanie leków w związanych z objawami nieżytu nosa (Rhinitis Medication Score, RMS)		Stosowanie leków w związanych z objawami nieżytu nosa (Medication Scores for Rhinitis, MSR)			
	Stosowanie leków w związanych z objawami astmatycznymi (Asthma Medication Score, AMS)		Stosowanie leków w związanych z objawami astmatycznymi (Medication Scores for Asthma, MSA)			

	Skala wizualna oceniająca stopień nasilenia objawów astmy i nieżytu nosa (Visual Analogue Scale, VAS)	Skala wizualna oceniająca stopień nasilenia objawów astmy i nieżytu nosa (Visual Analogue Scale, VAS)	Skala wizualna oceniająca stopień nasilenia objawów astmy i nieżytu nosa (Visual Analogue Scale, VAS)	Skala wizualna oceniająca stopień nasilenia objawów astmy i nieżytu nosa (Visual Analogue Scale, VAS)	Skala wizualna oceniająca stopień nasilenia objawów astmy i nieżytu nosa (Visual Analogue Scale, VAS)	Skala wizualna oceniająca stopień nasilenia objawów astmy i nieżytu nosa (Visual Analogue Scale, VAS)
--	---	---	---	---	---	---

W tabeli powyżej przedstawiono zestawienie ocenianych punktów końcowych oraz okresy obserwacji, dla których były dostępne wyniki z odnalezionych badań. Zdecydowano się na przedstawienie punktów końcowych odnoszących się bezpośrednio do skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania SLIT oraz SCIT. Zrezygnowano z przedstawiania wyników dotyczących parametrów biochemicznych, ze względu na dostęp do wyników dla efektów zdrowotnych bezpośrednio odnoszących się do zdrowia i samopoczucia pacjenta oraz nasilenia objawów choroby. Ze względu na małą liczebność pacjentów w badaniach oraz sporadyczne raportowanie działań niepożądanych zrezygnowano w meta-analizie z analizy porównawczej bezpieczeństwa stosowania SLIT względem SCIT. Analiza bezpieczeństwa dla szerszej oraz liczniejszej populacji została przedstawiona w ramach opisu badań wtórnych w rozdziale 6 oraz badań rzeczywistej praktyki klinicznej w rozdziale 7.

Na podstawie analizy definicji punktów końcowych (przedstawione w rozdziałach 15.11-15.16) można wnioskować o identycznym sposobie raportowania wyników dla omawianych efektów zdrowotnych. Zgodnie z powyższym, uwzględniając okresy obserwacji dla których wyniki były dostępne w poszczególnych badaniach, uznano, że nie istnieje istotna heterogeniczność między odnalezionymi badaniami w aspekcie raportowanych efektów zdrowotnych.

3.3.5 Typ badania

Tabela 9. Zestawienie analizowanych badań w aspekcie ich zaprojektowania

	Yukselen 2012/2013	Eifan 2010	Karakoc-Aydiner-2015	Keles 2011	Wang 2017	Antunez 2008
Typ badania	Badanie RCT, podwójnie zasłepione	Badanie RCT otwarte	Badanie RCT otwarte - 3-letni follow-up po Eifan 2010	Badanie RCT - brak informacji o zasłepieniu	Badanie RCT - brak informacji o zasłepieniu	Badanie RCT - brak zasłepienia

Wszystkie badania były badaniami randomizowanymi. Randomizację w opisanych badaniach przeprowadzano na niskich liczebnościach – liczba pacjentów w ramionach wynosiła przeważnie 10-15 osób (w badaniu Wang 2017 34 osoby). Ze względu na spójną, między badaniami, metodykę przeprowadzenia badania, tj. randomizacja, uznano iż badania nie wykazują istotnej heterogeniczności w tym aspekcie.

3.3.6 Podsumowanie oceny heterogeniczności analizowanych badań

Na podstawie powyższego zestawienia charakterystyk badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego stwierdzono, iż badania nie cechują się istotną heterogenicznością.

Do wszystkich odnalezionych badań włączano pacjentów pediatrycznych, ze zdiagnozowanym w zbliżony sposób nieżytem nosa (włączając w to też diagnozę astmy) spowodowanym alergią na kurz domowy. We wszystkich badaniach stosowano terapię podjęzykową w postaci roztworu, zawierającą ekstrakty roztoczy gatunków *Dermatophagoides farinae* i/lub *Dermatophagoides pteronyssinus*. W ramach jednego z kolejnych ramion w badaniach podawano immunoterapię podawaną podskórnie – w składzie każdej technologii SCIT w badaniach również zawierały się ekstrakty roztoczy. Analiza definicji, potencjalnie objętych meta-analizą punktów końcowych w badaniach, również nie wykazała wzajemnych odstępstw, wykluczając płynącą z tego aspektu heterogeniczność między badaniami. Badania te nie wykazywały się istotną heterogenicznością pod względem sposobu zaprojektowania badania – zgodnie z kryteriami włączenia analizowano jedynie badania randomizowane.

4. Porównanie SLIT względem SCIT - metaanaliza wyników badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono metodykę oraz wyniki przeprowadzonej meta-analizy. Szczegółowe opisy charakterystyk i wyników badań pierwotnych zostały zamieszczone w rozdziałach 15.11-15.16.

4.1. Metodyka przeprowadzenia meta-analizy

Do przeprowadzenia meta-analizy wykorzystano narzędzie Cochrane RevMan w wersji 8.11.0. Wagę badań wyznaczono techniką ważenia odwrotnością wariancji (ang. *inverse-variance weighing*). Efekty przedstawiono w postaci średnich różnic (ang. *mean difference*). Zastosowano model efektów stałych, z uwzględnieniem przedziałów ufności na poziomie 95%. Na etapie ekstrakcji danych z publikacji napotkano ograniczenia opisane poniżej.

W publikacji Keles 2011 niejednoznacznie opisano sposób prezentacji wyników na wykresach – nie uwzględniono liczebności populacji w obserwowanych punktach czasowych oraz sam sposób graficznego przedstawienia wyników uniemożliwiał ich wiarygodne odczytanie (wyniki zostały przedstawione w rozdz. 15.14).

Wyniki w publikacjach Yukselen 2012 i Yukselen 2013 również przedstawiono wyłącznie w postaci wykresów (słupkowych i wykresów liniowych), których prezentacja istotnie utrudniła wiarygodne odczytanie z nich wartości. Zauważono również odmienne wartości, dotyczące tych samych okresów obserwacji, raportowane w obu publikacjach, (wyniki zostały przedstawione w rozdz. 15.11).

Biorąc pod uwagę powyższe, stwierdzono iż nie jest możliwa wiarygodna ekstrakcja danych z publikacji, odstąpiono więc od włączenia wyników badania Keles 2011 [7] oraz Yukselen 2012/2013 [10, 11] do meta-analizy. Omówienie raportowanych efektów zdrowotnych uzyskanych w tych badaniach przedstawiono w rozdziale 5.

Ostatecznie do meta-analizy włączono badania: Eifan 2010 [5], Karakoc-Aydiner 2015 [6], Wang 2017 [8] oraz Antunez 2008 [4]. Wyniki przedstawiono na dwa sposoby – z uwzględnieniem punktów czasowych w jakich dokonano oceny każdego uwzględnionego punktu końcowego badań oraz z podziałem nad oceniane punkty końcowe, bez względu na okres obserwacji w celu zaprezentowania porównania efektów stosowania SLIT vs. SCIT przy dowolnym czasie stosowania obu technologii. W poniższych wykresach ramię „SLIT” reprezentuje wyniki z badań uzyskane w ramionach, w których stosowano terapię podjęzykową, a ramię „SCIT” reprezentuje wyniki uzyskane dla terapii podawanej podskórną. Do meta-analizy włączano wyniki dla ramion SCIT i SLIT, w danym punkcie końcowym, raportowanym po zależnym od badania okresie obserwacji (1 rok, 2 lata lub 3 lata).

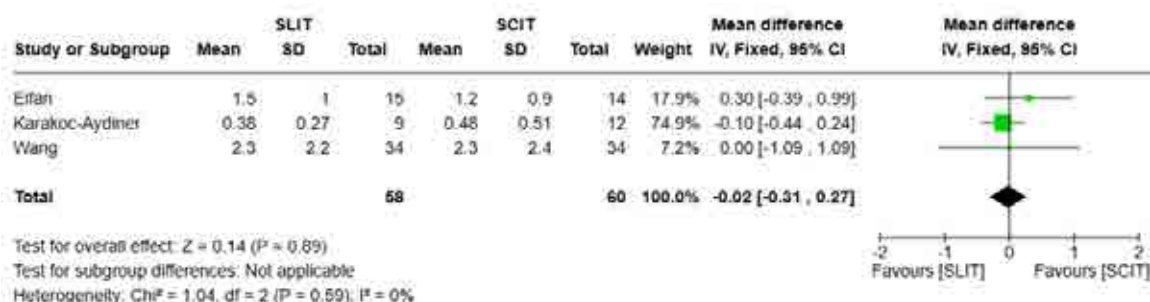
Ocena jakości włączonych do analizy badań pierwotnych umieszczona została w postaci wypełnionych formularzy w rozdziałach 15.4-15.10.

4.2. Wyniki przeprowadzonej syntezy ilościowej

4.2.1 Nasilenie objawów związanych z nieżytem nosa (Rhinitis Symptom Score, RSS)

Nasilenie objawów nieżytu nosa definiowane w badaniach było poprzez miarę intensywności objawów takich jak katar, kichanie, niedrożność nosa i świąd nosa, przy czym każdy z objawów oceniany jest w skali od 0 do 3, gdzie 0 oznacza brak objawów, 1 – objawy łagodne, 2-umiarkowane, a 3 – ciężkie.

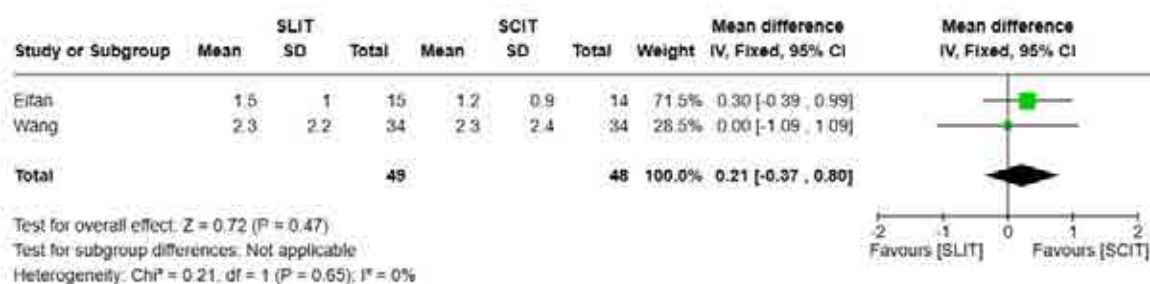
Nasilenie objawów nieżytu nosa (RSS) bez względu na okres obserwacji



Eifan i Wang: okres obserwacji 1 rok; Karakoc-Aydiner: okres obserwacji 3 lata

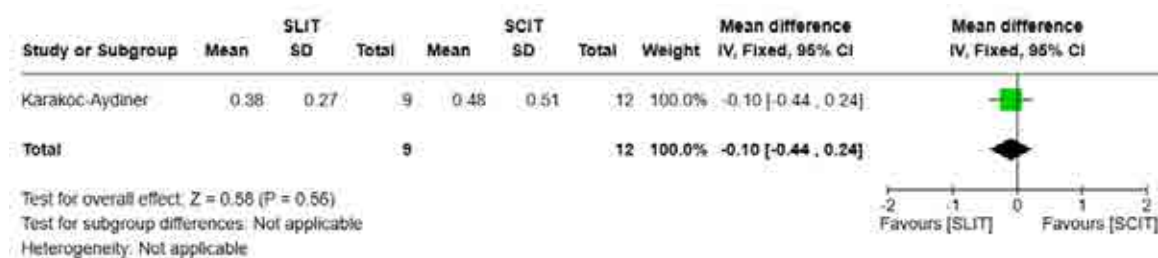
Zgodnie z wynikami przedstawionej meta-analizy można wnioskować o braku różnic w obniżeniu nasilenia objawów nieżytu nosa (RSS) między technologiami SLIT oraz SCIT, uwzględniając okres obserwacji 1 roku oraz 3-letni. Średnia różnica SLIT vs. SCIT wyniosła -0,02 (MD = -0,02; 95%CI: -0,31; 0,27).

Nasilenie objawów nieżytu nosa (RSS) po 1 roku obserwacji



W aspekcie nasilenia objawów nieżytu nosa (RSS) po obserwacji trwającej 1 rok również nie zaobserwowano różnic między ramionami SLIT a SCIT. Średnia różnica SLIT vs. SCIT wyniosła 0,21 (MD = 0,21; 95%CI: -0,37; 0,80).

Nasilenie objawów nieżytu nosa (RSS) po 3 latach obserwacji



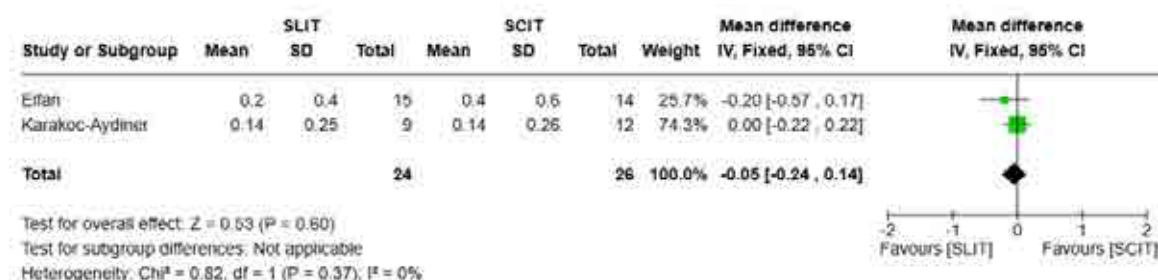
Analogicznie, pod względem redukcji nasilenia objawów związanych z nieżytem nosa (RSS) po obserwacji 3 lat nie zaobserwowano różnicy w skuteczności między ramionami SLIT a SCIT. Średnia różnica SLIT vs. SCIT wyniosła -0,10 (MD = -0,10; 95%CI: -0,44; 0,24).

4.2.2 Nasilenie objawów związanych z astmą (Asthma Symptom Score, ASS)

Przedmiotowym problemem zdrowotnym, dla którego wykonywana jest ocena skuteczności klinicznej stosowania produktu leczniczego Staloral 300 jest nieżyt nosa spowodowany alergią na kurz domowy. Astma jest jednak często równolegle diagnozowaną chorobą wywoływaną alergiami [17], również może występować w następstwie po nieoptymalnym leczeniu nieżytu nosa [18]. W związku z powyższym oraz faktem, że raportowano w badaniach klinicznych spadek nasilenia objawów astmatycznych obok objawów nieżytu nosa, zdecydowano się również zaprezentować wyniki dotyczące skuteczności leczenia astmy.

Nasilenie objawów astmy w badaniach definiowano poprzez intensywność objawów takich jak kaszel, świszczący oddech, duszność i uczucie ucisku w klatce piersiowej. Objawy były oceniane w skali od 0 (brak objawów) do 3 (ciężkie objawy).

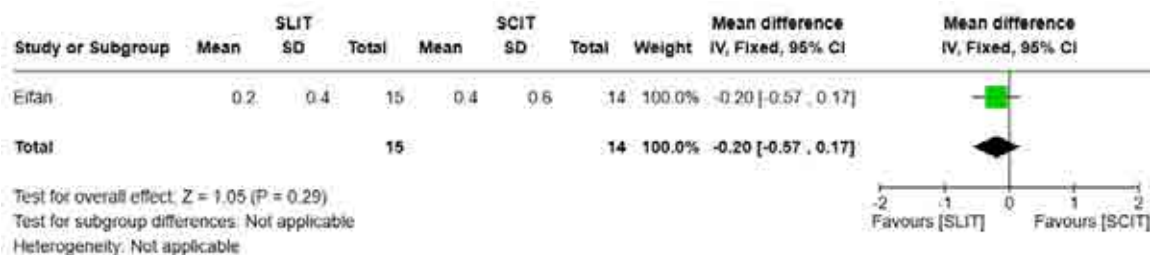
Nasilenie objawów astmy (ASS) bez względu na okres obserwacji



Eifan: okres obserwacji 1 rok; Karakoc-Aydiner: okres obserwacji 3 lata

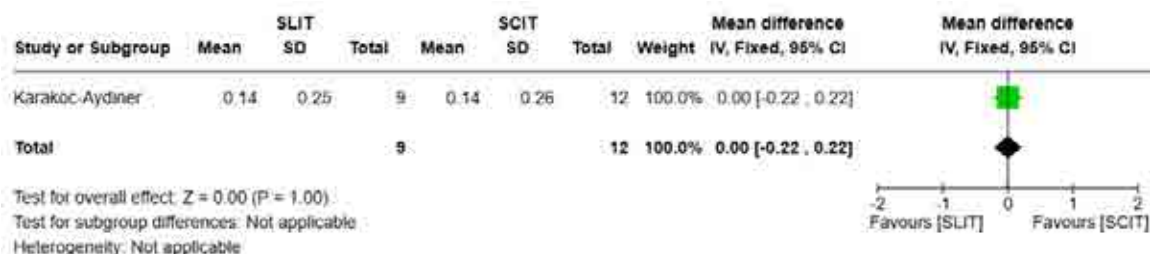
Zgodnie z wynikami przedstawionej meta-analizy można wnioskować o braku różnic w obniżeniu nasilenia objawów astmy (ASS) między technologiami SLIT oraz SCIT, uwzględniając okres obserwacji jednego roku oraz trzech lat. Średnia różnica SLIT vs. SCIT wyniosła -0,05 (MD = -0,05; 95%CI: -0,24; 0,14).

Nasilenie objawów astmy (ASS) po 1 roku obserwacji



W aspekcie nasilenia objawów astmy (ASS) po obserwacji trwającej 1 rok dostępne były wyniki wyłącznie z jednego badania Eifan 2010 i w ramach owego badania również nie zaobserwowano różnic między ramionami SLIT a SCIT. Średnia różnica SLIT vs. SCIT wyniosła -0,20 (MD = -0,20; 95%CI: -0,57; 0,17).

Nasilenie objawów astmy (ASS) po 3 latach obserwacji

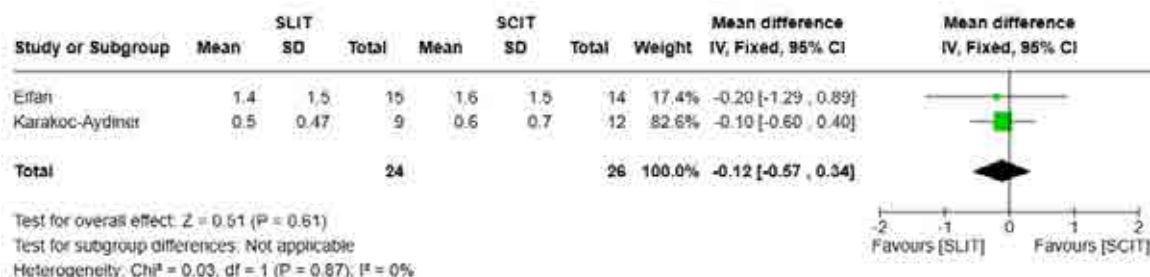


Analogicznie, pod względem redukcji nasilenia objawów związanych z astmą (ASS) po obserwacji trzech lat nie zaobserwowano różnicy w skuteczności między ramionami SLIT a SCIT. Średnia różnica SLIT vs. SCIT wyniosła 0,00 (MD = 0,00; 95%CI: -0,22; 0,22).

4.2.3 Sumaryczne nasilenie objawów astmy i nieżytu nosa (RSS + ASS) (Total Symptom Score, TSS)

Poniżej przedstawiono raportowane w dwóch analizowanych badaniach sumaryczne nasilenie objawów astmy i nieżytu nosa liczone zgodnie ze zdefiniowanym kwestionariuszem TSS.

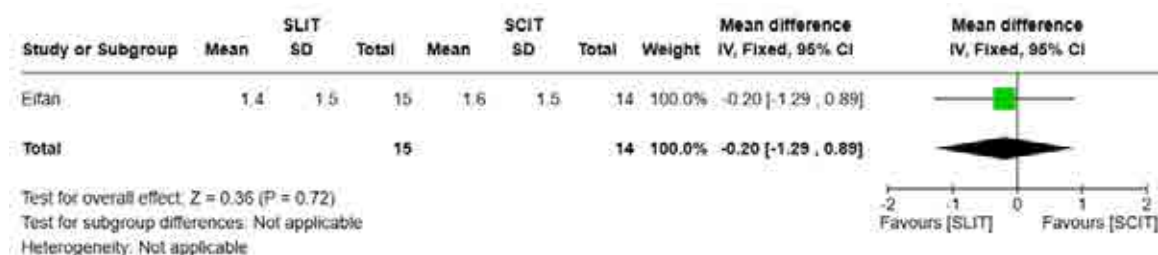
Sumaryczne nasilenie objawów (TSS) bez względu na okres obserwacji



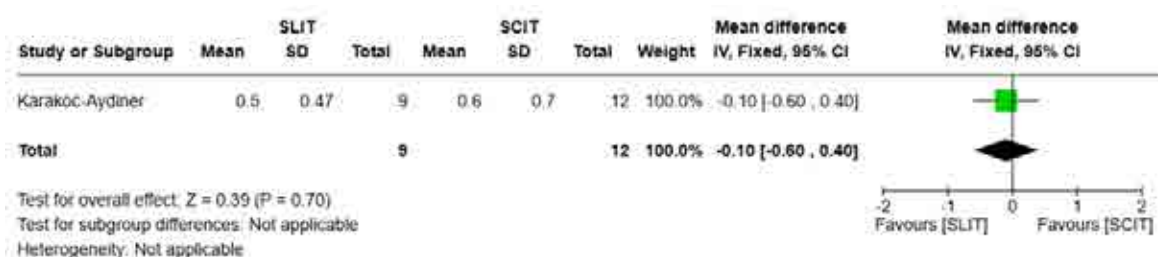
Eifan: okres obserwacji 1 rok; Karakoc-Aydiner: okres obserwacji 3 lata

Zgodnie z wynikami przedstawionej meta-analizy można wnioskować o braku różnic w obniżeniu nasilenia sumarycznych objawów (TSS) między technologiami SLIT oraz SCIT, uwzględniając okres obserwacji 1 roku oraz 3-letni. Średnia różnica SLIT vs. SCIT wyniosła -0,12 (MD = -0,12; 95%CI: -0,57; 0,34).

Sumaryczne nasilenie objawów (TSS) po 1 roku obserwacji



W aspekcie nasilenia sumarycznych objawów (TSS) po obserwacji trwającej 1 rok dostępne były wyniki wyłącznie z jednego badania Eifan 2010 i w ramach owego badania również nie zaobserwowano różnic między ramionami SLIT a SCIT. Średnia różnica SLIT vs. SCIT wyniosła -0,20 (MD = -0,20; 95%CI: -1,29; 0,89).



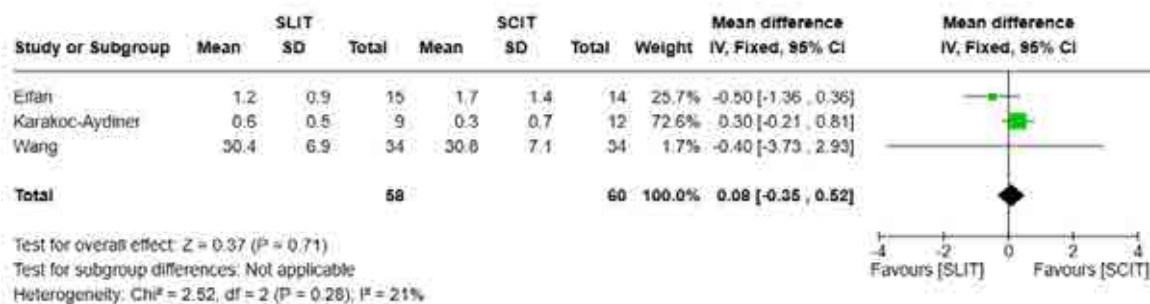
Całkowite nasilenie objawów (TSS) po 3 latach obserwacji

Analogicznie, pod względem redukcji nasilenia sumarycznych objawów (TSS) związanych z astmą oraz nieżytem nosa, po obserwacji trzech lat, nie zaobserwowano różnicy w skuteczności między ramionami SLIT a SCIT. Średnia różnica SLIT vs. SCIT wyniosła -0,10 (MD = -0,10; 95%CI: -0,60; 0,40).

4.2.4 Stosowanie leków związanych z objawami nieżytu nosa oraz astmatycznymi (RMS + AMS) (Total Medication Score, TMS)

Stosowanie leków związanych z objawami nieżytu nosa oraz astmatycznymi definiowane jest w badaniach jako dzienne spożycia leków objawowych (leków przeciwhistaminowych i glikokortykosteroidów). W skali tej stosuje się następujące zasady punktacji: 1 punkt przyznawany za stosowanie doustnych i/lub miejscowych (do oczu lub nosa) niesedatywnych leków przeciwhistaminowych H1 (H1A); 2 punkty przyznawane w przypadku stosowania donosowych kortykosteroidów (INS), z lub bez dodatkowego stosowania leków H1A; 3 punkty przyznawane za stosowanie doustnych kortykosteroidów, z lub bez INS i/lub H1A. Całkowity dzienny wynik stosowania leków mieści się w zakresie od 0 do 3, gdzie 3 punkty to maksymalna możliwa wartość, oznaczająca najbardziej zaawansowane leczenie farmakologiczne.

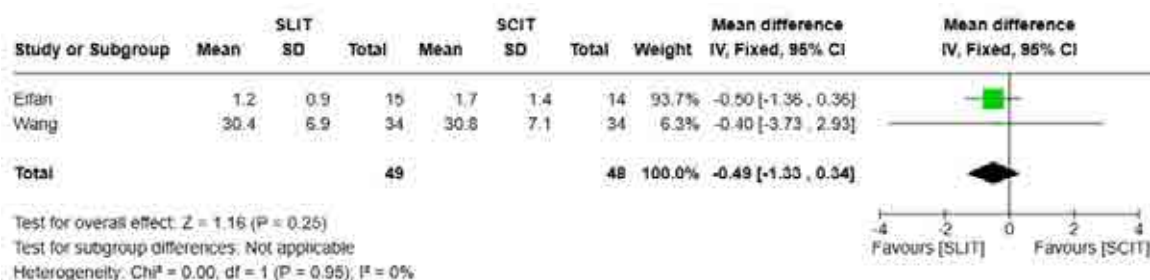
Stosowanie leków związanych z objawami nieżytu nosa lub astmatycznymi (TMS) bez względu na okres obserwacji



Eifan: okres obserwacji 1 rok; Karakoc-Aydiner: okres obserwacji 3 lata

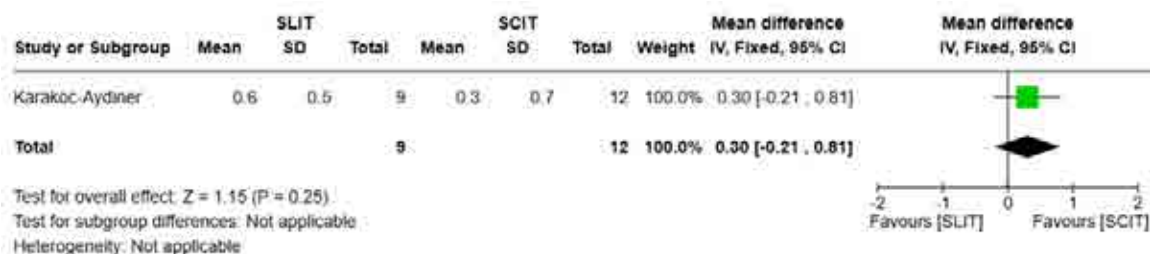
Zgodnie z wynikami przedstawionej meta-analizy można wnioskować o braku różnic w kwestii częstości stosowania leków (z uwzględnieniem ich rodzaju) związanych z objawami nieżytu nosa lub astmatycznymi (TMS) między technologiami SLIT oraz SCIT, uwzględniając okres obserwacji 1 roku oraz 3-letni. Średnia różnica SLIT vs. SCIT wyniosła 0,08 (MD = 0,08; 95%CI: -0,35; 0,52).

Stosowanie leków związanych z objawami nieżytu nosa lub astmatycznymi (TMS) po 1 roku obserwacji



W aspekcie częstości stosowania leków (z uwzględnieniem ich rodzaju) związanych z objawami nieżytu nosa lub astmatycznymi po obserwacji trwającej 1 rok również nie zaobserwowano różnic między ramionami SLIT a SCIT. Średnia różnica SLIT vs. SCIT wyniosła -0,49 (MD = -0,49; 95%CI: -1,33; 0,34).

Stosowanie leków związanych z objawami nieżytu nosa lub astmatycznymi (TMS) po 3 latach obserwacji



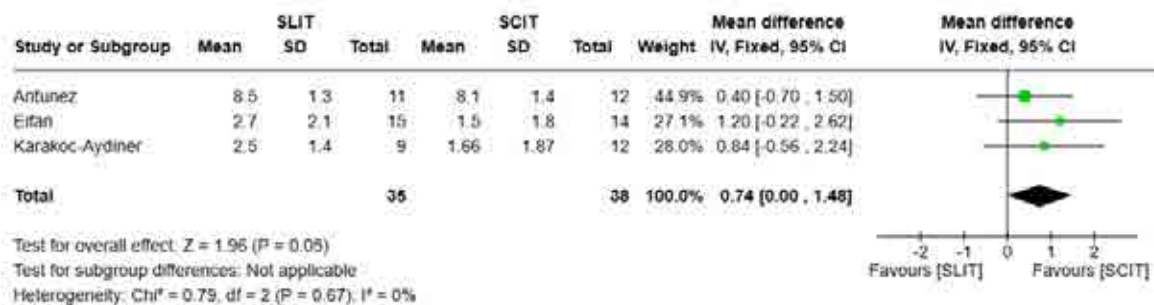
Analogicznie, pod względem częstości stosowania leków (z uwzględnieniem ich rodzaju) związanych z objawami nieżytu nosa lub astmatycznymi, po obserwacji trzech lat, nie zaobserwowano różnicy w skuteczności między ramionami SLIT a SCIT. Średnia różnica SLIT vs. SCIT wyniosła 0,30 (MD = 0,30; 95%CI: -0,21; 0,81).

4.2.5 Zmiana nasilenia objawów nieżytu nosa i astmy mierzona za pomocą wizualnej skali analogowej (Visual Analogue Scale, VAS)

Wizualna skala analogowa (VAS) stanowi narzędzie, służące do subiektywnej oceny (wykonywana przez samego pacjenta) intensywności określonego stanu, np. bólu, objawów chorobowych lub samopoczucia. Wizualno-analogowa skala oceny objawów VAS ma postać linijki. Na odcinku o długości zazwyczaj 10 cm pacjent oznacza brak lub konkretny stopień nasilenia dolegliwości. Wzdłuż przebiegu linii umieszczone są specjalne oznaczenia stopni nasilenia dolegliwości, od 0 do 10, gdzie: 0 to zupełny brak dolegliwości, 1-3 to łagodna dolegliwość, 4-7 to umiarkowana dolegliwość, 8-9 to silna dolegliwość, 10 oznacza najsilniejszą dolegliwość.

VAS w analizowanych badaniach stosowany był w celu oceny zmiany nasilenia objawów nieżytu nosa i astmy. Należy zwrócić uwagę, że ze względu na subiektywny charakter oceny, VAS obarczony jest mniejszą wiarygodnością, aniżeli efekty zdrowotne oceniane przez lekarzy lub stwierdzające częstość i rodzaj stosowanych leków w związku z występowaniem objawów nieżytu nosa lub astmy.

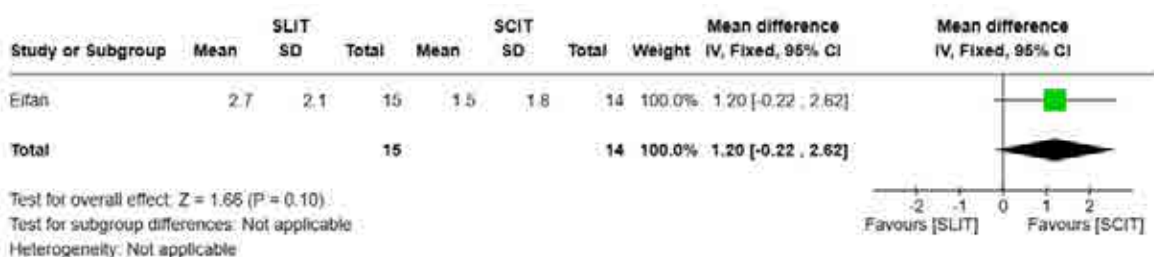
Wizualna skala analogowa (VAS) bez względu na okres obserwacji



Eifan: okres obserwacji 1 rok; Antunez: okres obserwacji 2 lata; Karakoc-Aydiner: okres obserwacji 3 lata

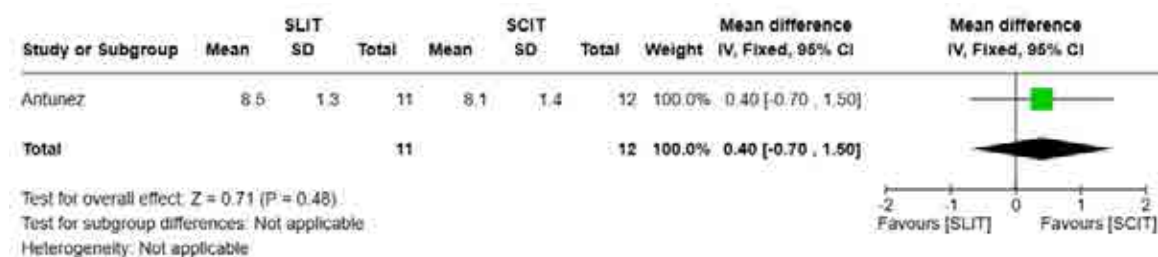
Zgodnie z wynikami przedstawionej meta-analizy można wnioskować o różnicy na korzyść terapii SCIT, z wynikiem będącym na krawędzi istotności statystycznej, pod względem objawów nieżytu nosa i astmy, raportowanych przez samych pacjentów pediatrycznych za pomocą skali VAS. Średnia różnica SLIT vs. SCIT wyniosła 0,74 (MD = 0,74; 95%CI: 0,00; 1,48).

Wizualna skala analogowa (VAS) po 1 roku obserwacji



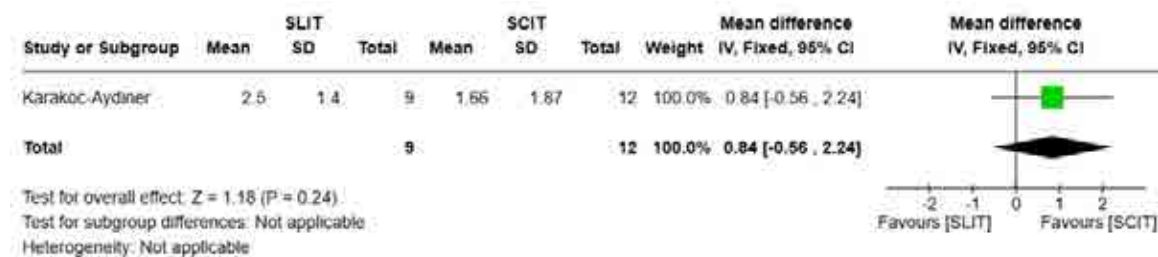
W aspekcie raportowanych przez pacjentów objawów nieżytu nosa lub astmy za pomocą skali VAS po obserwacji trwającej 1 rok również zaobserwowano jedynie nominalną różnicę między ramionami SLIT a SCIT. Średnia różnica SLIT vs. SCIT wyniosła 1,20 (MD = 1,20; 95%CI: -0,22; 2,62).

Wizualna skala analogowa (VAS) po 2 latach obserwacji



Jednocześnie dla okresu obserwacji równego dwa lata, raportowanego w badaniu Antunez 2008, nie zaobserwowano różnic, pod względem objawów nieżytu nosa i astmy, opisywanych za pomocą skali VAS między ocenianymi technologiami. Średnia różnica SLIT vs SCIT wyniosła 0,40 (MD = 0,40; 95% CI: -0,70; 1,50).

Wizualna skala analogowa (VAS) po 3 latach obserwacji



Analogicznie, pod względem objawów nieżytu nosa i astmy, raportowanych przez samych pacjentów pediatrycznych za pomocą skali VAS, po obserwacji trzech lat, nie zaobserwowano różnicy w skuteczności między ramionami SLIT a SCIT. Średnia różnica SLIT vs. SCIT wyniosła 0,84 (MD = 0,84; 95%CI: -0,56; 2,24).

5. SLIT względem SCIT – wyniki badań pierwotnych wyłączonych z syntezy ilościowej

Ze względu na sposób raportowania wyników w badaniach Yukselen 2012/2013 i Keles 2011 uniemożliwiający wiarygodną ekstrakcję danych oraz dodatkowo zauważalnych rozbieżności w raportowanych wynikach między publikacjami Yukselen 2012 i Yukselen 2013 dotyczących tego samego okresu obserwacji, badania te nie zostały włączone do syntezy ilościowej. Syntezę jakościową przedmiotowych badań przedstawiono poniżej. Szczegółowy opis charakterystyki i wyników raportowanych w publikacjach Yukselen 2012/2013 i Keles 2011 przedstawiono w rozdziałach 15.11, 15.14.

Tabela 10. System lokalizacji budów przewidzianych dla wybranych obszarów

Punkt końcowy	Wyniki
Ocena nasilenia objawów astmy i nieżytu nosa (Total Symptom Score, TSS)	<u>Yukselen 2012/2013:</u> W stosunku do punktu wyjściowego TSS uległ statystycznie istotnej redukcji w grupie SLIT oraz SCIT w 12 miesiącu badania ($p=0,005$). W porównaniu z grupą kontrolną – wynik okazał się istotny jedynie dla SCIT ($p=0,009$). W drugim roku badania, w stosunku do wartości początkowych, redukcja symptomów dla astmy i nieżytu nosa utrzymała się na poziomie istotności $p=0,005$, zarówno w grupie SLIT, jak i w grupie SCIT. W porównaniu do końca 1 roku badania, redukcja symptomów była znacznie silniejsza w roku drugim: dla SLIT – w przypadku nieżytu nosa $p=0,005$ dla astmy $p=0,008$. <u>Keles 2011:</u> Poprawa przedstawiona została względem farmakoterapii po 12 miesiącach leczenia. W grupie SLIT stwierdzono poprawę na poziomie 52%, w grupie SCIT na poziomie 92%.
Ocena nasilenia objawów nosowych – związanych bezpośrednio z nieżytem nosa (Total Nasal Symptom Score, TNSS; Rhinitis Symptom Score, RSS)	<u>Yukselen 2012/2013:</u> SLIT: Zmiana względem poziomu wyjściowego dla wyników RSS wynosiła kolejno 6,6% na końcu pierwszego roku oraz 28% na końcu roku drugiego; SCIT: Zmiana względem poziomu wyjściowego dla wyników RSS wynosiła kolejno 31% na końcu pierwszego roku oraz 64,5% na końcu roku drugiego. <u>Keles 2011:</u> Poprawa przedstawiona została względem farmakoterapii po 12 miesiącach leczenia. W grupie SLIT stwierdzono poprawę na poziomie 36%, w grupie SCIT na poziomie 88%.
Ocena nasilenia objawów astmatycznych (Asthma Symptom Score, ASS)	<u>Yukselen 2012/2013:</u> SLIT: W porównaniu z poziomem wyjściowym, w aspekcie wyników ASS poprawa wyniosła 3,3% po pierwszym roku obserwacji oraz 27,8% po drugim roku obserwacji. SCIT: W porównaniu z poziomem wyjściowym, w aspekcie wyników ASS poprawa wyniosła 100% po pierwszym roku obserwacji i utrzymał się ten poziom również po drugim roku. <u>Keles 2011:</u> Poprawa przedstawiona została względem farmakoterapii po 12 miesiącach leczenia. W grupie SLIT stwierdzono poprawę na poziomie 97%, w grupie SCIT na poziomie 100%.
Stosowanie leków związanych z objawami nieżytu nosa i astmatycznych (Total Medication Score, TMS)	<u>Yukselen 2012/2013:</u> W pierwszym roku badania zaobserwowano istotną redukcję w farmakoterapii stosowanej w grupie SCIT w grupie pacjentów z nieżytem nosa ($p<0,05$) i astmą ($p<0,05$). Zaobserwowano podobną tendencję w porównaniu do grupy kontrolnej ($p=0,005$) oraz w odniesieniu do roku bazowego w AMS ($p=0,02$). W przypadku SLIT, porównując do danych wyjściowych, zaobserwowano redukcję MS w przypadku nieżytu nosa ($p=0,03$) oraz tendencję do redukcji w grupie z astmą ($p=0,18$). Różnica między grupami w średnich wartościach redukcji nie wykazała istotności statystycznej ($p=0,18$ dla nieżytu nosa i $p=0,16$ dla astmy). W 2. roku badania zaobserwowano utrzymujący się efekt redukcji TMS, odnotowany dla grupy stosującej SCIT (dla nieżytu nosa oraz astmy $p=0,005$). W przypadku grupy SLIT, w drugim roku badania, redukcja TMS osiągnęła poziom istotności statystycznej zarówno dla grupy

	nieżytem nosa, jak i astmą ($p=0,012$). W porównaniu międzygrupowym SCIT vs. SLIT nie odnotowano różnic w zakresie wyników MS związanych z nieżytem nosa ($p=0,19$), natomiast w przypadku TMS związanego z astmą – istotnie statystycznie lepsze wyniki odnotowano w grupie SCIT ($p=0,04$). <u>Kelso 2011</u>: Poprawa przedstawiona została względem farmakoterapii po 12 miesiącach leczenia. W grupie SLIT stwierdzono poprawę na poziomie 74%, w grupie SCIT na poziomie 96%.
Stosowanie leków w przypadku nasilenia objawów nieżytu nosa (Rhinitis Medication Score, RMS)	<u>Yükselen 2012/2013</u>: SLIT: Na koniec pierwszego roku obserwacji względem wartości wejściowych redukcja stosowania leków w grupie SLIT była istotna statystycznie ($p=0,03$) [10], natomiast na koniec drugiego roku osiągnęła istotność statystyczną ($p=0,012$). SCIT: Zmiana względem poziomu wejściowego dla wyników RMS była istotna statystycznie po pierwszym roku obserwacji i utrzymała się po drugim roku obserwacji. <u>Kelso 2011</u>: Poprawa przedstawiona została względem farmakoterapii po 12 miesiącach leczenia. W grupie SLIT stwierdzono poprawę na poziomie 38%, w grupie SCIT na poziomie 100%.
Stosowanie leków w przypadku nasilenia objawów astmy (Asthma Medication Score, AMS)	<u>Yükselen 2012/2013</u>: SLIT: Na koniec pierwszego roku obserwacji względem wartości wejściowych redukcja stosowania leków w grupie SLIT nie była istotna statystycznie ($p=0,16$), natomiast na koniec drugiego roku osiągnęła istotność statystyczną ($p=0,012$). SCIT: Zmiana względem poziomu wejściowego dla wyników AMS była istotna statystycznie po pierwszym roku obserwacji i utrzymała się po drugim roku obserwacji. <u>Kelso 2011</u>: Poprawa przedstawiona została względem farmakoterapii po 12 miesiącach leczenia. W grupie SLIT stwierdzono poprawę na poziomie 94%, w grupie SCIT na poziomie 94%.
Skala wizualna oceniająca stopień nasilenia objawów astmy i nieżytu nosa (Visual Analogue Scale, VAS)	<u>Yükselen 2012/2013</u>: W pierwszym roku badania w grupie SCIT, w porównaniu do roku bazowego, odnotowano istotną statystycznie poprawę wyniku VAS dla grupy z nieżytem nosa ($p=0,005$) i astmą ($p=0,007$). W grupie SLIT, w porównaniu do roku bazowego, odnotowano istotną statystycznie poprawę wyniku VAS dla grupy z nieżytem nosa i astmą (w obu grupach $p=0,02$). W drugim roku badania VAS nie stanowiło punktu końcowego. <u>Kelso 2011</u>: W grupach SLIT i SCIT nie stwierdzono istotnej statystycznie poprawy w VAS pod względem objawów nieżytu nosa.
Bezpieczeństwo	<u>Yükselen 2012/2013</u>: W badaniu Yükselen 2012 nie odnotowano systemowych zdarzeń niepożądanych w żadnej z 3 grup poddanych analizie. Odnotowano wystąpienie reakcji miejscowych związanych z iniekcjami (w grupie SCIT $n=2$, w grupie placebo $n=2$). W grupie stosującej SLIT odnotowano przypadki łagodnego obrzęku w obrębie jamy ustnej i gardła po przyjęciu kropli ($n=3$; 2 w grupie placebo). Jeden z uczestników zrezygnował z dalszego uczestnictwa ze względu na miejscowe reakcje niepożądane. <u>Kelso 2011</u>: Raportowano dwa zdarzenia niepożądane jedynie w ramieniu SCIT, objawiające się jako świerzący oddech lub duszność. Pomimo obniżenia dawki alergenów, po nawrocie objawów tych 2 pacjentów zaprzestano dalszego leczenia.

W powyżej opisanych badaniach wykazano, iż stosowanie SLIT w populacji chorych pacjentów z nieżytem nosa spowodowanym alergią na kurz domowy jest skuteczne, zarówno w aspekcie redukcji objawów nieżytu nosa i astmy, jak i redukcji stosowanych leków. Istotnym aspektem obniżającym jakość badania

Yukselen jest niezrozumiały sposób opisu tekstowego uzyskanych wyników badań. W publikacjach Yukselen 2012/2013 redukcja (poprawa) osiągniętych wyników w aspekcie nasilenia objawów nieżytu nosa i astmatycznych przedstawiana jest w wartościach procentowych. Nie został przedstawiony sposób wyliczenia redukcji w wartościach procentowych – w szczególności 100% redukcja objawów astmatycznych raportowana w Yukselen 2012 dla ramienia SCIT powinna oznaczać redukcję objawów do zera – zamieszczone w ramach publikacji wykresy (rozdział 15.11) wskazują na inny wynik. Ze względu na brak podanych wartości bezwzględnych w badaniu, dotyczących analizowanych punktów końcowych, weryfikacja obliczeń nie jest możliwa. Jednocześnie należy zwrócić uwagę na rozbieżności w raportowanych wartościach wejściowych oraz raportowanych po okresie obserwacji równym 1 rok między publikacjami Yukselen 2012 i Yukselen 2013. Analogicznie w publikacji Keles 2011 wyniki w skali VAS zostały przedstawione w postaci wykresu, z którego nie jest możliwe odczytanie liczebności populacji badanej w każdym punkcie odcięcia czasowego (15.14).

Mając na uwadze opisane powyżej ograniczenia, na podstawie badań Yukselen 2012/2013 i Keles 2011 można wnioskować o skuteczności stosowania zarówno SLIT jak SCIT już po pierwszym roku stosowania. Efekt ten jest zauważalny w aspekcie redukcji nasilenia objawów choroby (nasilenie efektów poprawy szczególnie zauważalne jest po 2 latach leczenia) dla obydwu ramion badań. W aspekcie ilości stosowanych leków związanych z objawami choroby różnice względem wartości początkowych były istotne statystycznie – różnice między badaniami wykazano w częstości stosowania leków związanych z astmą - w badaniu Yukselen istotność statystyczną w ramieniu SLIT uzyskano dopiero w 2. roku badania, w badaniu Keles 2011 redukcję raportowano na poziomie 96% już po 12 miesiącach obserwacji. Nie testowano hipotezy o przewadze jednej interwencji nad drugą, w badaniu Keles 2011 zauważalna jest nominalna różnica między SLIT a SCIT w aspekcie redukcji objawów nieżytu nosa i redukcji dawek stosowanych leków związanych z nasileniem objawów nieżytu nosa.

6. SLIT względem SCIT – wyniki badań wtórnych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 5 opracowań wtórnych, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo SLIT w leczeniu, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.3. Wyniki opisane w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych przedstawiono w tabeli poniżej. Dokładny opis charakterystyki badań wtórnych przedstawiono w rozdziale 15.18.

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono opracowań wtórnych, ukierunkowanych na ocenę immunoterapii zawierającej wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego (HDM) w postaci kropli podjęzykowych, w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku 5-11 lat z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, zidentyfikowano natomiast 5 publikacji odpowiadających na szerzej zdefiniowane pytanie kliniczne, zawierających możliwe do wyodrębnienia dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania podjęzykowych wyciągów alergenowych roztoczy kurzu domowego u pacjentów ze schorzeniami alergicznymi objawiającymi się nieżytem nosa, bez względu na postać SLIT, wiek pacjentów i/lub nasilenie choroby:

- + Chung 2024 - przegląd systematyczny z meta-analizą, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii podjęzykowej (SLIT) w postaci roztworu podjęzykowego z immunoterapią podskórną (SCIT) u pacjentów w różnym wieku z alergicznym nieżytem nosa uczulonych na HDM.
- + Ji 2023 - przegląd systematyczny z meta-analizą, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo SLIT bez określenia postaci SLIT z placebo i z SCIT u pacjentów bez określenia wiekowego, z nieżytem nosa i z ekspozycją na różne alergeny, w tym wyszczególniono wyniki dla SLIT w HDM.
- + Kim 2021 – przegląd systematyczny z meta-analizą, w którym porównano skuteczność SLIT w postaci roztworu podjęzykowego z placebo, z SLIT w postaci tabletek i z SCIT u pacjentów w różnym wieku z alergicznym nieżytem nosa uczuleni na HDM.
- + Kim 2013 – przegląd systematyczny, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo SLIT w postaci roztworu podjęzykowego z placebo i z SCIT u dzieci z astmą alergiczną i/lub alergicznym nieżytem nosa i spojówek z ekspozycją na różne alergeny (w tym HDM).
- + Yang 2023 – przegląd systematyczny z meta-analizą, w którym porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo SLIT z terapią niestandardową SLIT (non-SLIT) i z SCIT u dzieci z alergicznym nieżytem nosa z ekspozycją na różne alergeny, gdzie przy porównaniu SLIT vs non-SLIT wykonano analizy podgrup ze względu na postać SLIT (roztwór i tabletki) i poszczególne alergeny (w tym HDM).

Tabela 11. Wyniki raportowane w odnalezionych badaniach wtórnych oceniających skuteczność stosowania SLIT względem SCIT

Punkt końcowy	Wyniki
Łączna ocena objawów i stosowania leków (ang. Symptom-Medication Score, SMS)	Yang 2023: Analiza łączna wykazała, że w grupa SLIT miała istotnie wyższą łączną ocenę objawów i stosowania leków niż grupa SCIT, co wskazuje na niekorzyść dla SLIT w zmniejszaniu objawów: SMD = 0,88 (95% CI: 0,60; 1,16), $P < 0,001$.
Ocena nasilenia objawów astmy i nieżyty nosa [Total Symptom Score, TSS]	Ji 2023: Wykazano brak istotnych różnic w ocenie objawów między grupą SLIT i SCIT: SMD = -0,21 (95% CI: -1,88; 1,44). Wyniki SUCRA: SLIT_DM (SUCRA = 0,78), SCIT_DM (SUCRA = 0,69), SLIT_GP (SUCRA = 0,59), Placebo (SUCRA = 0,39), PharT (SUCRA = 0,06).

	<u>Badania nierandomizowane:</u> Ogólnoustrojowe skutki uboczne występowały częściej w SCIT niż w przypadku SLIT, jednak nie osiągnięto istotności statystycznej: RR = 5,76 (95% CI: 0,98; 33,80), I²=39%. W jednym badaniu zaobserwowano trzy przypadki ciężkich ataków astmy podczas SCIT, ale nie odnotowano przypadków anafilaksji. <u>Ji 2023:</u> Wykazano brak istotnych różnic w występowaniu reakcji niepożądanych między grupą SLIT_DM i SCIT_DM: OR = 2,7 (95% CI: 0,58; 16). <u>Wyniki SUCRA:</u> Placebo (najlepszy profil bezpieczeństwa, SLIT_GP, SLIT_DM, SCIT_DM, PharT (najgorszy profil bezpieczeństwa). <u>Yang 2023:</u> <u>PMA:</u> Analiza łączna wykazała, że częstość występowania TRAEs w grupie SLIT była istotnie statystycznie niższa niż w grupie SCIT: RR = 0,45 (95% CI: 0,23; 0,88), P = 0,020. <u>NMA:</u> W porównaniu z grupą SCIT, grupa SLIT wykazywała istotnie niższą częstość występowania TRAEs: RR = 0,17 (95% CI: 0,11; 0,26). <u>Kim 2013:</u> Wśród 3 badań, u 3 pacjentów otrzymujących SCIT zgłoszono miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w przypadku pacjentów otrzymujących SLIT miejscowe reakcje (swędzenie jamy ustnej) zgłoszono u 3 pacjentów. Nie zgłoszono żadnych reakcji ogólnoustrojowych u pacjentów otrzymujących SLIT. Spośród 37 pacjentów otrzymujących SCIT, 4 doświadczyło reakcji ogólnoustrojowych (jeden pacjent ze zdarzeniem anafilaksji i 3 pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami oddechowymi). Badania te sugerują, że SLIT może być bezpieczniejszy niż SCIT.
--	---

SLIT_DM: immunoterapia podawana podjęzykowo – kurz domowy, SCIT_DM: immunoterapia podawana podskórnie – kurz domowy, SLIT_GP: immunoterapia podawana podjęzykowo – pyłek traw, PharT: farmakoterapia.

Wśród włączonych opracowań wtórnych, w przeglądzie dostępne były istotne dla niniejszej analizy wyniki odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa SLIT vs SCIT w leczeniu nieżytu nosa. W większości analizowanych przeglądów między SLIT a SCIT nie wykazano istotnych statystycznie różnic w aspekcie zmniejszania nasilenia objawów i stosowania leków. Należy przy tym podkreślić, że w przeglądzie Kim 2013 jedno badanie przemawiało za przewagą SLIT w kontekście redukcji całkowitego stosowania leków oraz dodatkowo w przeglądzie Ji 2023 w wyniku meta-analizy skumulowany ranking prawdopodobieństwa (SUCRA) dla oceny objawów wskazał SLIT jako najskuteczniejsze leczenie, w tym skuteczniejszą terapię niż SCIT, placebo czy farmakoterapia obejmująca kortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe. W przypadku ograniczenia wyników dot. skuteczności klinicznej SLIT vs SCIT tylko do populacji pediatrycznej, jedynie przeglądy Kim 2013 oraz Yang 2023 włączały badania przeprowadzone w populacji dzieci – odpowiednio pacjentów w wieku ≤18 lat i 5-14 lat. W obu przeglądach uwzględnione badania oceniały alergeny HDM oraz SLIT w postaci roztworu, należy jednak podkreślić, że w przeglądzie Kim 2013 włączano dzieci z astmą alergiczną i/lub alergicznym nieżytem nosa i spojówek. W obu badaniach wtórnych wykazano porównywalną skuteczność SLIT i SCIT, ale wyniki nie były spójne. W przypadku analizy bezpieczeństwa SLIT charakteryzował się w większości przeglądów lepszym profilem bezpieczeństwa niż SCIT, z istotnie mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych, przy jednoczesnym braku stwierdzenia przypadków anafilaksji. W przypadku ograniczenia wyników dot. skuteczności klinicznej SLIT vs SCIT tylko do populacji pediatrycznej (Kim 2013 oraz Yang 2023) w obu badaniach wtórnych wskazywano na większe bezpieczeństwo SLIT w porównaniu z SCIT.

Podsumowując, we włączonych badaniach wtórnych, SCIT i SLIT wykazywały podobne efekty w odniesieniu do skuteczności klinicznej, podczas gdy SLIT wykazywał przewagę nad SCIT pod względem bezpieczeństwa w zakresie niższej częstości występowania zdarzeń niepożądanych, należy jednak mieć na uwadze ograniczenia związane z uwzględnieniem opracowań wtórnych o szerzej zdefiniowanym przedmiocie analizy. Ocena jakości badań wtórnych przedstawiona została w rozdziałach 15.17.

BEZPIECZEŃSTWO

Poniżej przedstawiono wyodrębnioną analizę bezpieczeństwa SLIT vs SCIT z włączonych do analizy głównej badań wtórnych, w tym częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem lub ogólnoustrojowych i/lub miejscowych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs).

Chung 2024 [14]

Cztery badania RCT i dwa badania NRS zostały uwzględnione w meta-analizie dotyczącej ogólnoustrojowych działań niepożądanych SLIT vs SCIT.

Wyniki na podstawie badań RCT:

Ogólnoustrojowe działań niepożądanych występowały częściej w SCIT niż w przypadku SLIT, jednak nie osiągnięto istotności statystycznej:

- + RR = 3,95 (95% CI: 0,49; 31,70), I²=0%.

W tym:

- + W dwóch badaniach RCT nie odnotowano ogólnoustrojowych działań niepożądanych w SCIT i SLIT.
- + W jednym badaniu immunoterapię przerwano u dwóch pacjentów, w jednym przypadku z powodu anafilaksji oraz w drugim przypadku z powodu ciężkiego ataku astmy, które wystąpiły podczas SCIT.
- + W innym badaniu odnotowano dwa przypadki anafilaksji podczas SCIT, co doprowadziło do przerwania immunoterapii.

Wyniki na podstawie badań NRS:

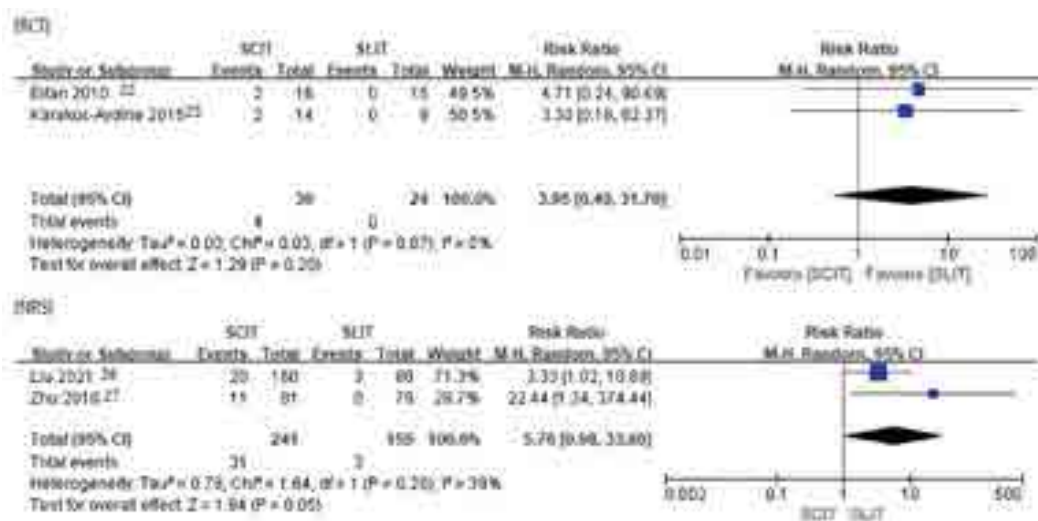
Ogólnoustrojowe działań niepożądanych występowały częściej w SCIT niż w przypadku SLIT, jednak nie osiągnięto istotności statystycznej:

- + RR = 5,76 (95% CI: 0,98; 33,80), I²=39%.

W tym:

- + W jednym badaniu zaobserwowano trzy przypadki ciężkich ataków astmy podczas SCIT, ale nie odnotowano przypadków anafilaksji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 3. Wykres typu forest plot porównujący SCIT (podskórną immunoterapię) z SLIT (podjęzykową immunoterapię) pod względem występowania ogólnoustrojowych skutków ubocznych [Chung 2024] Skróty: CI – przedział ufności; NRS – badania nierandomizowane; RCT – randomizowane badania kontrolowane; SCIT – immunoterapia podskórna; SD – odchylenie standardowe; SLIT – immunoterapia podjęzykowa

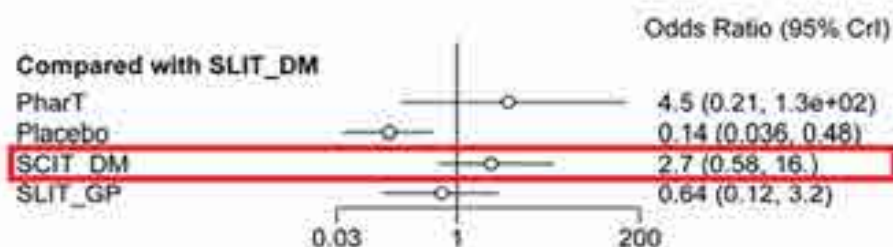
Ji 2023 [12]

W wyniku metaanalizy sieciowej oceniającej reakcje niepożądane pięciu różnych interwencji, wykazano brak istotnych różnic w występowaniu reakcji niepożądanych między grupą SCIT_DM a SLIT_DM:

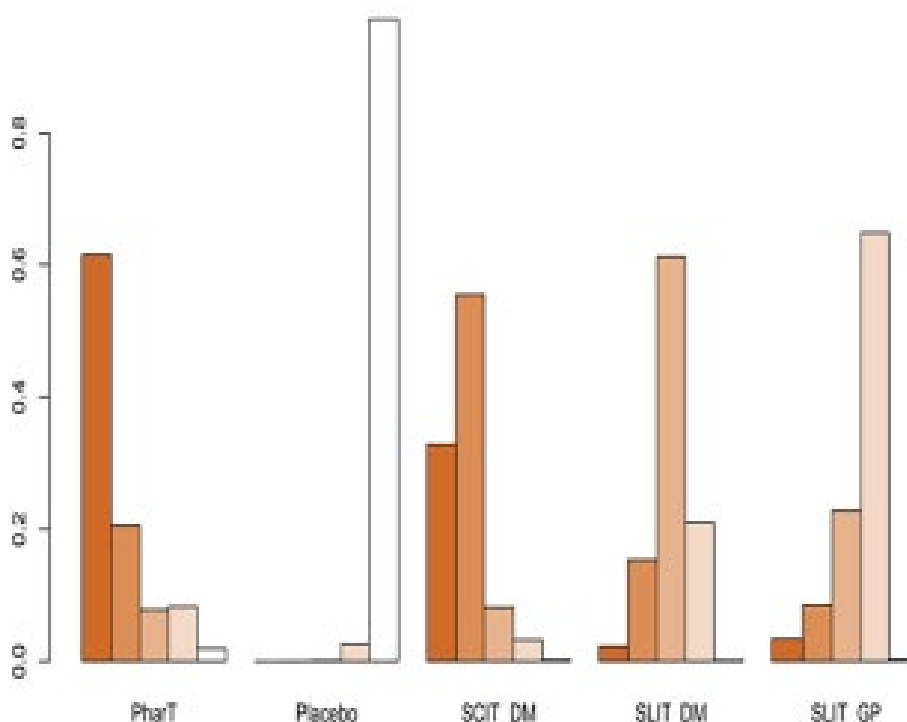
+ OR = 2,7 (95% CI: 0,58; 16,0).

Przyjmując reakcje niepożądane jako wskaźnik, skumulowany ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią wyglądał następująco: placebo, SLIT_DM SLIT_GP, SCIT_DM oraz PharT, co wskazuje na lepszy profil bezpieczeństwa SLIT_DM w porównaniu do SCIT_DM.

Wyniki meta-analizy sieciowej przedstawiono w tabeli poniżej, natomiast ranking terapii dotyczący częstości występowania reakcji niepożądanych przedstawiono poniżej na wykresie.



Rysunek 4. Wyniki metaanalizy sieciowej występowania reakcji niepożądanych z wykorzystaniem zarówno bezpośrednich, jak i pośrednich dowodów z wielu badań [Ji 2023] Skróty: CI – przedział ufności; PharT – farmakoterapia, SCIT_DM – immunoterapia podskórna z roztoczymi kurzu domowego, SLIT_DM – immunoterapia podjęzykowa z roztoczymi kurzu domowego, SLIT_GP – immunoterapia podjęzykowa z mieszkanką traw i ekstraktu pyłków, OR – iloraz szans



Rysunek 5. Skumulowany ranking terapii pod względem częstości występowania działań niepożądanych [Ji 2023] Skróty: PharT – farmakoterapia, SCIT_DM – immunoterapia podskórna z roztoczymi kurzu domowego, SLIT_DM – immunoterapia podjęzykowa z roztoczymi kurzu domowego, SLIT_GP – immunoterapia podjęzykowa z mieszanką traw i ekstraktu pyłków

Kim 2013 [19]

Do analizy bezpieczeństwa włączono 3 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania SLIT vs SCIT.

Reakcje miejscowe:

U 3 pacjentów otrzymujących SCIT zgłoszono miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w przypadku pacjentów otrzymujących SLIT miejscowe reakcje (swędzenie jamy ustnej) zgłoszono również u 3 pacjentów.

Reakcje ogólnoustrojowe:

Nie zgłoszono żadnych reakcji ogólnoustrojowych u pacjentów otrzymujących SLIT. Spośród 37 pacjentów otrzymujących SCIT, 4 doświadczyło reakcji ogólnoustrojowych (jeden pacjent ze zdarzeniem anafilaksji i 3 pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami oddechowymi). Badania włączone do niniejszego przeglądu sugerują, że SLIT może być bezpieczniejszy niż SCIT.

Yang 2023 [13]

Porównanie bezpośrednie

Jedno badanie oceniło zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs), z udziałem 80 pacjentów w grupie SLIT i 160 pacjentów w grupie SCIT. Częstość występowania TRAEs w grupie SLIT była istotnie niższa niż w grupie SCIT:

+ RR = 0,45 (95% CI: 0,23; 0,88; P = 0,020).

Porównanie pośrednie

W porównaniu z grupą SCIT, grupa SLIT wykazywała istotnie niższą częstość występowania TRAEs:

+ zsumowany RR = 0,17 (95% CI: 0,11; 0,26).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Odpowiednie ogólne wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa w podziale na porównania bezpośrednie i pośrednie [Yang 2023]

	SLIT vs non-SLIT		SCIT vs non-SCIT		SLIT vs SCIT	
	Direct	Indirect	Direct	Indirect	Direct	Indirect
SSs	0.09 (-1.20; 1.40)	-1.10 (-1.86; -0.40)	1.42 (-1.59; 4.40)	-1.00 (-1.50; -0.40)	0.41 (-0.46; 1.29)	1.20 (-1.20; 3.60)
MSs	0.78 (-1.09; 2.66)	-0.69 (-1.40; 0.30)	1.43 (-1.20; 3.06)	-1.79 (-1.70; 0.09)	0.42 (-0.44; 1.30)	0.57 (-1.20; 2.30)
SMSs	-0.12 (-0.91; 0.68)	-1.20 (-1.86; -0.54)	-2.46 (-1.46; -3.46)	-1.78 (-1.08; -2.48)	0.38 (-0.09; 0.85)	1.10 (-0.05; 2.25)
New medications	0.11 (-0.14; 0.35)	0.21 (-0.05; 0.46)	0.42 (0.41; 0.43)	0.62 (0.59; 0.65)	—	0.14 (0.03; 0.25)
Development of asthma	0.43 (0.19; 0.67)	0.37 (0.06; 0.68)	0.55 (0.33; 0.77)	0.54 (0.32; 0.76)	—	0.68 (0.01; 1.35)
TRAEs	1.40 (1.44; 1.41)	1.40 (1.39; 1.41)	4.54 (0.36; 8.72)	0.40 (0.40; 0.40)	0.40 (0.11; 0.69)	0.17 (0.11; 0.26)

Skróty: SLIT – immunoterapia podjęzykowa; SCIT – immunoterapia podskórna; SMD – standaryzowana średnia różnica; RR – ryzyko względne; CI – przedział ufności; SSs – ocena objawów; MS – ocena stosowania leków; SMSs – łączna ocena objawów i stosowania leków; TRAEs – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

	<u>Ferres 2011</u> [21]: Osiemnaście pacjentów (23,1%) zgłosiło działania niepożądane (AR), z których większość stanowiły reakcje miejscowe (obrzęk języka, podrażnienie języka oraz drobne owrzodzenia na języku). Wśród tych pacjentów 10 osób otrzymywało konwencjonalny schemat w fazie narastania dawki (10 z 60: 16,7%), a 8 osób stosowało schemat ultra-rush (8 z 18: 44,4%). Pięciu pacjentów (6,4%) doświadczyło siedmiu reakcji żołądkowo-jelitowych (nudności i/lub ból brzucha), a jeden pacjent (1,3%) zgłosił jedną reakcję ogólnoustrojową (SR): ból głowy. Wszystkie działania niepożądane miały łagodny lub umiarkowany charakter. Nie odnotowano przypadków wstrząsu anafilaktycznego ani zdarzeń zagrażających życiu. <u>Trebuchon-2014</u> [22]: Podczas wizyty kontrolnej zdarzenia niepożądane raportowano u 49/275 (17,8%) pacjentów. Większość przypadków zdarzeń stanowiły reakcje miejscowe (41/46, 89,1% - dane raportowane w publikacji, zgodnie z opisem utracono dane dla 3 pacjentów). Odsetek pacjentów u których raportowano reakcje miejscowe wynosił w badaniu 14,9% (41/275).	W badaniu dodatkowo przeprowadzono analizy za pomocą modeli uwzględniających subpopulacje chorych. W ramach tych analiz stwierdzono przeważnie istotne zwiększenie ryzyka zajścia działań niepożądanych wśród pacjentów ze stwierdzoną alergią na roztocza kurzu domowego. Większość reakcji miejscowych, zarówno występujących natychmiast po podaniu, jak i opóźnionych, stwierdzano w fazie nasycającej leczenia, z czasem leczenia częstość ta spadała.
Objawy alergii	<u>Ferres 2011</u> [21]: Zaobserwowano znaczącą poprawę w nasileniu objawów alergii między początkiem badania a szóstym miesiącem ($4,0 \pm 1,7$ cm vs. $7,3 \pm 4,6$ cm w skali VAS; $p < 0,001$), która utrzymywała się przez cały czteroletni okres obserwacji. <u>Trebuchon-2014</u> [22]: Objawy nieżytu nosa uznano za łagodne u 64,6% pacjentów, a objawy astmy u 64,3% pacjentów.	<u>Jutel 2024</u>: W części pacjentów, u której nie zdiagnozowano astmy w momencie włączenia do analizy, w ciągu 6 lat obserwacji, nową diagnozę astmy postawiono u 9,1% z grupy pacjentów leczonych SCIT oraz u 12,3% pacjentów z grupy kontrolnej. W populacji tej nie stwierdzono istotnej różnicy względem grupy kontrolnej.
Zużycie leków	<u>Demoły 2024</u> [25]: Ocenę GINA step-up (kategoria stopnia nasilenia choroby na podstawie rodzajów leków i częstości ich stosowania związanych z chorobą) wykonywano jedynie wśród pacjentów ze zdiagnozowaną astmą przed rozpoczęciem badania. W grupie Staloral stwierdzono, iż do skoku w punktach skali dochodziło z częstością 11,07, 10,38 i 2,86 na 100 pacjentów-let odpowiednio w grupach charakteryzujących się w baseline punktacją „1”, „2” i „3 lub 4”. W grupie kontrolnej częstości te wynosiły odpowiednio 14,62, 13,55 oraz 2,99. Wyniki HR wynosiły między grupami porównywanymi 0,81 (95%CI: 0,57-0,1,16), 0,72 (95%CI: 0,42-1,22) i 0,91 (0,49; 1,70). <u>Ferres 2011</u> [21]: Użycie leków związanych z objawami nieżytu nosa znacznie się zmniejszyło w ciągu pierwszych sześciu miesięcy ($4,6 \pm 2,5$ punktu na początku badania vs. $0,8 \pm 1,6$ punktu po sześciu miesiącach; $p < 0,001$) i pozostawało na bardzo niskim poziomie do końca okresu obserwacji.	<u>Jutel 2024</u> [26]: Po 6 latach obserwacji stwierdzono istotną statystycznie redukcję liczby recept na leki związanych z objawami nieżytu nosa wystawianych pacjentom. Redukcja względem obranej grupy kontrolnej wyniosła 53%, wartość spadła do 0,15 wystawianych recept na pacjenta na rok. Analogicznie spadła liczba recept wystawianych na leki związanych z objawami astmy. Redukcja względem grupy kontrolnej wyniosła 47,2% i spadła do wartości 0,68 recept na pacjenta na rok.

	<u>Trebuchon-2014</u> [22]: Stosowanie leków objawowych zarówno w przypadku nieżytu nosa, jak i astmy zmniejszyło się po rozpoczęciu leczenia produktem Staloral Dpte/Dfor. Ponad jedna trzecia (37,7%) pacjentów z nieżytem nosa, którzy otrzymywali doustne leki przeciwhistaminowe na receptę podczas stosowania Staloral Dpte/Dfor zaprzestała tego leczenia przed ostatnią wizytą, jednocześnie 22,8% przestało stosować sterydy donosowe. Wśród pacjentów z astmą 32,6% osób, u których przepisano doustne leki przeciwhistaminowe w momencie rozpoczęcia leczenia Staloral Dpte/Dfor zaprzestało stosowania tego leku przed ostatnią wizytą.	
Całkowita kliniczna remisja alergicznego nieżytu nosa	<u>Nuhoglu-2007</u> [27]: Całkowitą kliniczną remisję alergicznego nieżytu nosa odnotowano u 32 pacjentów (82%).	
Liczba ostrych napadów astmy	<u>Dermoly-2024</u> [25]: W populacji dziecięcej w wieku 5-17 lat (<u>dane pochodzące z suplementu</u>) według pierwszej definicji do zaostrzenia astmy w grupie Staloral dochodziło 15,74 razy na 100 pacjento-lat, w grupie kontrolnej 18,39 razy na 100 pacjento-lat – HR = 0,66 (95%CI: 0,63-0,70). Zgodnie z drugą definicją, w populacji ogólnej, dochodziło do 0,3 zdarzeń na 100 pacjento-lat w grupie Staloral i 0,4 na 100 pacjento-lat w grupie kontrolnej – HR = 0,74 (95%CI: 0,57-0,97). <u>Nuhoglu-2007</u> [27]: Średnia liczba ostrych napadów astmy podczas diagnozy choroby wynosiła $8,18 \pm 3,05$. Średnia liczba napadów po 3 latach terapii preparatem Staloral Dpte/Dfor wynosiła $0,44 \pm 0,79$. Różnica w liczbie ostrych napadów astmy przed i po terapii była statystycznie istotna ($p < 0,001$).	
Całkowita kliniczna remisja astmy	<u>Nuhoglu-2007</u> [27]: Całkowitą kliniczną remisję astmy odnotowano u 37 pacjentów (95%).	
Postrzeganie skuteczności AIT	<u>Tosca-2014</u> [28]: Wszyscy pacjenci pediatryczni (z wyjątkiem jednego) z sIgE (spoiściego IgE) >10 kU/l postrzegali skuteczność AIT (z Staloral Dpte/Dfor), podczas gdy tylko jedno dziecko z sIgE <10 kU/l postrzegało korzyści z AIT ($p < 0,001$). Istniał silny związek między postrzeganiem skuteczności AIT wyrażanej jako VAS a poziomami sIgE w surowicy ($r = 0,615$; $p < 0,001$).	
VAS	<u>Tosca-2014</u> [28]: Nosowe VAS uległy znacznej poprawie tylko u dzieci z sIgE >10 kU/l ($p < 0,001$).	

Analizując powyższe badania można zauważyć, że SLIT wiąże się ze znikomą częstością reakcji ogólnoustrojowych. Zgłaszane działania niepożądane są głównie łagodne i miejscowe (np. świąd jamy ustnej lub problemy żołądkowo-jelitowe), a poważne działania niepożądane są niezwykle rzadkie. Na podstawie badania przedstawionych badań można wnioskować, że SLIT oferuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż SCIT, co czyni go szczególnie odpowiednim dla dzieci oraz do leczenia domowego, przy jednocześnie stwierdzonej zbliżonej efektywności stosowania.

8. Staloral 300 względem placebo – wyniki RCT

W ramach dodatkowej analizy skuteczności stosowania Staloral przedstawiono również badania randomizowane, kontrolowane placebo, w ramach których stosowano lek w populacji pediatrycznej ze zdiagnozowanym nieżytem nosa spowodowanym alergią na kurz domowy. Do włączonych publikacji należą:

- + Guez 2000 [29],
- + Bahceciler 2001 [30],
- + Tseng 2008 [31],
- + Aydogan 2013 [32].

W badaniach raportowano wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego od 6 do 24 miesięcy. Pacjenci stosowali Staloral *Dpte/Dfar* (SLIT) lub placebo. We wszystkich 4 analizowanych badaniach jako punkt końcowy oceniano nasilenie objawów (SS, *Symptom Score*) oraz wyniki dotyczące zmiany w używanych lekach (MS, *Medication Score*). Reaktywność skóry stanowiła punkt końcowy dla dwóch z analizowanych badań – Aydogan 2013 [32], Tseng 2008 [31] i Bahceiler 2001 [30].

Ocenie poddano również bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Staloral, definiowane jako wystąpienie lub brak wystąpienia działań niepożądanych (w tym zarówno miejscowych, jak i ogólnoustrojowych). W żadnym z badań nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Szczegóły dotyczące przebiegu i charakterystyki badań, specyfikacji populacji badanej wraz z wynikami badań zamieszczono w rozdziale 15.20.

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników z perspektywy ocenianych efektów zdrowotnych, analizowanych badań pierwotnych, porównujących stosowanie leku Staloral w porównaniu z placebo.

Tabela 14. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa z badań klinicznych Staloral vs placebo [Guez 2000, Bahceçiler 2001, Tseng 2008, Aydoğan 2013]

Punkt końcowy	Wyniki
Wyniki dotyczące nasilenia objawów (SS)	<u>Guez 2000</u>: Wszystkie objawy zmniejszyły się znacząco ($p < 0,05$) w grupach aktywnych i placebo, z wyjątkiem swędzenia nosa w grupie placebo. Łączna punktacja objawów istotnie statystycznie zmniejszyła się po 12 miesiącach względem baseline (aktywna i placebo: 31% vs 17% redukcji, MD=14%, aktywna vs placebo $p < 0,05$) i 24 miesiącach względem baseline (40% vs 20% redukcji MD = 20%, $p < 0,05$) leczenia w obu grupach. <u>Bahceçiler 2001</u>: Średnie dzienne oceny objawów astmy i nieżytu nosa nie różniły się istotnie między grupami Staloral Dpte/Dfar a grupą placebo między wartościami wyjściowymi, a po 4 miesiącach terapii ($p > 0,05$). Nasilenie objawów astmy po okresie obserwacji zmniejszyło się znacząco w grupie Staloral Dpte/Dfar ($p < 0,05$). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w grupie placebo. W trakcie leczenia w grupie Staloral Dpte/Dfar stwierdzono mniej zaostrzeń astmy niż w grupie placebo ($p = 0,007$). Po okresie obserwacji badania stwierdzono obniżenie nasilenia objawów nosowych w grupie stosującej Staloral, zmiana ta jednak nie była IS ($p = 0,07$). <u>Tseng 2008</u>: Poprawa w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie całkowitej liczby objawów nosowych i zużycia leków nie różniły się istotnie. Różnicy też nie stwierdzono między obiema grupami ($p > 0,05$). <u>Aydoğan 2013</u>: Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w aspekcie wszystkich czterech indywidualnych objawów nieżytu nosa (kichanie, swędzenie nosa, niedrożność nosa i wyciek z nosa) lub całkowitej liczby objawów nieżytu nosa między grupami aktywnymi i placebo ($p > 0,05$) ani IS różnicy wewnątrzgrupowej po roku leczenia. W obu grupach zaobserwowano znaczące zmniejszenie całkowitej liczby objawów zapalenia spojówek pod koniec leczenia w porównaniu do stanu wyjściowego, lecz nie zaobserwowano różnicy w odniesieniu do poszczególnych objawów zapalenia spojówek oraz redukcji całkowitych objawów zapalenia spojówek zaobserwowanych między grupą aktywną i placebo ($p > 0,05$).
Wyniki dotyczące częstości stosowania leków (MS)	<u>Guez 2000</u>: Całkowity wynik leczenia zmniejszył się znacząco po 12 i 24 miesiącach (grupa aktywna vs placebo: brak istotnej statystycznie różnicy między grupami). Wyniki dotyczące skumulowanego wyniku nasilenia objawów i stosowanych leków wskazuje na istotną statystycznie redukcję w obu grupach w 12 i 24 miesiącu leczenia (50% w grupie SLIT i 35% w grupie placebo). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami. <u>Bahceçiler 2001</u>: Stosowanie wziewnych β_2-mimetyków zmniejszyło się znacząco w grupie Staloral Dpte/Dfar ($p = 0,028$). Średnie dzienne dawki sterydów donosowych związane z nasileniem objawów nieżytu nosa zmniejszyły się istotnie w grupie Staloral Dpte/Dfar ($p = 0,043$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami. <u>Tseng 2008</u>: Częstość stosowania leków (przeciwhistaminowych i β_2-mimetycznych) nie różniła się istotnie między obiema grupami ($p > 0,05$). Nie stwierdzono również IS w porównaniu do wartości wyjściowych. Może to być spowodowane niskim zapotrzebowaniem na leki już na początku badania. <u>Aydoğan 2013</u>: Całkowite wyniki leczenia farmakologicznego nie różniły się istotnie między grupą aktywną i placebo oraz w obrębie grup przez cały czas trwania leczenia. Warty podkreślenia jest fakt, iż już na początku trwania badania pacjenci rzadko stosowali leki.
Bezpieczeństwo	<u>Guez 2000</u>: 2 pacjentów w każdej grupie zgłosiło łagodne działania niepożądane (grupa aktywna: swędzenie i pieczenie jamy ustnej; placebo: łagodna astma i zapalenie zatok przynosowych). Nie zgłoszono ani nie wykryto żadnych poważnych działań niepożądanych. <u>Bahceçiler 2001</u>: Żaden z pacjentów nie zgłosił miejscowych ani ogólnoustrojowych działań niepożądanych podczas leczenia. <u>Tseng 2008</u>: Lek był dobrze tolerowany przez wszystkich pacjentów i nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem. U 26 pacjentów (19 w grupie aktywnej i 7 w grupie placebo) raportowano łagodne zdarzenia niepożądane, w tym zdarzenia niepożądane, w tym drętwienie języka, najczęstsze, a następnie krwawienie z nosa, owrzodzenie jamy ustnej i ataki astmy. Jeden pacjent przerwał badanie z powodu umiarkowanego ataku astmy, który nie był związany ze stosowaniem leku.

	<u>Aydogan 2013</u> : W grupie placebo nie odnotowano żadnych miejscowych ani ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych. Jeden pacjent w grupie aktywnej zgłosił utrzymujące się nudności i wymioty bezpośrednio po rozpoczęciu dawki podtrzymującej (300 IR) podczas zwiększania dawki, co wymagało przerwania terapii w ciągu pierwszego miesiąca leczenia.
--	---

Przedstawione powyżej badania pierwotne zostały uwzględnione w ramach dodatkowej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa immunoterapii podjęzykowej (SLIT) Staloral względem placebo. Populacja włączona do badań pierwotnych SLIT vs placebo była szersza niż wnioskowana populacja chorych. W żadnym z badań nie włączano ściśle określonej populacji dzieci w wieku 5-11 lat odpowiadającej populacji wnioskowanej – w większości badań uczestnikami byli dzieci w zakresie wiekowym 5-18 lat, jedynie w badaniu Guez 2000 włączano zarówno dzieci, jak i dorosłych w wieku 6-51 lat. Wszystkie badania ukierunkowane były na ocenę SLIT u chorych z nieżytem nosa spowodowanym HDM oraz dodatkowo w badaniu Bahceciler 2001 u pacjentów ze diagnozowaną astmą.

Wśród włączonych badań randomizowanych Staloral vs placebo wyniki dot. skuteczności klinicznej, w tym redukcji objawów i stosowania leków, nie różniły się istotnie między grupami, wyjątkiem było odnotowanie istotnie statystycznie mniejszej liczby zaostrzeń astmy w grupie SLIT w porównaniu do grupy placebo w badaniu Bahceciler 2001 – w badaniach stwierdzano nominalną różnicę między grupami, w aspekcie uzyskanych efektów zdrowotnych, na korzyść stosowania preparatu Staloral. Należy jednak podkreślić, że w obrębie grup stosowanie SLIT wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem liczby objawów i stosowanych leków w wyznaczonym okresie obserwacji względem wartości wyjściowych w badaniu. W przypadku punktu końcowego dot. reaktywności skóry stosowanie SLIT wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem reakcji alergicznych w testach skórnych. W przypadku analiz między grupami w niektórych przypadkach również obserwowano istotne statystycznie różnice między SLIT vs placebo, na korzyść SLIT. W analizie bezpieczeństwa terapia SLIT była ogólnie dobrze tolerowana, a działania niepożądane miały łagodny charakter. W badaniach nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych, a wśród najczęstszych wskazano na drętwienie/ swędzenie języka, owrzodzenie/ pieczenie jamy ustnej i krwawienie z nosa.

Przy analizie badań w warunkach klinicznych należy mieć na uwadze stwierdzony efekt placebo, szczególnie w przypadku stosowania immunoterapii alergenowej. Zgodnie z ustaleniami EAACI, opisanymi w publikacji Pfaar 2021 [33] średnie wartości efektu placebo w badaniach dotyczących odczulania alergii z użyciem immunoterapii alergenowej wynosiły 23-47% w populacji dziecięcej, a maksymalne wartości efektu placebo sięgały nawet 68-77%. Mając powyższe na uwadze, ogólny brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej stosowania Staloral i placebo świadczy o istotnej poprawie zdrowotnej wynikającej z leczenia wnioskowaną technologią, a w rzeczywistej sytuacji refundacyjnej placebo nie jest stosowane.

Subiektywny wynik poprawy	<u>Jung 2022</u> [34]: Subiektywny wynik poprawy wyniósł 44,4% w porównaniu z 46,1%, a wskaźnik satysfakcji wyniósł 29% w porównaniu z 40% ($p<0,05$).
Poziom IgG4 specyficznych dla Dpte/Dfar	<u>Jung 2022</u> [34]: IgG4 specyficzne dla Dpte/Dfar w surowicy były istotnie wyższe w grupie stosującej Staloral w porównaniu z grupą LAIS ($p<0,05$).
Jakość życia (QoL)	<u>Park 2012</u> [35]: Jakość życia (QoL) uległa IS poprawie w zakresie snu, objawów związanych z nieżytem nosa, problemów praktycznych, objawów niezwiązanych z nieżytem nosa, objawów ze związanych z oczami oraz wahania emocjonalnego. <u>Soh 2016</u> [38]: Wyniki Mini Rhino-conjunctivitis QoL w subpopulacji dzieci oraz populacji generalnej znacznie spadły po trzech miesiącach terapii i nadal się poprawiały.

W badaniach eksperymentalnych niższej jakości w aspekcie bezpieczeństwa odsetki występowania AE stwierdzano na poziomie ok 33% pacjentów. Jednocześnie w badaniu Barberi 2015 stwierdzono istotną statystycznie redukcję w częstości występowania infekcji dróg nosowych, a także stosowania leków związanych z występowaniem infekcji (m.in. antybiotyki). Stwierdzano istotną statystycznie poprawę w aspekcie skuteczności stosowania leku Staloral, pod względem redukcji objawów nieżytu nosa po roku i po dwóch latach. Raportowano również istotną statystycznie redukcję w częstości stosowania leków związanych z objawami nieżytu nosa lub astmatycznymi, redukcję objawów alergii oraz istotną statystycznie poprawę jakości życia. Powyżej opisane dowody niższej jakości potwierdzają skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania preparatu Staloral u dzieci z nieżytem nosa związanym z alergią na kurz domowy.

10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa – URPL, WHO, FDA

Aby przeprowadzić dodatkową ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Staloral 300 w leczeniu pacjentów pediatrycznych od ukończonego 5. roku życia do ukończonego 12. roku życia (w wieku 5-11 lat) ze zdiagnozowanym nieżytem nosa spowodowanym alergią na kurz domowy, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach danych trzech agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leku do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Przeprowadzono również wyszukiwanie w bazach danych zawierających zgłoszenia na temat podejrzewanych zdarzeń niepożądanych leków (ADRs, z ang. *Suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance), prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS), prowadzonej przez FDA oraz *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO *Uppsala Monitoring System*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.12.2024.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie znaleziono żadnych informacji ani komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania analizowanej interwencji. W ramach przeszukania <https://www.fda.gov/> nie odnaleziono dodatkowych informacji odnośnie bezpieczeństwa. W bazach danych EudraVigilance oraz FAERS nie odnaleziono żadnych rekordów dotyczących leku.

10.1. ChPL Staloral 300

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci powinni poinformować lekarza o współistniejących chorobach występujących w ostatnim czasie lub nasileniu się alergii.

Przed rozpoczęciem leczenia, należy ustabilizować objawy alergii stosując odpowiednie leczenie objawowe, jeśli istnieje taka konieczność. Jeżeli w momencie rozpoczęcia leczenia występują ciężkie objawy kliniczne choroby alergicznej, należy odroczyć leczenie w czasie.

Jeśli podczas stosowania Staloral 300, wystąpią ciężkie lub uporczywe objawy żołądkowo-przełykowe, w tym dysfagia lub ból w klatce piersiowej, leczenie produktem leczniczym Staloral 300 powinno zostać przerwane, a stan zdrowia pacjenta powinien zostać oceniony przez lekarza, ponieważ zgłaszano występowanie eozynofilowego zapalenia przełyku w powiązaniu z immunoterapią podjęzykową. Leczenie może zostać wznowione tylko na zalecenie lekarza.

W razie wystąpienia objawów na tle alergicznym, konieczne może być stosowanie leków, takich jak kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe H1 i leki β 2-adrenergiczne.

Należy uważnie rozważyć leczenie odczulające u pacjentów przyjmujących trócykliczne leki przeciwdepresyjne i inhibitory monoaminooksydazy (MAO).

W przypadku grzybicy, aft, zmian w błonie śluzowej, braków w uzębieniu lub chirurgicznych zabiegów jamy ustnej, w tym zabiegów usunięcia zębów, należy odstawić Staloral 300, do czasu całkowitego wygojenia.

Należy uważnie rozważyć rozpoczęcie leczenia odczulającego produktem leczniczym Staloral 300 u pacjentów przyjmujących beta-adrenolityki, ponieważ antagonizują one działanie epinefryny.

W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych u pacjentów stosujących beta-adrenolityki, działanie epinefryny może być mniej skuteczne.

W przypadku pacjentów będących na ścisłej diecie niskosodowej, zwłaszcza pacjentów pediatrycznych, należy uwzględnić obecność chlorku sodu w produkcie (jedna fiolka - 10 ml roztworu zawiera 590 mg chlorku sodu).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji z innymi produktami leczniczymi. Badania kliniczne z zastosowaniem produktu Staloral 300 nie wykazały interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wziąć pod uwagę konieczność użycia epinefryny w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych. U pacjentów przyjmujących trójęcykliczne leki przeciwdepresyjne lub inhibitory monoaminooksydazy (MAO) istnieje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w wyniku stosowania epinefryny, nawet ze skutkiem śmiertelnym.

Nie ma doświadczenia klinicznego odnośnie równoczesnego szczepienia w trakcie leczenia produktem leczniczym Staloral 300.

Szczepienie profilaktyczne można wykonać bez przerywania leczenia po ocenie ogólnego stanu zdrowia pacjenta.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Staloral 300 u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję.

W celu zachowania ostrożności, zaleca się nie rozpoczynać leczenia produktem Staloral 300 w trakcie ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, leczenie może być kontynuowane pod ścisłą kontrolą lekarza.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy Staloral 300 jest wydzielany do mleka matki. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny wydzielania produktu leczniczego Staloral 300 do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt.

Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub odstawieniu produktu Staloral 300, po rozważeniu korzyści karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia dla kobiety.

Płodność

Nie przeprowadzono badań płodności na zwierzętach z zastosowaniem produktu Staloral 300. Natomiast, ocena histopatologiczna męskich i żeńskich organów rozrodczych w wybranych badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wyciągów pyłków roślin i roztoczy kurzu domowego zawartych w Staloral 300 nie wykazały niekorzystnego wpływu.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Staloral 300 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie leczenia pacjenci są narażeni na działanie alergenów, które mogą wywołać reakcje występujące bezpośrednio po podaniu lub z opóźnieniem.

Tak jak w przypadku każdej immunoterapii mogą wystąpić ciężkie reakcje alergiczne, w tym ciężkie zaburzenia krtaniowo-gardłowe lub układowe reakcje alergiczne (tj. ostry początek choroby skóry, błon śluzowych lub obu, choroba układu oddechowego, przewlekłe objawy żołądkowo-jelitowe lub obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz (lub) objawy powiązane). Należy poinformować pacjentów o powiązanych objawach oraz o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w razie ich wystąpienia oraz przerwania leczenia. Leczenie należy kontynuować wyłącznie na wyraźne zalecenie lekarza.

Tolerancja danej dawki przez pacjentów może się z czasem zmienić, w zależności od stanu zdrowia i otoczenia pacjenta.

Leczenie poprzedzone stosowaniem produktów przeciwalergiczych (np. leków przeciwhistaminowych) może zmniejszyć częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych.

W razie wystąpienia działania niepożądanego, należy ponownie zweryfikować schemat leczenia.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z preferowaną terminologią MedDRA i sklasyfikowano według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz uszeregowano według częstości występowania:

- + Bardzo często ($\geq 1/10$)
- + Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- + Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- + Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- + Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

W każdym przypadku, należy poinformować lekarza o wystąpieniu działania niepożądanego w trakcie przyjmowania Staloral 300.

Dodatkowo po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgłaszano następujące spontaniczne działania niepożądane: suchość w jamie ustnej, zaburzenia smaku, obrzęk jamy ustno-gardłowej, obrzęk krtani, obrzęk naczynioruchowy, zawroty głowy, wstrząs anafilaktyczny, eozynofilowe zapalenie przełyku.

Tabela 16. Działania niepożądane zgłoszone w związku ze stosowaniem Staloral 300.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	powiększenie węzłów chłonnych	rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	objawy podobne do objawów choroby posurowiczej	rzadko
	nadwrażliwość	niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	parastezje	niezbyt często
	ból głowy	rzadko
Zaburzenia oka	świąd oka	często
	zapalenie spojówek	niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	świąd ucha	często
Zaburzenia układu oddechowego, płuc i śródpiersia	podrażnienie gardła, obrzęk gardła, pęcherze jamy ustno-gardłowej, nieżyt nosa, kaszel	często
	astma, duszność, dysfonia, zapalenie części nosowej gardła	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	obrzęk warg, obrzęk języka, świąd jamy ustnej, obrzęk jamy ustnej, parastezje jamy ustnej, dyskomfort w jamie ustno-	często

	gryźliwej, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia gruczołów ślinowych, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka	
	ból jamy ustnej, zapalenie żołądka, skurcz przełyku	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, rumień	często
	pokrzywka	niezbyt często
	egzema	rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów, ból mięśni	rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie, gorączka	rzadko

10.2. Bazy danych raportowanych zdarzeń niepożądanych

W bazach danych EudraVigilance oraz FAERS nie odnaleziono żadnych rekordów dotyczących leku. W bazie danych VigiAccess™ odnaleziono informację o następujących raportowanych zdarzeniach:

Tabela 17 Działania niepożądane zgłoszone w związku ze stosowaniem Staloral 300 w bazie danych VigiAccess™

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Częstość występowania	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess™
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	0%	59
Zaburzenia serca	1%	113
Zaburzenia dziedziczne, rodzinne i genetyczne	0%	4
Zaburzenia ucha i błędnika	2%	289
Zaburzenia endokrynologiczne	0%	13
Zaburzenia oka	4%	661
Zaburzenia żołądka i jelit	28%	4 742
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	13%	2 144
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0%	7
Zaburzenia układu immunologicznego	3%	575
Infekcje i choroby pasożytnicze	3%	571
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	9%	1 517
Odchylenia w parametrach badań	1%	169
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	0%	60
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1%	154
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0%	33
Zaburzenia układu nerwowego	4%	760
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	0%	28

Kwestie związane z produktem	1%	128
Zaburzenia psychiczne	1%	163
Zaburzenia nerek i układu moczowego	0%	18
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0%	33
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	17%	2 905
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	8%	1 391
Zaburzenia społeczne	0%	10
Procedury chirurgiczne i medyczne	1%	225
Zaburzenia naczyniowe	1%	146

10.3. Badania wtórne

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono badanie wtórne Radulovic 2010 będące przeglądem systematycznym z meta-analizą, w którym porównano SLIT vs placebo. Poniżej przedstawiono metodykę badania:

- + przeszukane bazy: Cochrane Ear, Nose and Throat Disorders Group Trials Register; the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, The Cochrane Library 2009, Issue 3); PubMed; EMBASE; CINAHL; LILACS; KoreaMed; IndMed; PakMediNet; CAB Abstracts; Web of Science; BIOSIS Previews; CNKI (China National Knowledge Infrastructure); mRCT (Current Controlled Trials); ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform), Google. Dodatkowo przeszukano PubMed, TRIPdatabase, NHS Evidence - ENT and Audiology i Google w celu odszukania istniejących przeglądów systematycznych, i ich list referencyjnych do odnalezienia dodatkowych badań;
- + metodyka badań włączonych do przeglądu: randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badania kliniczne;
- + przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od września 2002 r. do 14 sierpnia 2009 r.;
- + populacja docelowa: pacjenci w każdym wieku z alergicznym nieżytem nosa, z alergicznym zapaleniem spojówek lub bez niego oraz z astmą alergiczną lub bez niej, z ekspozycją na różne alergeny (w tym HDM);
- + oceniane interwencje: SLIT w formie roztworu i tabletek (vs placebo);
- + ocena w skali AMSTAR: wysoka.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania 60 badań zostało uwzględnionych w przeglądzie i przeanalizowanych pod kątem występowania zdarzeń niepożądanych. Łącznie uwzględniono 2333 pacjentów otrzymujących aktywną (immunoterapia podjęzykowa - SLIT) i 2256 pacjentów otrzymujących placebo.

W ramach włączonych badań, 25 badań zgłosiło dane w sposób, który nie nadawał się do analizy (niewystarczające dane, zdarzenia niepożądane zgłaszane według klasyfikacji narządowej, dane wyrażone w procentach).

Sześć badań, obejmujących 125 uczestników w grupie SLIT i 126 w grupie placebo, nie zgłosiło żadnych zdarzeń niepożądanych w trakcie badań.

Miejscowe zdarzenia niepożądane

Dwadzieścia pięć badań zgłosiło różne zdarzenia miejscowe. Świąd policzków zgłoszono w 21 badaniach: 1126 uczestników doświadczyło łącznie 1798 zdarzeń w grupie SLIT, a 1075 uczestników zgłosiło 492 zdarzenia w grupie placebo. Obrzęk warg zgłoszono w 11 badaniach, obejmujących 604 uczestników/55 zdarzeń w grupie SLIT oraz 526 uczestników/7 epizodów obrzęku warg w grupie placebo. Obrzęk policzkowo-językowy zgłoszono w ośmiu badaniach, obejmujących 648 uczestników/143 zdarzenia w grupie SLIT oraz 606 uczestników/2 epizody w grupie placebo. Podrażnienie gardła zgłoszono w 10 badaniach, obejmujących 770 uczestników w grupie SLIT i 747 w grupie placebo, z odpowiednio 243 i 29 epizodami. Miejscowe zdarzenia niepożądane zgłoszono także jako niespecyficzne dla jamy ustnej w trzech badaniach oraz jako niespecyficzne miejscowe inne w kolejnych trzech badaniach. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Miejscowe zdarzenia niepożądane [Radulovic 2010]

Rodzaj reakcji	Łączna liczba badań, w których zgłoszono zdarzenie	Immunoterapia podjęzykowa (SLIT)		Placebo	
		Łączna liczba pacjentów	Łączna liczba zdarzeń	Łączna liczba pacjentów	Łączna liczba zdarzeń
Obrzęk warg	11	604	55	536	7
Świąd policzków	21	1126	1798	1075	492
Obrzęk policzkowo-językowy	8	648	143	606	2
Podrażnienie gardła	10	770	243	747	29
Niespecyficzne – jamy ustnej	3	68	143	71	24
Niespecyficzne – inne	3	119	7	116	3

Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane

Reakcje ogólnoustrojowe zgłoszono w 18 badaniach. Nieżyt nosa zgłoszono w 16 badaniach, obejmujących 965 uczestników/1403 zdarzenia w grupie SLIT oraz 912 uczestników/1034 zdarzenia w grupie placebo. Zapalenie spojówek zgłoszono w ośmiu badaniach, obejmujących 262 uczestników i 774 epizody zapalenia spojówek w grupie SLIT oraz 238 uczestników i 786 zdarzeń w grupie placebo. Kaszel zgłoszono w ośmiu badaniach: 337 uczestników leczonych SLIT zgłosiło 313 zdarzeń, a 304 uczestników w grupie placebo zgłosiło 211 epizodów kaszlu. Objawy żołądkowo-jelitowe opisano w 20 badaniach, obejmujących 630 uczestników w grupie SLIT i 561 w grupie placebo, z odpowiednio 88 i 10 zdarzeniami. Żadne z badań nie zgłosiło anafilaksji. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane [Radulovic 2010]

Rodzaj reakcji	Liczba badań, które zgłosiły zdarzenie	Immunoterapia podjęzykowa (SLIT)		Placebo	
		Łączna liczba pacjentów	Łączna liczba zdarzeń	Łączna liczba pacjentów	Łączna liczba zdarzeń
Pokrzywka	8	204	7	199	9
Swędzenie/wysypka	10	363	13	222	9
Zapalenie spojówek	8	262	774	238	786
Nieżyt nosa	16	965	1403	912	1034
Nieżyt nosa i spojówek	6	184	60	176	58

Astma/świszczący oddech	15	488	51	450	42
Kaszel	8	337	313	304	211
Objawy żołądkowo-jelitowe	20	630	88	561	10
Ból głowy	6	535	70	548	68
Anafilaksja	6	291	0	288	0
Niespecyficzna – ogólnoustrojowa	5	330	4	36	0

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Piętnaście badań zgłosiło zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania leczenia. W grupie SLIT 41 z 824 pacjentów oraz 12 z 861 uczestników grupy placebo przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Najczęstszą przyczyną były uciążliwe reakcje miejscowe, chociaż opisano również reakcje ogólnoustrojowe. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Uwzględnione badania i wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowane w publikacji Radulovic 2010

Identyfikator badania	Immunoterapia podjęzykowa (SLIT)			Placebo		
	N	n	Opis zdarzeń niepożądanych	N	n	Opis zdarzeń niepożądanych
Andre 2003	53	4	Pieczenie podjęzykowe Swędzenie jamy ustnej, wymioty, ból głowy Swędzenie, obrzęk języka, ból żołądka, Biegunka Astma i ból żołądka	53	1	Ból żołądka
Dahl 2006b	316	5	Obrzęk naczynioruchowy nasady języka Obrzęk naczynioruchowy dolnej wargi gardła Przekrwienie, kaszel, łagodna duszność Obrzęk gardła, zmiany głosu Obrzęk gardła Obrzęk naczynioruchowy warg	318	0	Nie dotyczy
Durham 2006	141	8	Nie opisano	136	1	Nie opisano
Khinchi 2004	23	3	Ból palców i widoczne żyły Problemy żołądkowo-jelitowe Swędzenie w ustach	24	1	Ból i osłabienie obu rąk
La Rosa 1999	20	4	Nie opisano	21	1	Nie opisano
Lima 2002	28	1	Uciążliwe miejscowe skutki uboczne	28	0	Nie dotyczy
Malling 2005	12	1	Uzłębienie i pęcherze w jamie ustnej	11	1	Swędzenie ust
Pajno 2003	15	1	Reakcja ogólnoustrojowa (ból brzucha, duszność, świszczący oddech)	15	0	Nie dotyczy

Pradaliar 1999	63	2	Pogarszające się objawy Wyraźne reakcje	63	2	Pogarszające się objawy Wyraźne reakcje
Rolnick- Werninghaus 2004	49	1	Ostre zaostrzenie astmy wymagające hospitalizacji	48	3	Nie opisano
Smith 2004	44	7	4 pacjentów z ogólnoustrojowymi, ale niezagrażającymi życiu działaniami niepożądanymi	45	-	Niewystarczające dane
Tonnel 2004 15	15	1	Swędzenie/pieczenie w ustach	17	1	Zakażenie dróg oddechowych
Vervloet 2006	38	1	Ból żołądka i wymioty	38	0	Nie dotyczy
Vourdas 1998	33	1	Zaostrzenie choroby alergiczej	29	0	Nie dotyczy
Voltoni 2001	15	1	Zaostrzenie nieżytu nosa i zespół alergii jamy ustnej	15	1	Duszność

Nasilenie zdarzeń niepożądanych

W pięciu badaniach zgłoszono zdarzenia niepożądane według ich nasilenia, ale nie wszystkie były związane z leczeniem. Większość zdarzeń niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie wymagała żadnego leczenia. Żadna z reakcji nie wymagała podania adrenaliny.

Podsumowując, zarówno miejscowe jak i ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane były częstsze w grupie SLIT niż w grupie placebo. Nie zgłoszono przypadków anafilaksji w żadnym badaniu. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych było częstsze w grupie SLIT, głównie z powodu miejscowych zdarzeń niepożądanych, których nasilenie było łagodne do umiarkowanego i nie wymagały one leczenia, dodatkowo w żadnym przypadku nie było konieczne podanie adrenaliny.

11. Dyskusja

W wyniku wykonanego przeglądu do analizy włączono 7 badań randomizowanych, w których przedstawiono porównanie bezpośrednie stosowania immunoterapii podjęzykowej z immunoterapią podawaną podskórnie. Podejście, zgodnie z którym rozszerzono wyszukiwanie o grupy terapeutyczne, do których interwencja i komparator przynależą, tj. SLIT oraz SCIT, jest zgodne z zapisami odnalezionych i opisanych w ramach APD Staloral 300 wytycznych klinicznych, w ramach których nie występuje rozróżnienie na poszczególne preparaty – zalecenia obejmują grupy terapeutyczne.

Na podstawie charakterystyk badań przeprowadzono analizę heterogeniczności między badaniami. Badania cechowały się zbliżonymi kryteriami włączenia i charakterystyką populacji, stosowaną interwencją (SLIT) i komparatorem (SCIT) oraz definicjami ocenianych efektów zdrowotnych. Ostatecznie do meta-analizy włączono 4 badania (Eifan 2010 [5], Karakoc-Aydiner 2015 [6], Wang 2017 [8] oraz Antunez 2008 [4]), ze względu na sposób raportowania wyników w trzech badaniach (Keles 2011 [7], Yukselen 2012/2013 [10, 11]), uniemożliwiający wiarygodną ich ekstrakcję.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej meta-analizy, bez względu na długość okresu obserwacji, nie stwierdzono różnic w skuteczności stosowania SLIT względem SCIT w aspekcie nasilenia objawów nieżytu nosa, astmy, częstości i rodzaju stosowanych leków w przypadku nasilenia objawów choroby. Na podstawie wyników meta-analizy nie można odrzucić zdefiniowanej hipotezy zerowej, stanowiącej o równorzędności pod względem skuteczności klinicznej ocenianych technologii medycznych.

Jedynie analizując wyniki subiektywnej oceny wizualnej skali analogowej (VAS) bez względu na okres obserwacji można stwierdzić, że istniała różnica na granicy istotności statystycznej między SLIT a SCIT. Dla poszczególnych okresów obserwacji (1 rok, 2 lata, 3 lata) istotnej statystycznie różnicy nie stwierdzono.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 badań wtórnych, w których przedstawiono porównanie SLIT vs. SCIT. W większości analizowanych badań wtórnych między SLIT a SCIT nie wykazano istotnych statystycznie różnic w aspekcie zmniejszania nasilenia objawów i stosowania leków, wnioskowano o porównywalnej skuteczności stosowania obydwu technologii w leczeniu nieżytu nosa spowodowanego alergią na kurz domowy. W badaniu wtórnym Ji 2023 wyniki analizy SUCRA stanowiły o największym prawdopodobieństwie technologii SLIT bycia najlepszą spośród porównywanych. Technologia SLIT w większości przeglądów charakteryzowała się lepszym profilem bezpieczeństwa niż SCIT, z istotnie mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych, przy jednoczesnym braku stwierdzenia jakichkolwiek przypadków anafilaksji. W szczególności w przeglądach Kim 2013 i Yang 2023, skupiających się wyłącznie na populacji pediatrycznej, wskazywano na istotnie większe bezpieczeństwo płynące ze stosowania SLIT w porównaniu z SCIT.

Przeanalizowano i opisano w sumie 5 badań rzeczywistej praktyki klinicznej oraz 5 badań prospektywnych, w których stosowano Staloral w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy u dzieci. Na podstawie opisanych badań rzeczywistej praktyki klinicznej oraz badań prospektywnych niższej jakości, można wnioskować o ogólnie istotnej poprawie u pacjentów pediatrycznych stosujących Staloral w aspekcie objawów nieżytu nosa, objawów astmatycznych oraz ogólnej poprawy jakości życia, przy jednoczesnym wykazanym bezpieczeństwie stosowania ocenianego produktu leczniczego.

W ramach dodatkowej analizy przedstawiono wyniki 4 badań randomizowanych, kontrolowanych placebo, w ramach których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Staloral w populacjach obejmujących populację wnioskowaną (tj. w wieku 5-11 lat). W badaniach raportowano wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego od 6 do 24 miesięcy. Pacjenci stosowali Staloral *Dpte/Dfar*

(SLIT) lub placebo. We wszystkich 4 analizowanych badaniach jako punkt końcowy oceniano nasilenie objawów (SS, ang. Symptom Score) oraz wyniki dotyczące zmiany w używanych lekach (MS, ang. Medication Score). Reaktywność skóry stanowiła punkt końcowy dla dwóch z analizowanych badań – Aydogan 2013 [32], Tseng 2008 [31] i Bahceiler 2001 [33].

Wśród włączonych badań randomizowanych Staloral vs placebo wyniki dot. skuteczności klinicznej, w tym redukcji objawów i stosowania leków, nie różniły się istotnie między grupami, wyjątek stanowiło odnotowanie istotnie statystycznie mniejszej liczby zaostrzeń astmy w grupie SLIT w porównaniu do grupy placebo w badaniu Bahceiler 2001. Należy jednak podkreślić, że w porównaniu do wartości wyjściowych stosowanie SLIT wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem liczby objawów i stosowanych leków w wyznaczonym okresie obserwacji. W przypadku punktu końcowego dot. reaktywności skóry stosowanie SLIT wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem reakcji alergicznych w testach skórnych. W przypadku analiz między grupami w niektórych przypadkach również obserwowano istotne statystycznie różnice między SLIT vs placebo, na korzyść SLIT. W analizie bezpieczeństwa terapia SLIT była ogólnie dobrze tolerowana, a działania niepożądane miały łagodny charakter. W badaniach nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych, a wśród najczęstszych wskazano na drętwienie/ swędzenie języka, owrzodzenie/ pieczenie jamy ustnej i krwawienie z nosa. Przy ocenie skuteczności preparatu Staloral względem placebo należy mieć na uwadze efekt placebo osiągany w badaniach oceniających immunoterapię alergenową w odczulaniu pacjentów. Brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej stosowania Staloral i placebo świadczy o istotnej poprawie zdrowotnej wynikającej z leczenia wnioskowaną technologią (w porównaniu do wartości wyjściowych). Jednocześnie należy uwzględnić fakt, iż placebo w rzeczywistej sytuacji refundacyjnej nie jest stosowane.

W analizowanych badaniach randomizowanych istotną statystycznie różnicę względem wartości wyjściowych na koniec okresu obserwacji raportowano również w ramieniu placebo. Świadczy to o skuteczności stosowania placebo w warunkach badań klinicznych, należy jednak podkreślić, że formułując wiarygodne wnioski o skuteczności danej interwencji powinno się przedstawić także dane na temat efektywności praktycznej.

W związku z tym przedstawiono uzupełniającą analizę badań rzeczywistej praktyki klinicznej, w ramach których stosowano Staloral lub Novo-Helisen Depot. W ramach owych badań wykazano, że preparat Staloral wykazuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż NHD, co czyni go szczególnie odpowiednim dla dzieci oraz do leczenia domowego, przy jednocześnie stwierdzonej zbliżonej efektywności stosowania.

Staloral jest technologią stosowaną w odczulaniu dzieci od 5 roku życia. Opisane w niniejszej analizie badania wskazują na udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii. Jednocześnie przeprowadzona meta-analiza, wraz z włączonymi badaniami wtórnymi i badaniami rzeczywistej praktyki klinicznej wykazały, iż stosowanie preparatu Staloral stanowi bezpieczniejszą opcję terapeutyczną w porównaniu do obecnie refundowanego preparatu Novo-Helisen Depot, przy zachowaniu porównywalnej skuteczności klinicznej względem przyjętego komparatora. Dodatkowo, mając na uwadze sytuację refundacyjną, w ramach której dla dzieci w wieku 5-11 lat jedyną możliwością leczenia jest immunoterapia podskórna, wiążąca się z istotnie częstszymi działaniami niepożądanymi oraz wymogiem podania jej w placówkach medycznych, wnioskuje się o leku Staloral, immunoterapii bezpieczniejszej, podawanej w warunkach domowych podjęzykowo, jako technologii, którą należy objąć refundacją.

12. Ograniczenia

- + W ramach metaanalizy badań bezpośrednio porównujących SLIT ze SCIT nie włączono badania, w ramach którego stosowano ocenianą technologię medyczną. Jednocześnie w celu zapewnienie wiarygodności wnioskowania w kontekście celu analizy włączano wyłącznie badania oceniających SLIT w postaci roztworu podjęzykowego,.
- + W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań porównujących stosowanie leku Staloral z komparatorem – Novo-Helisen Depot. Przedstawiono meta-analizę na podstawie badań porównujących SLIT oraz SCIT, stosowanych w tej samej postaci oraz składzie w porównaniu do technologii interwencji i komparatora.
- + W metaanalizie przyjmowano jako wyniki w ramionach wartości końcowe dla ocenianych punktów końcowych, przyjmując założenie o poprawnie przeprowadzonym procesie randomizacji w analizowanych badaniach, co przekłada się na brak różnic w charakterystykach wejściowych między ramionami badań.
- + Analizowane badania prospektywne przeważnie cechowały się niską liczebnością włączanych do analizy pacjentów. Dane z badań prospektywnych w niniejszej analizie klinicznej uzupełniono o badania rzeczywistej praktyki klinicznej, w których wykazano skuteczność kliniczną płynącą ze stosowania leku Staloral na podstawie wyników dotyczących większych populacji.

13. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy badań bezpośrednio porównujących stosowanie SLIT w postaci roztworu podjęzykowego ze stosowaniem SCIT w populacji dzieci z nieżytem nosa spowodowanym alergią na kurz domowy stwierdzono, że stosowanie obydwu technologii, bez względu na długość okresu obserwacji, jest równie skuteczne. W badaniach włączonych do metaanalizy nie stosowano wnioskowanej technologii, jednak przyjęto, iż produkty stosowanych w ramach immunoterapii alergenowej w postaci roztworów podjęzykowych oraz podania podskórnego stanowią grupy homogenne pod względem profilu skuteczności i bezpieczeństwa. W celu ograniczenia czynników zakłócających, umożliwiających uzyskanie zbliżonych do rzeczywistych wyników skuteczności stosowania Staloral we wnioskowanej populacji, zrezygnowano z włączania do metaanalizy badań oceniających SLIT w postaci tabletek. Na podstawie powyższego oraz przeprowadzonej oceny heterogeniczności badań uznano, iż metaanaliza stanowi wiarygodne źródło wnioskowania o równorzędności klinicznej Staloral względem Novo-Helisen Depot.

Przegląd badań wtórnych wykazał, iż w większości badań wnioskuje się o braku różnic w skuteczności klinicznej stosowania SLIT względem SCIT. Analiza SUCRA przeprowadzona w jednym z badań wykazała, iż SLIT stosowany w alergii na kurz domowy stanowi z największym prawdopodobieństwem najlepszą terapię wśród analizowanych immunoterapii alergenowych. Technologia SLIT w większości przeglądów charakteryzowała się lepszym profilem bezpieczeństwa niż SCIT, z istotnie mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych, przy jednoczesnym braku stwierdzenia jakichkolwiek przypadków anafilaksji. W szczególności w przeglądach Kim 2013 i Yang 2023, skupiających się wyłącznie na populacji pediatrycznej, wskazywano na istotnie większe bezpieczeństwo płynące ze stosowania SLIT w porównaniu z SCIT. Na podstawie przeglądu badań wtórnych wnioskuje się o istotnej poprawie bezpieczeństwa stosowania preparatów SLIT względem SCIT, przy zachowaniu skuteczności klinicznej w odczulaniu populacji dziecięcej.

W celu przedstawienia dodatkowego porównania stosowania Staloral względem Novo-Helisen Depot przeprowadzono przegląd pod względem badań rzeczywistej praktyki klinicznej stosowania obydwu preparatów. Zestawienie wyników raportowanych w odnalezionych badaniach RWE wskazują na znacząco niższą częstość występowania działań niepożądanych wśród pacjentów stosujących Staloral w porównaniu do pacjentów stosujących NHD. W odnalezionych badaniach SLIT odsetek pacjentów, u których stwierdzano reakcje miejscowe stanowił od 3% do ok 20%, natomiast w badaniach SCIT odsetek ten od 9,3% do 64%. Należy również podkreślić, że w przeciwieństwie to SCIT, stosowanie SLIT nie wiązało się z występowaniem ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Dodatkowo analiza badania Aslani 2023, w ramach którego porównywano dwie grupy (Staloral i SCIT) pod względem bezpieczeństwa wykazała, iż w grupie SCIT może dochodzić do zdarzeń niepożądanych nawet 9 razy częściej.

Na podstawie opisanych badań rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących preparatu Staloral, można wnioskować o istotnej poprawie u pacjentów pediatrycznych stosujących wnioskowaną technologię w aspekcie objawów nieżytu nosa, objawów astmatycznych oraz ogólnej poprawy jakości życia, przy jednoczesnym wykazanym bezpieczeństwie stosowania ocenianego produktu leczniczego

Analizując powyższe można wnioskować, iż SLIT wiąże się ze znikomą częstością reakcji ogólnoustrojowych. Zgłaszane działania niepożądane są głównie łagodne i miejscowe (np. świąd jamy ustnej lub problemy żołądkowo-jelitowe), a poważne działania niepożądane są niezwykle rzadkie.

Można również wnioskować o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa stosowania Staloral niż NHD, co czyni go szczególnie odpowiednim dla dzieci oraz do leczenia domowego, przy jednocześnie stwierdzonej zbliżonej efektywności stosowania.

W ramach analizy dodatkowej przedstawiono również 4 badania randomizowane, kontrolowane placebo, w ramach których analizowano skuteczność stosowania preparatu Staloral w warunkach klinicznych. W większości analizowanych punktów końcowych nie wykazano IS różnicy w skuteczności stosowania Staloral względem placebo, niemniej jednak zauważalna jest różnica w nasileniu objawów oraz stosowaniu leków związanych z objawami nieżytu nosa lub astmy względem wartości wejściowych. Przy analizie badań w warunkach klinicznych należy mieć na uwadze stwierdzony efekt placebo, szczególnie w przypadku stosowania immunoterapii alergenowej. Zgodnie z ustaleniami EAACI, opisanymi w publikacji Pfaar 2021 [33] średnie wartości efektu placebo w badaniach dotyczących odczulania alergii z użyciem immunoterapii alergenowej wynosiły 23-47% w populacji dziecięcej, a maksymalne wartości efektu placebo sięgały nawet 68-77%. Mając powyższe na uwadze, ogólny brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej stosowania Staloral i placebo świadczy o istotnej poprawie zdrowotnej wynikającej z leczenia wnioskowaną technologią. Jednocześnie należy uwzględnić fakt, iż placebo w rzeczywistej sytuacji refundacyjnej nie jest stosowane.

Staloral jest technologią obecnie stosowaną na rynku polskim w odczulaniu dzieci już od 5 roku życia. Opisane w niniejszej analizie badania wskazują na udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii. Jednocześnie analiza włączonych badań wtórnych i badań rzeczywistej praktyki klinicznej wykazała, iż stosowanie preparatu Staloral stanowi bezpieczniejszą opcję terapeutyczną w porównaniu do obecnie refundowanego preparatu Novo-Helisen Depot, przy zachowaniu porównywalnej skuteczności klinicznej względem przyjętego komparatora.

W ramach aktualnej sytuacji refundacyjnej, w ramach której dla dzieci w wieku 5-11 lat jedyną możliwością leczenia jest immunoterapia podskórna, objęcie finansowaniem ze środków publicznych Staloral 300 zapewni dostępność dla pacjentów technologii bezpieczniejszej, podawanej podjęzykowo w warunkach domowych.

14. Zgodność analiz z wymaganiami Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań

Element / definicja	Podstawa	Komentarz (rozdział)
Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, med. wnioskowaną technologią; - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; - metodyki badań	§ 4 ust. 1 pkt 3 i 4	2, 3, 4
Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	§ 4 ust. 1 pkt 5	6
Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	§ 4 ust. 3 pkt 1	6.3
Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	§ 4 ust. 3 pkt 2	3
Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	§ 4 ust. 3 pkt 3	18.1
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 ust. 3 pkt 4	3, 19
Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	§ 4 ust. 3 pkt 5	4, 18.12-18.17
Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	§ 4 ust. 3 pkt 5	4, 18.12-18.17
Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	§ 4 ust. 3 pkt 5	4, 18.12-18.17
Charakterystyki grupy osób badanych	§ 4 ust. 3 pkt 5	4, 18.12-18.17
Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	§ 4 ust. 3 pkt 5	4, 18.12-18.17
Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	§ 4 ust. 3 pkt 5	4, 18.12-18.17
Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	§ 4 ust. 3 pkt 5	4, 18.12-18.17
Wskazania źródeł finansowania badania	§ 4 ust. 3 pkt 5	4, 18.12-18.17
Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	§ 4 ust. 3 pkt 6	4, 18.12-18.17
Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja med. Żywności i Leków)	§ 4 ust. 3 pkt 7	13

W przypadku gdy nie istnieje technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównania z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	§ 4 ust. 4	n.d
Opis problemu zdrowotnego	§ 4 ust. 1 pkt 1	2 APD
Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	§ 4 ust. 1 pkt 1	2,6 APD
Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	§ 4 ust. 1 pkt 2	4 APD

15. Załączniki

15.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla SLIT/Staloral

PRZEGLĄD UZUPEŁNIAJĄCY

Tabela 21. Strategia wyszukiwania uzupełniającego w bazie Embase z dnia 04.06.2025 r.

Lp.	Kwerenda	Wynik
1	'sublingual immunotherapy'/exp	3403
2	subling*:ab,ti	20314
3	slit:ab,ti	30319
4	immuno*:ab,ti	3192838
5	immuno*:ab,ti AND subling*:ab,ti	5245
6	immuno*:ab,ti AND subling*:ab,ti OR slit:ab,ti OR 'sublingual immunotherapy'	33993
7	'allergic rhinitis'	52210
8	'pyroglyphidae'/exp	15120
9	mite*:ab,ti	35984
10	dust*:ab,ti	79617
11	dermatophagoides:ab,ti AND farinae:ab,ti	3202
12	'dermatophagoides pteronyssinus':ab,ti	4182
13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	102880
14	allerg*:ab,ti	348123
15	perenni*:ab,ti	19065
16	#13 OR #15	120669
17	#14 AND #16	29302
18	rhinitis*:ab,ti	52011
19	#14 AND #18	43440
20	#7 OR #19	58099
21	#17 AND #20	9536
22	'child'/exp	3704605
23	'adolescent'/exp	2117513
24	child*:ab,ti	2425128
25	adolescen*:ab,ti	531213
26	pediatric:ab,ti	615245
27	paediatric:ab,ti	141852
28	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	5462249
29	#6 AND #21 AND #28	582
30	'subcutaneous drug administration'/exp	106776
31	subcutan*:ab,ti	313741
32	scit:ab,ti	2020
33	#4 AND #31	59924
34	#30 OR #32 OR #33	162663
35	#29 AND #34	158
36	staloral	170
37	#35 OR #36	321

38	(#35 OR #36) AND [12-12-2024]/sd NOT [05-07-2025]/sd	13
----	--	----

Tabela 22. Strategia wyszukiwania uzupełniającego w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 04.06.2025 r.

Lp.	Kwerenda	Wynik
1	"Sublingual immunotherapy"[Mesh]	827
2	subling*[Title/Abstract]	13,619
3	slit[Title/Abstract]	23,494
4	immuno*[Title/Abstract]	2,378,652
5	(subling*[Title/Abstract]) AND (immuno*[Title/Abstract])	3,288
6	((("Sublingual immunotherapy"[Mesh]) OR (slit[Title/Abstract])) OR ((subling*[Title/Abstract]) AND (immuno*[Title/Abstract])))	25,456
7	"Rhinitis, Allergic"[Mesh]	24,884
8	"Pyroglyphidae"[Mesh]	4,047
9	mite*[Title/Abstract]	28,03
10	dust*[Title/Abstract]	53,811
11	dermatophagoides farinae[Title/Abstract]	1,994
12	dermatophagoides pteronyssinus[Title/Abstract]	2,923
13	(((((("Pyroglyphidae"[Mesh]) OR (mite*[Title/Abstract])) OR (dust*[Title/Abstract])) OR (dermatophagoides farinae[Title/Abstract])) OR (dermatophagoides pteronyssinus[Title/Abstract])))	73,144
14	allerg*[Title/Abstract]	235,889
15	perenni*[Title/Abstract]	18,199
16	((perenni*[Title/Abstract]) OR (((("Pyroglyphidae"[Mesh]) OR (mite*[Title/Abstract])) OR (dust*[Title/Abstract])) OR (dermatophagoides farinae[Title/Abstract])) OR (dermatophagoides pteronyssinus[Title/Abstract])))	90,595
17	((perenni*[Title/Abstract]) OR (((("Pyroglyphidae"[Mesh]) OR (mite*[Title/Abstract])) OR (dust*[Title/Abstract])) OR (dermatophagoides farinae[Title/Abstract])) OR (dermatophagoides pteronyssinus[Title/Abstract]))) AND (allerg*[Title/Abstract])	17,265
18	rhiniti*[Title/Abstract]	35,193
19	(rhiniti*[Title/Abstract]) OR ("Rhinitis, Allergic"[Mesh])	44,801
20	((rhiniti*[Title/Abstract]) OR ("Rhinitis, Allergic"[Mesh])) AND (((perenni*[Title/Abstract]) OR (((("Pyroglyphidae"[Mesh]) OR (mite*[Title/Abstract])) OR (dust*[Title/Abstract])) OR (dermatophagoides farinae[Title/Abstract])) OR (dermatophagoides pteronyssinus[Title/Abstract]))) AND (allerg*[Title/Abstract]))	5,592
21	((((rhiniti*[Title/Abstract]) OR ("Rhinitis, Allergic"[Mesh])) AND (((perenni*[Title/Abstract]) OR (((("Pyroglyphidae"[Mesh]) OR (mite*[Title/Abstract])) OR (dust*[Title/Abstract])) OR (dermatophagoides farinae[Title/Abstract])) OR (dermatophagoides pteronyssinus[Title/Abstract])))) AND (allerg*[Title/Abstract])) AND (((("Sublingual immunotherapy"[Mesh]) OR (slit[Title/Abstract])) OR ((subling*[Title/Abstract]) AND (immuno*[Title/Abstract]))))	559
22	"Child"[Mesh]	2,269,636
23	"Adolescent"[Mesh]	2,330,110
24	child*[Title/Abstract]	1,834,124
25	(adolescen) AND (adolescen*[Title/Abstract])	33
26	pediatric[Title/Abstract]	404,953
27	paediatric[Title/Abstract]	85,541

28	(((((paediatric[Title/Abstract]) OR (pediatric[Title/Abstract])) OR (adolescen*[Title/Abstract]))) OR (child*[Title/Abstract])) OR ("Adolescent"[Mesh]) OR ("Child"[Mesh])	4,245,281
29	(((((paediatric[Title/Abstract]) OR (pediatric[Title/Abstract])) OR (adolescen*[Title/Abstract]))) OR (child*[Title/Abstract])) OR ("Adolescent"[Mesh]) OR ("Child"[Mesh]) AND (((rhiniti*[Title/Abstract]) OR ("Rhinitis, Allergic"[Mesh])) AND (((perenni*[Title/Abstract]) OR (((("Pyroglyphidae"[Mesh]) OR (mite*[Title/Abstract])) OR (dust*[Title/Abstract])) OR (dermatophagoides farinae[Title/Abstract])) OR (dermatophagoides pteronyssinus[Title/Abstract])) AND (allerg*[Title/Abstract])) AND (((("Sublingual Immunotherapy"[Mesh]) OR (slit[Title/Abstract])) OR ((subling*[Title/Abstract]) AND (immuno*[Title/Abstract]))))	334
30	"Injections, Subcutaneous"[Mesh]	43,184
31	subcutan*[Title/Abstract]	207,165
32	(immuno*[Title/Abstract]) AND (subcutan*[Title/Abstract])	35,836
33	SCIT[Title/Abstract]	1,037
34	((SCIT[Title/Abstract]) OR (immuno*[Title/Abstract]) AND (subcutan*[Title/Abstract])) OR ("Injections, Subcutaneous"[Mesh])	76,001
35	((SCIT[Title/Abstract]) OR (immuno*[Title/Abstract]) AND (subcutan*[Title/Abstract])) OR ("Injections, Subcutaneous"[Mesh]) AND ((((((paediatric[Title/Abstract]) OR (pediatric[Title/Abstract])) OR (adolescen*[Title/Abstract])) OR (child*[Title/Abstract])) OR ("Adolescent"[Mesh]) OR ("Child"[Mesh]) AND (((rhiniti*[Title/Abstract]) OR ("Rhinitis, Allergic"[Mesh])) AND (((perenni*[Title/Abstract]) OR (((("Pyroglyphidae"[Mesh]) OR (mite*[Title/Abstract])) OR (dust*[Title/Abstract])) OR (dermatophagoides farinae[Title/Abstract])) OR (dermatophagoides pteronyssinus[Title/Abstract])) AND (allerg*[Title/Abstract])) AND (((("Sublingual Immunotherapy"[Mesh]) OR (slit[Title/Abstract])) OR ((subling*[Title/Abstract]) AND (immuno*[Title/Abstract]))))	110
36	stalloral	29
37	(stalloral) OR (((SCIT[Title/Abstract]) OR (immuno*[Title/Abstract]) AND (subcutan*[Title/Abstract])) OR ("Injections, Subcutaneous"[Mesh]) AND ((((((paediatric[Title/Abstract]) OR (pediatric[Title/Abstract])) OR (adolescen*[Title/Abstract])) OR (child*[Title/Abstract])) OR ("Adolescent"[Mesh]) OR ("Child"[Mesh]) AND (((rhiniti*[Title/Abstract]) OR ("Rhinitis, Allergic"[Mesh])) AND (((perenni*[Title/Abstract]) OR (((("Pyroglyphidae"[Mesh]) OR (mite*[Title/Abstract])) OR (dust*[Title/Abstract])) OR (dermatophagoides farinae[Title/Abstract])) OR (dermatophagoides pteronyssinus[Title/Abstract])) AND (allerg*[Title/Abstract])) AND (((("Sublingual Immunotherapy"[Mesh]) OR (slit[Title/Abstract])) OR ((subling*[Title/Abstract]) AND (immuno*[Title/Abstract]))))	137
38	(stalloral) OR (((SCIT[Title/Abstract]) OR (immuno*[Title/Abstract]) AND (subcutan*[Title/Abstract])) OR ("Injections, Subcutaneous"[Mesh]) AND ((((((paediatric[Title/Abstract]) OR (pediatric[Title/Abstract])) OR (adolescen*[Title/Abstract])) OR (child*[Title/Abstract])) OR ("Adolescent"[Mesh]) OR ("Child"[Mesh]) AND (((rhiniti*[Title/Abstract]) OR ("Rhinitis, Allergic"[Mesh])) AND (((perenni*[Title/Abstract]) OR (((("Pyroglyphidae"[Mesh]) OR (mite*[Title/Abstract])) OR (dust*[Title/Abstract])) OR (dermatophagoides farinae[Title/Abstract])) OR (dermatophagoides pteronyssinus[Title/Abstract])) AND (allerg*[Title/Abstract])) AND (((("Sublingual Immunotherapy"[Mesh]) OR (slit[Title/Abstract])) OR ((subling*[Title/Abstract]) AND (immuno*[Title/Abstract]))))	2

from 2024/12/12 - 2025/4/6

tabela 23. Strategia wyszukiwania uzupełniającego w bazie Cochrane Library z dnia 04.06.2025 r.

Lp.	Kwerenda	Wynik
1	MeSH descriptor: [Sublingual Immunotherapy] explode all trees	198

2	{subling*}:ti,ab,kw	5663
3	{slit}:ti,ab,kw	3130
4	{immuno*}:ti,ab,kw	138219
5	#2 AND #4	1415
6	#1 OR #3 OR #5	3864
7	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees	3778
8	MeSH descriptor: [Pyroglyphidae] explode all trees	337
9	{mite*}:ti,ab,kw	2323
10	{dust*}:ti,ab,kw	2620
11	{dermatophagoides farinae}:ti,ab,kw	259
12	{dermatophagoides pteronyssinus}:ti,ab,kw	575
13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	3407
14	{allerg*}:ti,ab,kw	34723
15	{perenni*}:ti,ab,kw	2409
16	#13 OR #15	5432
17	#14 AND #16	3951
18	{rhiniti*}:ti,ab,kw	11624
19	#7 OR #18	11626
20	#19 AND #17 AND #6	409
21	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	82406
22	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	137104
23	{child*}:ti,ab,kw	215744
24	{adolescen*}:ti,ab,kw	177108
25	{pediatric}:ti,ab,kw	46266
26	{paediatric}:ti,ab,kw	46266
27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	337987
28	#20 AND #27	228
29	MeSH descriptor: [Injections, Subcutaneous] explode all trees	5673
30	{subcutan*}:ti,ab,kw	41773
31	#4 AND #30	7688
32	SCIT	402
33	#29 OR #31 OR #32	12327
34	#28 AND #33	41
35	staloral	37
36	#34 OR #35 with Cochrane Library publication date [between Dec 2024 and Jun 2025]	0

PRZEGŁĄD PIERWOTNY

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Embase z dnia 12.12.2024 r.

Lp.	Kwerenda	Wynik
1	'sublingual immunotherapy'/exp OR 'sublingual immunotherapy'	4295
2	subling*:ab,ti	19042
3	slit:ab,ti	28979

4	immuno*:ab,ti	3086062
5	immuno*:ab,ti AND subling*:ab,ti	5022
6	immuno*:ab,ti AND subling*:ab,ti OR slit:ab,ti OR 'sublingual immunotherapy'	32505
7	'allergic rhinitis'	49749
8	'pyroglyphidae'	682
9	mite*:ab,ti	34873
10	dust*:ab,ti	77738
11	dermatophagoides AND farinae:ab,ti	3379
12	'dermatophagoides pteronyssinus':ab,ti	4108
13	'pyroglyphidae' OR mite*:ab,ti OR dust*:ab,ti OR (dermatophagoides AND farinae:ab,ti) OR (dermatophagoides AND pteronyssinus:ab,ti)	98043
14	allerg*:ab,ti	334793
15	perenni*:ab,ti	18263
16	perenni*:ab,ti OR 'pyroglyphidae' OR mite*:ab,ti OR dust*:ab,ti OR (dermatophagoides AND farinae:ab,ti) OR (dermatophagoides AND pteronyssinus:ab,ti)	115126
17	(perenni*:ab,ti OR 'pyroglyphidae' OR mite*:ab,ti OR dust*:ab,ti OR (dermatophagoides AND farinae:ab,ti) OR (dermatophagoides AND pteronyssinus:ab,ti)) AND allerg*:ab,ti	27035
18	grass*:ab,ti	59924
19	birch*:ab,ti	8706
20	season*:ab,ti	241847
21	pollen:ab,ti	40186
22	pollen:ab,ti OR birch*:ab,ti OR season*:ab,ti OR grass*:ab,ti	326441
23	(pollen:ab,ti OR birch*:ab,ti OR season*:ab,ti OR grass*:ab,ti) AND allerg*:ab,ti	27844
24	rhinitis*:ab,ti	49749
25	rhinitis*:ab,ti OR 'rhinitis, allergic'	49777
26	((pollen:ab,ti OR birch*:ab,ti OR season*:ab,ti OR grass*:ab,ti) AND allerg*:ab,ti OR ((perenni*:ab,ti OR 'pyroglyphidae' OR mite*:ab,ti OR dust*:ab,ti OR (dermatophagoides AND farinae:ab,ti) OR (dermatophagoides AND pteronyssinus:ab,ti)) AND allerg*:ab,ti))	47925
27	((pollen:ab,ti OR birch*:ab,ti OR season*:ab,ti OR grass*:ab,ti) AND allerg*:ab,ti OR ((perenni*:ab,ti OR 'pyroglyphidae' OR mite*:ab,ti OR dust*:ab,ti OR (dermatophagoides AND farinae:ab,ti) OR (dermatophagoides AND pteronyssinus:ab,ti)) AND allerg*:ab,ti)) AND (rhinitis*:ab,ti OR 'rhinitis, allergic')	14419
28	((pollen:ab,ti OR birch*:ab,ti OR season*:ab,ti OR grass*:ab,ti) AND allerg*:ab,ti OR ((perenni*:ab,ti OR 'pyroglyphidae' OR mite*:ab,ti OR dust*:ab,ti OR (dermatophagoides AND farinae:ab,ti) OR (dermatophagoides AND pteronyssinus:ab,ti)) AND allerg*:ab,ti)) AND (rhinitis*:ab,ti OR 'rhinitis, allergic') AND (immuno*:ab,ti AND subling*:ab,ti OR slit:ab,ti OR 'sublingual immunotherapy')	1485
29	'child'	3416884
30	'adolescent'	2187532
31	child*:ab,ti	2324926
32	adolescen*:ab,ti	503678
33	pediatric:ab,ti	579086
34	paediatric:ab,ti	135640
35	paediatric:ab,ti OR pediatric:ab,ti OR adolescen*:ab,ti OR child*:ab,ti OR 'adolescent' OR 'child'	4941353
36	(paediatric:ab,ti OR pediatric:ab,ti OR adolescen*:ab,ti OR child*:ab,ti OR 'adolescent' OR 'child') AND ((pollen:ab,ti OR birch*:ab,ti OR season*:ab,ti OR grass*:ab,ti) AND allerg*:ab,ti OR ((perenni*:ab,ti OR 'pyroglyphidae' OR mite*:ab,ti OR dust*:ab,ti OR (dermatophagoides AND farinae:ab,ti) OR (dermatophagoides AND pteronyssinus:ab,ti)) AND allerg*:ab,ti)) AND	719

	(rhinitis*:ab,ti OR 'rhinitis, allergic') AND (immuno*:ab,ti AND subling*:ab,ti OR scit:ab,ti OR 'sublingual immunotherapy')	
37	stalloral	162
38	subcutan*:ab,ti	296135
39	#4 AND #38	56462
40	'subcutaneous drug administration'	277574
41	scit:ab,ti	1928
42	#39 OR #40 OR #41	323007
43	#36 AND #42	201
44	#37 OR #43	353

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 12.12.2024 r.

Lp.	Kweranda	Wynik
1	"Sublingual immunotherapy"[MeSH Terms]	805
2	"subling**"[Title/Abstract]	13,394
3	"slit"[Title/Abstract]	23,023
4	"immuno**"[Title/Abstract]	2,323,716
5	"immuno**"[Title/Abstract] AND "subling**"[Title/Abstract]	3,227
6	("immuno**"[Title/Abstract] AND "subling**"[Title/Abstract]) OR "slit"[Title/Abstract] OR "Sublingual immunotherapy"[MeSH Terms]	24,951
7	"rhinitis, allergic"[MeSH Terms]	24,622
8	"Pyroglyphidae"[MeSH Terms]	3,957
10	"mite**"[Title/Abstract]	27,374
11	"dust**"[Title/Abstract]	52,713
12	"dermatophagoides farinae"[Title/Abstract]	1,963
13	"dermatophagoides pteronyssinus"[Title/Abstract]	2,9
14	"Pyroglyphidae"[MeSH Terms] OR "mite**"[Title/Abstract] OR "dust**"[Title/Abstract] OR "dermatophagoides farinae"[Title/Abstract] OR "dermatophagoides pteronyssinus"[Title/Abstract]	71,565
15	"allerg**"[Title/Abstract]	231,474
16	"perenni**"[Title/Abstract]	17,605
17	"perenni**"[Title/Abstract] OR "Pyroglyphidae"[MeSH Terms] OR "mite**"[Title/Abstract] OR "dust**"[Title/Abstract] OR "dermatophagoides farinae"[Title/Abstract] OR "dermatophagoides pteronyssinus"[Title/Abstract]	88,431
18	("perenni**"[Title/Abstract] OR ("Pyroglyphidae"[MeSH Terms] OR "mite**"[Title/Abstract] OR "dust**"[Title/Abstract] OR "dermatophagoides farinae"[Title/Abstract] OR "dermatophagoides pteronyssinus"[Title/Abstract])) AND "allerg**"[Title/Abstract]	17,022
19	"grass**"[Title/Abstract]	56,076
20	"birch**"[Title/Abstract]	6,374
21	"season**"[Title/Abstract]	213,841

22	"pollen"[Title/Abstract]	35,203
23	"pollen"[Title/Abstract] OR "birch"[Title/Abstract] OR "season"[Title/Abstract] OR "grass"[Title/Abstract]	294,668
24	("pollen"[Title/Abstract] OR "birch"[Title/Abstract] OR "season"[Title/Abstract] OR "grass"[Title/Abstract]) AND "allerg"[Title/Abstract]	16,836
25	"rhinitis"[Title/Abstract]	34,324
26	"rhinitis"[Title/Abstract] OR "rhinitis, allergic"[MeSH Terms]	43,938
27	((("pollen"[Title/Abstract] OR "birch"[Title/Abstract] OR "season"[Title/Abstract] OR "grass"[Title/Abstract]) AND "allerg"[Title/Abstract]) OR (("perenni"[Title/Abstract] OR ("Pyroglyphidae"[MeSH Terms] OR "mite"[Title/Abstract] OR "dust"[Title/Abstract] OR "dermatophagoides farinae"[Title/Abstract] OR "dermatophagoides pteronyssinus"[Title/Abstract])) AND "allerg"[Title/Abstract]))	30,002
28	((("pollen"[Title/Abstract] OR "birch"[Title/Abstract] OR "season"[Title/Abstract] OR "grass"[Title/Abstract]) AND "allerg"[Title/Abstract]) OR (("perenni"[Title/Abstract] OR ("Pyroglyphidae"[MeSH Terms] OR "mite"[Title/Abstract] OR "dust"[Title/Abstract] OR "dermatophagoides farinae"[Title/Abstract] OR "dermatophagoides pteronyssinus"[Title/Abstract])) AND "allerg"[Title/Abstract])) AND ("rhinitis"[Title/Abstract] OR "rhinitis, allergic"[MeSH Terms])	11,628
29	((("pollen"[Title/Abstract] OR "birch"[Title/Abstract] OR "season"[Title/Abstract] OR "grass"[Title/Abstract]) AND "allerg"[Title/Abstract]) OR (("perenni"[Title/Abstract] OR ("Pyroglyphidae"[MeSH Terms] OR "mite"[Title/Abstract] OR "dust"[Title/Abstract] OR "dermatophagoides farinae"[Title/Abstract] OR "dermatophagoides pteronyssinus"[Title/Abstract])) AND "allerg"[Title/Abstract])) AND ("rhinitis"[Title/Abstract] OR "rhinitis, allergic"[MeSH Terms]) AND ((("immuno"[Title/Abstract] AND "subling"[Title/Abstract]) OR "slit"[Title/Abstract] OR "Sublingual Immunotherapy"[MeSH Terms])	988
30	"Child"[MeSH Terms]	2,240,433
31	"Adolescent"[MeSH Terms]	2,292,454
32	"child"[Title/Abstract]	1,792,515
33	"adolescen"[Title/Abstract]	407,816
34	"pediatric"[Title/Abstract]	388,936
35	"paediatric"[Title/Abstract]	82,757
36	"paediatric"[Title/Abstract] OR "pediatric"[Title/Abstract] OR "adolescen"[Title/Abstract] OR "child"[Title/Abstract] OR "Adolescent"[MeSH Terms] OR "Child"[MeSH Terms]	4,168,132
37	((("paediatric"[Title/Abstract] OR "pediatric"[Title/Abstract] OR "adolescen"[Title/Abstract] OR "child"[Title/Abstract] OR "Adolescent"[MeSH Terms] OR "Child"[MeSH Terms]) AND (((("pollen"[Title/Abstract] OR "birch"[Title/Abstract] OR "season"[Title/Abstract] OR "grass"[Title/Abstract]) AND "allerg"[Title/Abstract]) OR (("perenni"[Title/Abstract] OR ("Pyroglyphidae"[MeSH Terms] OR "mite"[Title/Abstract] OR "dust"[Title/Abstract] OR "dermatophagoides farinae"[Title/Abstract] OR "dermatophagoides pteronyssinus"[Title/Abstract])) AND "allerg"[Title/Abstract])) AND ("rhinitis"[Title/Abstract] OR "rhinitis, allergic"[MeSH Terms])) AND ((("immuno"[Title/Abstract] AND "subling"[Title/Abstract]) OR "slit"[Title/Abstract] OR "Sublingual Immunotherapy"[MeSH Terms])	536
38	"staloral"[All Fields]	29
39	"injections, subcutaneous"[MeSH Terms]	42,882
40	"subcutan"[Title/Abstract]	202,878

41	"subcutan"[Title/Abstract] AND "immuno"[Title/Abstract]	34,805
42	"SCIT"[Title/Abstract]	1,015
43	"SCIT"[Title/Abstract] OR ("subcutan"[Title/Abstract] AND "immuno"[Title/Abstract]) OR "injections, subcutaneous"[MeSH Terms]	74,716
44	("staloral"[All Fields] OR ("paediatric"[Title/Abstract] OR "pediatric"[Title/Abstract] OR "adolescen"[Title/Abstract] OR "child"[Title/Abstract] OR "Adolescent"[MeSH Terms] OR "Child"[MeSH Terms]) AND (((("pollen"[Title/Abstract] OR "birch"[Title/Abstract] OR "season"[Title/Abstract] OR "grass"[Title/Abstract]) AND "allerg"[Title/Abstract]) OR ((("perenni"[Title/Abstract] OR ("Pyroglyphidae"[MeSH Terms] OR "mite"[Title/Abstract] OR "dust"[Title/Abstract] OR "dermatophagoides farinae"[Title/Abstract] OR "dermatophagoides pteronyssinus"[Title/Abstract])) AND "allerg"[Title/Abstract])) AND ("rhinitis"[Title/Abstract] OR "rhinitis, allergic"[MeSH Terms]) AND ((("immuno"[Title/Abstract] AND "subling"[Title/Abstract]) OR "slit"[Title/Abstract] OR "Sublingual immunotherapy"[MeSH Terms]))) AND ("SCIT"[Title/Abstract] OR ("subcutan"[Title/Abstract] AND "immuno"[Title/Abstract]) OR "injections, subcutaneous"[MeSH Terms]))	177

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library z dnia 12.12.2024 r.

Lp.	Kwerenda	Wynik
#1	{subling*}:ti,ab,kw	5661
#2	{slit}:ti,ab,kw	3135
#3	{immuno*}:ti,ab,kw	138323
#4	#1 AND #3	1458
#5	MeSH descriptor: [Sublingual immunotherapy] explode all trees	232
#6	#2 OR #4 OR #5	3884
#7	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees	3892
#8	MeSH descriptor: [Pyroglyphidae] explode all trees	367
#9	{mite*}:ti,ab,kw	2363
#10	{dust*}:ti,ab,kw	2634
#11	{Dermatophagoides farinae}:ti,ab,kw	267
#12	{Dermatophagoides pteronyssinus}:ti,ab,kw	593
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	3426
#14	{allerg*}:ti,ab,kw	34692
#15	{perenni*}:ti,ab,kw	2450
#16	#13 OR #15	5488
#17	#14 AND #16	4020
#18	{grass*}:ti,ab,kw	2582
#19	{birch*}:ti,ab,kw	816

#20	{season*}:ti,ab,kw	12344
#21	(pollen):ti,ab,kw	4081
#22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	14709
#23	#14 AND #22	6284
#24	(rhinitis*):ti,ab,kw	11793
#25	#7 OR #24	11794
#26	#17 OR #23	9323
#27	#25 AND #26	6450
#28	#6 AND #27	780
#29	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	83722
#30	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	139416
#31	#29 OR #30 OR (child*):ti,ab,kw OR (adolescen*):ti,ab,kw OR (pediatric):ti,ab,kw OR (paediatric):ti,ab,kw	336352
#32	#28 AND #31	420
#33	staloral	40
#34	#32 OR #33	451
#35	MeSH descriptor: [Injections, Subcutaneous] explode all trees	5796
#36	#3 AND (subcutan*):ti,ab,kw	7778
#37	#35 OR #36 OR (SCIT):ti,ab,kw	12509
#38	#34 AND #37	73

15.2. Strategia wyszukiwania badań obserwacyjnych rzeczywistej praktyki klinicznej dla Novo-Helisen Depot

PRZEGŁĄD UZUPEŁNIAJĄCY

Tabela 27. Strategia wyszukiwania uzupełniającego w bazie Embase z dnia 04.06.2025 r.

Lp.	Kwerenda	Wynik
1	('novo helisen'/exp OR 'novo helisen') AND ('depot'/exp OR depot)	62
2	novohelisen	50
3	'novo helisen'	85
4	allergopharma	791
5	subcutaneous:ab,ti	248627
6	scit:ab,ti	2020
7	#5 OR #6	249077
8	#4 AND #7	161
9	#1 OR #2 OR #3 OR #8	230
10	(#1 OR #2 OR #3 OR #8) AND [16-01-2025]/sd NOT [02-07-2025]/sd	6

Tabela 28. Strategia wyszukiwania uzupełniającego w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 04.06.2025 r.

Lp.	Kwerenda	Wynik
1	"Novo-Helisen Depot" [Supplementary Concept]	5
2	novohelisen	19
3	novo-helisen	23
4	allergopharma	561
5	subcutaneous[Title/Abstract]	165,684
6	SCIT[Title/Abstract]	1,037
7	#4 OR #5	166,197
8	#3 AND #6	3
9	#1 OR #2 OR #3 OR #8	25
10	#1 OR #2 OR #3 OR #8, from 2025/1/16 - 2025/6/4	0

Tabela 29. Strategia wyszukiwania uzupełniającego w bazie Cochrane Library z dnia 04.06.2025 r.

Lp.	Kwerenda	Wynik
#1	novohelisen	8
#2	novo-helisen	10
#3	allergopharma	55
#4	{subcutaneous}:ti,ab,kw	35331
#5	{SCIT}:ti,ab,kw	412
#6	#4 OR #5	35441
#7	#3 AND #6	33
#8	#1 OR #2 OR #7	40
#9	#1 OR #2 OR #7 with Cochrane Library publication date from Jan 2025 to Jun 2025	0

PRZEGLĄD PIERWOTNY

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Embase z dnia 16.01.2025 r.

Lp.	Kwerenda	Wynik
#1	'novo helisen depot'	49
#2	novohelisen	47
#3	'novo helisen'	80
#4	allergopharma	783
#5	subcutaneous:ab,ti	236076
#6	scit:ab,ti	1933
#7	#5 OR #6	236504
#8	#4 AND #7	160
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #8	225

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 16.01.2025 r.

Lp.	Kwerenda	Wynik
#1	"Novo-Helisen Depot"[Supplementary Concept]	5
#2	"novohelisen"[All Fields]	19
#3	"novo"[All Fields] AND "helisen"[All Fields]	23
#4	"Allergopharma"[All Fields]	523
#5	"Subcutaneous"[Title/Abstract]	162,638
#6	"SCIT"[Title/Abstract]	1,017
#7	"SCIT"[Title/Abstract] OR "Subcutaneous"[Title/Abstract]	162,834
#8	("SCIT"[Title/Abstract] OR "Subcutaneous"[Title/Abstract]) AND "Allergopharma"[All Fields]	44
#9	((("SCIT"[Title/Abstract] OR "Subcutaneous"[Title/Abstract]) AND "Allergopharma"[All Fields]) OR ("novo"[All Fields] AND "helisen"[All Fields]) OR "novohelisen"[All Fields] OR "Novo-Helisen Depot"[Supplementary Concept])	66

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library z dnia 16.01.2025 r.

Lp.	Kwerenda	Wynik
#1	novohelisen	8
#2	novo-helisen	10
#3	allergopharma	55
#4	(subcutaneous):ti,ab,kw	35331
#5	{SCIT}:ti,ab,kw	412
#6	#4 OR #5	35441
#7	#3 AND #6	33
#8	#1 OR #2 OR #7	42

15.3. Narzędzia oceny wiarygodności badań

Tabela 33. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB-2

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / Bi)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędów systematycznych wynikających z procesu randomizacji		

1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		<u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> / BI
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji?		<u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> / BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		<u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND / Faworyzuje interwencję / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?		<u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		<u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.2 lub 2.2 była <u>T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		NA / <u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była <u>T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		NA / <u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była <u>T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		NA / <u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		<u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była <u>N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał zaszacowanego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		NA / <u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND / Faworyzuje interwencję / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt wynikający z przestrzegania zaleceń dot. interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		<u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> / BI

2.2. Czy opiekunowie i osoby przeprowadzające interwencje były świadome interwencji przydzielonych uczestnikom w trakcie badania?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy ważne interwencje nieobjęte protokołem były zrównoważone w grupach interwencyjnych?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.4. [Jeśli dotyczy:] Czy wystąpiły uchybienia w realizacji interwencji, które mogły mieć wpływ na jej wynik?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.5. [Jeśli dotyczy:] Czy doszło do nieprzestrzegania wyznaczonego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki uczestników?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.6. Jeśli odpowiedź na 2.3 była N/PN albo odpowiedź na 2.4 lub 2.5 była T/TP/BI: Czy zastosowano odpowiednią analizę w celu oszacowania wpływu stosowania się do interwencji?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek błędu wynikającego z odstępstw od zamierzonych interwencji?		ND / Faworyzuje interwencję / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		<u>T</u> / PT / <u>PN</u> / N / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości??		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND / Faworyzuje interwencję / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była T/PN/BI: Czy osoba oceniająca dane		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI

punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI : czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND / Faworyzuje interwencję / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasklepione dane?		T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z ...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		T / PT / PN / N / BI
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND / Faworyzuje interwencję / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND / Faworyzuje interwencję / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego		
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego	Kryteria	
Niskie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie jest obciążone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku. Lub Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	

Ocena ryzyka błędów systematycznych: odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania.
T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 34. Kwestionariusz oceny jakości badań kohortowych w skali NOS

Raport z oceny ryzyka błędów systematycznych badania		
Referencja		
Akronim badania w analizie		
Pytania		Komentarz
CZĘŚĆ 1: DOBÓR PACJENTÓW		
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	☐ w sposób właściwy reprezentuje przeciętnego chorego w populacji generalnej * ☐ w pewnym stopniu reprezentuje przeciętnego chorego w populacji generalnej * ☐ wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarzy, ochotnicy ☐ brak opisu	
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik	☐ dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji * ☐ dobrani w inny sposób ☐ brak opisu	
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	☐ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * ☐ ustrukturyzowany wywiad * ☐ spontaniczne raportowanie ☐ brak opisu	
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	☒ tak * ☐ nie	
Ocena	Wybierz element: / 4	
CZĘŚĆ 2: CZYNNIKI ZAKŁÓCAJĄCE		
1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem najważniejszych czynników zakłócających * ☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających *	
Ocena	Wybierz element: / 2	
CZĘŚĆ 3: OCENA EFEKTÓW ZDROWOTNYCH		
1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	☐ tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby * ☐ łączenie rekordów (ang. <i>record linkage</i>) * ☐ spontaniczne zgłoszenia pacjentów ☐ brak opisu	
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	☐ tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) * ☐ nie	
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	☒ tak * ☐ niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędów – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie	

	☐ odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% lub brak opisu pacjentów utraconych z badania ☐ nie podano	
Ocena	Wybierz element: / 3	
Końcowa ocena badania		
Ocena	Wybierz element: / 9	
Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające.		

Tabela 35. Kwestionariusz oceny jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR-2 – tłumaczenie własne

Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR-2)	
Szczegóły przeglądu systematycznego	
Referencja	
Tytuł	
Pytania	
Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO? <i>(Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?)</i>	☐ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli zawiera opis WSZYSTKICH poniższych: ☐ populacja ☐ interwencja ☐ komparator ☐ punkty końcowe Opcjonalne (zalecane): ☐ ramy czasowe okresu obserwacji	
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem oraz czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? <i>(Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?)</i>	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
„Częściowo tak” jeśli: Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, ang. <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: ☐ pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć ☐ strategia wyszukiwania ☐ kryteria włączenia i wykluczenia ☐ ocena ryzyka błędu systematycznego „Tak” jeśli: Protokół zawiera wszystkie powyższe oraz jest zarejestrowany i zawiera wszystkie poniższe: ☐ plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana ☐ plan badania heterogeniczności ☐ uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu	
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu? <i>(Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?)</i>	☐ Tak ☐ Nie

„Tak” jeśli: W przeglądzie uwzględniono jedno z poniższych: ☐ uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT ☐ uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT ☐ uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT	
4. Czy zastosowano kompleksową strategię wyszukiwania literatury? (<i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>) „Częściowo tak” jeśli spełniono WSZYSTKIE z poniższych: ☐ przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) ☐ podano użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ☐ w przypadku zastosowania ograniczeń odnośnie publikacji (np. język publikacji) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania „Tak” jeśli dodatkowo spełniono WSZYSTKIE z poniższych: ☐ przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań ☐ przeszukano rejestry badań klinicznych ☐ konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny ☐ gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę ☐ wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? (<i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>) „Tak” jeśli spełniono JEDNO z poniższych: ☐ ≥ 2 analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu ☐ 2 analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność ($\geq 80\%$), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	☐ Tak ☐ Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? (<i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>) „Tak” jeśli spełniono JEDNO z poniższych: ☐ ≥ 2 analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować ☐ 2 analityków wykonało ekstrakcję danych próbki badań i osiągnęło wysoką zgodność ($\geq 80\%$), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	☐ Tak ☐ Nie
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? (<i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>) „Częściowo tak” jeśli: ☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu „Tak” jeśli dodatkowo: ☐ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu? (<i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>) „Częściowo tak” jeśli spełniono WSZYSTKIE poniższe: ☐ opisano populację ☐ opisano interwencję ☐ opisano komparator	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie

☐ opisano punkty końcowe ☐ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie "Tak", jeśli dodatkowo spełniono WSZYSTKIE poniższe: ☐ szczegółowo opisano populację ☐ szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ opisano warunki/lokalizację danego badania ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (ang. <i>follow-up</i>)	
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?)	
<u>Dla RCT:</u> Dla „częściowo tak” ocena ryzyka błędu systematycznego uwzględniała: ☐ brak ukrycia kodu alokacji oraz ☐ brak zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) Dla „tak” ocena ryzyka błędu systematycznego uwzględniała, czy: ☐ sekwencja alokacji nie była w pełni losowa ☐ selektywnie raportowano wyniki dla określonego punktu końcowego spośród wielu pomiarów lub analiz	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Tylko nie-RCT
<u>Dla nie-RCT (ang. <i>non-randomised studies of interventions</i>):</u> Dla „częściowo tak” ocena ryzyka uwzględniała obecność: ☐ czynników zakłócających oraz ☐ błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>) Dla „tak” ocena ryzyka uwzględniała: ☐ metody stosowane do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz ☐ selektywne raportowanie wyników i/lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Tylko RCT
10. Czy przedstawiono informacje na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?)	
„Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie zamieszczono informacje o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu Komentarz: jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania poszczególnych badań, ale nie zostały zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.	☐ Tak ☐ Nie
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? (If meta-analysis was performed, did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?)	
<u>Dla RCT:</u> „Tak” jeśli: ☐ przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ zbadano przyczyny heterogeniczności	☐ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
<u>Dla nie-RCT:</u> „Tak” jeśli WSZYSTKIE poniższe:	☐ Tak ☐ Nie

☐ przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ syntezy wyników dokonano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie syntezy wyników na podstawie danych surowych ☐ ORAZ przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań	☐ Brak MA
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników? <i>(If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?)</i>	☐ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
„Tak” jeśli: ☐ przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku błędu ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym ryzyku błędu w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu	
13. Czy wzięto pod uwagę ryzyko błędu dla poszczególnych badań w ramach interpretacji/omówienia wyników przeglądu? <i>(Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?)</i>	☐ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim ryzyku błędu ☐ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i omówiono zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników? <i>(Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?)</i>	☐ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu <i>lub</i> ☐ w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu	
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu systematycznego publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? <i>(If they performed quantitative synthesis, did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small-study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?)</i>	☐ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
„Tak” jeśli: ☐ wynik oceny ryzyka błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu	
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu? <i>(Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?)</i>	☐ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli:	

☐ autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub ☐ autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku potencjalnego konfliktu interesów		
Podsumowanie		
Liczba odpowiedzi negatywnych		- / 18
Liczba odpowiedzi negatywnych w domenach kluczowych		- / 9
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego		Wybierz element.
Kryteria końcowej oceny jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego		
WYSOKA	Przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. <i>Brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową</i>	
UMIARKOWANA	Przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. <i>Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową. Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej.</i>	
NISKA	Przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. <i>Jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.</i>	
KRYTYCZNIE NISKA	Nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. <i>Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie kluczowej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.</i>	

15.4. Ocena wiarygodności badania Eifan 2010 [5]

Tabela 36 Ocena ryzyka błędów systematycznych przy pomocy narzędzia RoB-2: Eifan 2010

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB-2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Eifan 2010
Projekt badania:	
☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grup) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	SLIT
Komparator	SCIT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędów:	
Odpowiedź	O1: TRSS (Total Rhinitis Symptom Score) – Całkowity wynik objawów nieżytu nosa O2: TASS (Total Asthma Symptom Score) – Całkowity wynik objawów astmy O3: TSS (Total Symptom Score) – Całkowity wynik objawów O4: TMS (Total Medication Score) – Całkowity wynik stosowanych leków O5: VAS (Visual Analog Scale) – Wynik wizualnej skali analogowa
Określ oceniany wynik liczbowy:	
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 (95%CI: 0,83; 2,77) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	O1: TRSS (Total Rhinitis Symptom Score): średnia dla SLIT po 12 miesiącach 1,5(1,0), SLIT vs farmakoterapia p=0,03 O2: TASS (Total Asthma Symptom Score): średnia dla SLIT po 12 miesiącach 0,2 (0,4), SLIT vs farmakoterapia p=0,02 O3: TSS (Total Symptom Score): średnia dla SLIT po 12 miesiącach 1,4(1,5), SLIT vs farmakoterapia p=0,01 O4: TMS (Total Medication Score): średnia dla SLIT po 12 miesiącach 1,2(0,9), SLIT vs farmakoterapia p=0,03 O5: VAS (Visual Analog Scale): średnia dla SLIT po 12 miesiącach 2,7 (2,1), SLIT vs farmakoterapia p=0,03, p=0,01 dla CFB
Jeśli celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku ...?	
☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia, ang. the 'intention-to-treat' effect, ITT effect) ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem, ang. the 'per-protocol' effect, PP effect)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędów systematycznych? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (ang. statistical analysis plan, SAP) ☐ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, ang. GSK Clinical Study Register record) ☐ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace)	

☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, rakiet zatwierdzenia leku)
☐ Wniosek do komisji etyki badań
☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
☐ Osobista komunikacja z badaczem
☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 37 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Eigan-2010

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Randomizacja z wykorzystaniem wygenerowanego komputerowo algorytmu randomizacji	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Tak	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Na podstawie wartości procentowych poszczególnych parametrów opisujących populację można wnioskować o prawidłowo przeprowadzonym procesie randomizacji między grupami. W tekście podano informację o homogeniczności grup, jednak nie podano dokładnych wartości testu.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?	Badanie „open-label”	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie „open-label”	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND

2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		I
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI : Czy istniał potencjał zaszacowanego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Dane były dostępne dla 89,6% zrandomizowanych pacjentów. SCIT: 14 z 16 SLIT: 15 z 16 Farmakoterapia: 14 z 16	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Brakuje wyników dla 5 pacjentów, którzy: wycofali zgodę przed rozpoczęciem terapii (n=2), nie stosowali się do terapii (n=1) lub u których wystąpiło zaostrzenie choroby (wstrząs anafilaktyczny, zaostrzenie astmy, n=2)	N
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była I/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		BI
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?		N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie „open-label”	I
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była I/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		N

4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI : czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji danych dla raportowanego punktu końcowego		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Wyniki są analizowane w sposób standardowy	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z ...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego		
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego	Kryteria	
Niskie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie jest obciążone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku. Lub Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania. T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.		

15.5. Ocena wiarygodności badania Karakoc-Aydiner 2015 [6]

Tabela 38 Ocena ryzyka błędów systematycznych przy pomocy narzędzia RoB-2: Karakoc-Aydiner-2015

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB-2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Karakoc-Aydiner-2015
Projekt badania:	
☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grup) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	SLIT
Komparator	SCIT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędów:	
Odpowiedź	O1: VAS O2: TRSS O3: TASS O4: TSS O5: TMS
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 (95%CI: 0,83; 2,77) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	O1: VAS: SLIT: +44% (w stosunku do kontroli), p=0,03 O2: TRSS: SLIT: +80% (w stosunku do kontroli), p>0,05 O3: TASS: SLIT: +86% (w stosunku do kontroli), p=0,03 O4: TSS: SLIT: +83% (w stosunku do kontroli), p=0,03 O5: TMS: SLIT: +64% (w stosunku do punktu wyjściowego), p<0,01
Jeśli celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku ...?	
☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia, ang. the 'intention-to-treat' effect, ITT effect) ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem, ang. the 'per-protocol' effect, PP effect)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędów systematycznych? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (ang. statistical analysis plan, SAP) ☐ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, ang. GSK Clinical Study Register record) ☐ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, rakiet zatwierdzenia leku) ☐ Wniosek do komisji etyki badań ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Osobista komunikacja z badaczem	

☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 39 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Kanakoc-Aydiner-2015

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Randomizacja z wykorzystaniem listy/tabeł randomizacyjnych	
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Tak	
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Na podstawie wartości charakterystyki pacjentów można wnioskować o prawidłowo przeprowadzonym procesie randomizacji między grupami. W pracy wskazano brak różnic między grupami, natomiast nie podano dokładnych parametrów oceny homogeniczności.	
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?	Badanie „open-label”	
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie „open-label”	
2.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.2 lub 2.2 była T/PT/BI : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI : Czy istniał potencjał znaczącego wpływu (na wyniki) braku		-

analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Dane były dostępne dla 31/48 uczestników, którzy ukończyli 3-letni okres obserwacji (81,6% pacjentów poddanych randomizacji)	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/B : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Brakuje wyników dla pacjentów, którzy zostali nie ukończyli pełnego okresu obserwacji bądź zrezygnowali z uczestnictwa.	N
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/B : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	-	ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	-	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	-	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/B : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie „open-label”	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/B : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/B : czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji danych dla raportowanego punktu końcowego		

5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Wyniki są analizowane w sposób standardowy	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z ...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		NO
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jakle jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		NO
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego		
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego	Kryteria	
Niskie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie jest obciążone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku. Lub Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania. T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; NO – nie dotyczy.		

15.6. Ocena wiarygodności badania Keles 2011 [7]

Tabela 40 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Keles-2011

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Keles-2011
Projekt badania:	
☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grup) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	

Interwencja:	SLIT (SLIT ALK-ABELLO S.A.)
Komparator:	SCIT (ALUTARD® SQ, ALK-ABELLO, S.A.)
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź:	☐ O1:TSS ☐ O2:TMS ☐ O3:VAS
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 (95%CI: 0,83; 2,77) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź:	
Jeśli celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku ...?	
☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia, ang. the 'intention-to-treat' effect, ITT effect) ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem, ang. the 'per-protocol' effect, PP effect)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (ang. statistical analysis plan, SAP) ☐ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, ang. GSK Clinical Study Register record) ☐ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) ☐ Wniosek do komisji etyki badań ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Osobista komunikacja z badaczem ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem	

Tabela 41 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Keles-2011

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / SI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Randomizacja z wykorzystaniem listy/tabel randomizacyjnych	<u>I</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Tak	<u>I</u>
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Na podstawie wartości procentowych poszczególnych parametrów opisujących populację można wnioskować o prawidłowo przeprowadzonym procesie randomizacji między	<u>N</u>

	grupami. Natomiast, nie przedstawiono analizy homogeniczności populacji.	
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?	Badanie „open-label”	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie „open-label”	T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.2 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		H
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		NA
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		NA
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		I
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		NA
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Dane były dostępne dla mniej niż 83,3% zrandomizowanych pacjentów. SCIT: 11 z 15 SLIT: 13 z 15 SCIT+SLIT: 14 z 15 Farmakoterapia: 12 z 15	N
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		N

3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PS : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Brakuje wyników dla pacjentów, którzy wycofali zgodę przed rozpoczęciem terapii, nie stosowali się do terapii bądź przerwali leczenie.	N
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?		N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była T/PT/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie „open-label”	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI : czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji danych dla raportowanego punktu końcowego		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Wyniki są analizowane w sposób standardowy	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z ...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		

Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jakiek jest ogólna przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego		
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego	Kryteria	
Niskie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej dziedzinie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie jest obciążone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej dziedzinie w odniesieniu do tego wyniku. Lub Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania. T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.		

15.7. Ocena wiarygodności badania Wang 2017 [8]

Tabela 42 Ocena ryzyka błędów systematycznych przy pomocy narzędzia RoB-2: Wang-2017

Raport z oceny ryzyka błędów systematycznych badania	
Szczegóły badania	
Referencja	Wang 2017
Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB-2)	
Projekt badania	
C Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych E Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych F Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grup) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	SLIT
Komparator	SCIT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędów:	
Odpowiedź	TNSS
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 (95%CI: 0,83; 2,77) i/lub odniesienia (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	
Jeśli celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku ...?	
C do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia, ang. the 'intention-to-treat' effect, ITT effect) E do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem, ang. the 'per-protocol' effect, PP effect)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):	
E stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	

☐ Niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ Nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
☐ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (ang. <i>statistical analysis plan</i> , SAP) ☐ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, ang. <i>GSK Clinical Study Register record</i>) ☐ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) ☐ Wniosek do komisji etyki badań ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Osobista komunikacja z badaczem ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 43 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Wang-2017

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi [T / PT / PN / N / BI]
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Jedyną informacją o metodach randomizacji w badaniu było stwierdzenie, że badanie jest randomizowane.	BI
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	j.w.	BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Na podstawie wartości średnich poszczególnych parametrów opisujących wyjściową charakterystykę pacjentów badania i braku różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami można wnioskować o prawidłowo przeprowadzonym procesie randomizacji między grupami. Natomiast, nie przedstawiono analizy homogeniczności populacji.	PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?	Nie odniesiono się do załączenia w badaniu. Z uwagi na różne drogi podania leku w badanych grupach, istnieje prawdopodobieństwo, że pacjenci byli świadomi	PT

	przydzielonej interwencji w trakcie badania.	
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Nie odniesiono się do zaślepienia w badaniu. Z uwagi na różne drogi podania leku w badanych grupach, istnieje prawdopodobieństwo, że opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania.	PT
2.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.2 lub 2.2 była T/PT/R: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie wskazano na zmiany w stosunku do przypisanej interwencji w trakcie badania.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		NO
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/R: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		NO
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Jedyną informacją o metodach randomizacji w badaniu było stwierdzenie, że badanie jest randomizowane, dodatkowo wykluczenie niekwalifikujących się uczestników następowało przed procesem randomizacji, co utrudnia określenie czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji.	PT
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/R: Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		NO
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		NO
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Na podstawie liczby zrandomizowanych uczestników badania i liczby uczestników poddanych analizie, wyniki dla poszczególnych punktów końcowych były dostępne dla wszystkich pacjentów włączonych do badania.	T

3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		NO
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		NO
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobna jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		NO
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		NO
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Metoda pomiaru punktu końcowego była wstępnie określona.	PN
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	Pomiar punktu końcowego między grupami obejmował te same metody i progi, stosowane w porównywalnych punktach czasowych.	PN
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Nie odniesiono się do zasłepienia w badaniu.	BI
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		PN
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI</u> : czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		NO
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		NO
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji danych dla raportowanego punktu końcowego		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłepione dane?		BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z ...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		PN
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze		NO

względ na selekcję raportowanego wyniku?		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jak jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego		
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego	Kryteria	
Niskie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej dziedzinie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie jest obciążone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej dziedzinie w odniesieniu do tego wyniku, Lub Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania.		
T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.		

15.8. Ocena wiarygodności badania Antunez 2008

Tabela 44 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Antunez-2007

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania	
Szczegóły badania	
Referencja	Antunez 2008
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)	
Projekt badania	
☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grup) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	SLIT
Komparator	SCIT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	BVAS
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 (95%CI: 0,83; 2,77) / lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	
Jeśli celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku ...?	
☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia, ang. the 'intention-to-treat' effect, ITT effect)	

☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem, ang. <i>the 'per-protocol' effect, PP effect</i>)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (ang. <i>statistical analysis plan, SAP</i>) ☐ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, ang. <i>GSK Clinical Study Register record</i>) ☐ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) ☐ Wniosek do komisji etyki badań ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Osobista komunikacja z badaczem ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 45 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Antunes-2007

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Jedyną informacją o metodach randomizacji w badaniu było stwierdzenie, że badanie jest randomizowane.	BI
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji?	j.w.	BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Na podstawie wartości procentowych i średnich poszczególnych parametrów opisujących wyjściową charakterystykę pacjentów badaniu i braku różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami można wnioskować o przewidywalnym procesie randomizacji między grupami. Natomiast, nie przedstawiono analizy homogeniczności populacji.	PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		NO

DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie wskazano na zmiany w stosunku do przypisanej interwencji w trakcie badania.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Jedyną informacją o metodach randomizacji w badaniu było stwierdzenie, że badanie jest randomizowane, dodatkowo kwalifikowalność uczestników do badania nie była spowodowana przydziałem do grupy interwencyjnej.	PT
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI : Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Nie zawarto informacji o zakresie brakujących danych o wynikach.	BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie wskazano metod analizy korygujących błędy w wynikach spowodowane ewentualnym brakiem danych.	BI
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		BI

Ocena ryzyka błędów		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędów systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Metoda pomiaru punktu końcowego była wstępnie określona.	PH
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	Pomiar punktu końcowego między grupami obejmował te same metody i progi, stosowane w porównywalnych punktach czasowych.	PH
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PH/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była I/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		H
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była I/PT/BI : czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		BI
Ocena ryzyka błędów		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędów systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
DOMENA 5: Ryzyko błędów przy selekcji danych dla raportowanego punktu końcowego		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłapione dane?		PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z ...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		PH
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		PH
Ocena ryzyka błędów		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędów systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędów systematycznych		
Ocena ryzyka błędów		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędów systematycznych?		ND
Ogólna ocena ryzyka błędów systematycznych		
Ogólna ocena ryzyka błędów systematycznych	Kryteria	

Niskie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.
Pewne zastrzeżenia	Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.
Wysokie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie jest obarczone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku. Lub Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania. T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.	

15.9. Ocena wiarygodności badania Yukselen-2012 [9]

Tabela 46. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Yukselen-2012

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Yukselen-2012
Projekt badania:	
☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grup) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	SLIT
Komparator	SCIT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	-O1: TSS (całkowity wynik objawów) -O2: TMS (całkowity wynik zużycia leków) -O3: VAS (wizualna skala analogowa)
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 [95%CI: 0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	-O1: TSS: -O2: TMS: -O3: VAS: poprawa wyniku w przypadku astmy: dla SLIT p=0,02; dla SCIT p=0,007; poprawa wyniku w przypadku nieżytu nosa: dla SLIT p=0,02; dla SCIT p=0,0075
Jeśli celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku ...?	
☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia, ang. the 'intention-to-treat' effect, ITT effect) ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem, ang. the 'per-protocol' effect, PP effect)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania
☐ Protokół badania
☐ Plan analizy statystycznej (ang. <i>statistical analysis plan, SAP</i>)
☐ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov)
☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, ang. <i>GSK Clinical Study Register record</i>)
☐ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, rakiet zatwierdzenia leku)
☐ Wniosek do komisji etyki badań
☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
☐ Osobista komunikacja z badaczem
☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 47. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Yuleisen 2012

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PH / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Badanie z wygenerowanym komputerowo algorytmem randomizacji	I
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Seqwencja była utajniona (badanie <i>double-blinded</i> , <i>double dummy</i>)	I
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Na podstawie poszczególnych parametrów opisujących populację można wnioskować o prawidłowo przeprowadzonym procesie randomizacji między grupami. Podano informacje o istotności statystycznej różnic w zakresie wieku i płci, wskazujące na homogeniczność grup ($p > 0,05$)	II
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?	Nie (badanie <i>double-blinded</i> , <i>double dummy</i>)	II
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Nie (badanie <i>double-blinded</i> , <i>double dummy</i>)	II
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.2 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa		ND

od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		NO
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		NO
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		II
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PI/BI : Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		NO
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		NO
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Tak, dla 30 z 32 poddanych randomizacji (93,7%).	II
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PI/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		NO
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PI : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości??		NO
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		NO
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		NO
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		II
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	Nie	II
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PI/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepione, z podwójnym placebo.	II
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego		II

może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI: czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		NI
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji danych dla raportowanego punktu końcowego		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?		T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z ...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		NI
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		NI
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego		
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego	Kryteria	
Niskie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie jest obciążone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku. Lub Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania. T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.		

15.10. Ocena wiarygodności badania Yuxselen-2013 [10]

Tabela 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy skali RoB 2: Yuxselen-2013

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Yuxselen-2013
Projekt badania:	
☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grup) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	SLIT
Komparator	SCIT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	O1: RSS (Rhinitis Symptoms Score) O2: ASS (Asthma Symptoms Score) O3: RMS (Rhinitis Medication Score) O4: AMS (Asthma Medication Score)
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 [95%CI: 0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	O1: RSS (Rhinitis Symptoms Score): SCIT vs SLIT, p=0,03 O2: ASS (Asthma Symptoms Score): SCIT vs SLIT, p=0,03 O3: RMS (Rhinitis Medication Score): SCIT vs SLIT, p=0,04 O4: AMS (Asthma Medication Score) SCIT vs SLIT, p=0,04
Jeśli celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku ...?	
☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia, ang. the 'intention-to-treat' effect, ITT effect) ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem, ang. the 'per-protocol' effect, PP effect)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (ang. statistical analysis plan, SAP) ☐ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, ang. GSK Clinical Study Register record) ☐ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, rakiet zatwierdzenia leku) ☐ Wniosek do komisji etyki badań ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Osobista komunikacja z badaczem ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem	

Tabela 49. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Yuxselen 2013

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Alokacja dla fazy opisanej w Yuxselen 2013 została wygenerowana komputerowo.	I
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Nie, publikacja dotyczy fazy open badania RCT	N
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Na podstawie poszczególnych parametrów opisujących populację można wnioskować o prawidłowo przeprowadzonym procesie randomizacji między grupami. Podano informacje o istotności statystycznej różnic w zakresie wieku i płci, wskazujące na homogeniczność grup ($p > 0,05$)	N
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?	Tak (open-label)	I
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Tak (open-label)	I
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		I
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia

Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Tak, dla 30 z 32 poddanych randomizacji (93,7%).	<u>T</u>
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była <u>N/PI/B</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była <u>N/PI/B</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości??		ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była <u>T/PT/B</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		<u>N</u>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	Nie	<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była <u>N/PI/B</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaslepiione, z podwójnym placebo.	<u>N</u>
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była <u>T/PT/B</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		<u>N</u>
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była <u>T/PT/B</u> : czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji danych dla raportowanego punktu końcowego		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaslepiione dane?		<u>T</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z ...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów		<u>N</u>

czasowych) w domenie punktu końcowego?		
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jakim jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego		
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego	Kryteria	
Niskie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie jest obciążone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku. Lub Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania. T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.		

15.11. Charakterystyka badania Yuxselen 2012/2013 [9, 10]

Yuxselen 2012/2013
METODYKA
Badanie RCT z placebo, podwójnie zaslepięone z zastosowaniem podwójnych prób pozorowanych (double-dummy). Projekt badania zakładał dwuletni okres obserwacji pacjentów, z czego pierwszy rok (tzw. „run-in period”) przeznaczono na ustabilizowanie objawów astmy i nieżytu nosa oraz ocenę wartości wyjściowych parametrów klinicznych. Drugi rok obejmował podawanie immunoterapii lub placebo. Opis metody randomizacji: zastosowano metodę randomizacji opartą na komputerowo generowanym algorytmie losowym. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej immunoterapię podskórną (SCIT) z placebo w formie kropli podjęzykowych, immunoterapię podjęzykową (SLIT) z placebo w formie iniekcji podskórnych lub grupy placebo otrzymującej placebo w obu formach. Zaslepienie: model podwójnie zaslepięony (double-blind) + podejście „double-dummy” Opis metody zaslepienia: W badaniu zastosowano metodę podwójnego zaslepienia (double-blind) w połączeniu z podejściem podwójnej próby pozorowanej (double-dummy), co zapewniło, że ani pacjenci, ani personel badawczy nie byli świadomi przypisania uczestników do poszczególnych grup badawczych. Wszyscy uczestnicy otrzymywali zarówno iniekcje podskórne, jak i krople podjęzykowe, co pozwoliło na zachowanie pełnego zaslepienia w przypadku obu metod leczenia. W grupie SCIT aktywna substancja znajdowała się w iniekcjach podskórnych, a krople podjęzykowe były placebo. W grupie SLIT aktywna była substancja w kroplach podjęzykowych, natomiast placebo podawano w formie iniekcji. W grupie placebo obie formy terapii były nieaktywne. Opis utraty chorych z badania: Spośród początkowo zakwalifikowanych 32 pacjentów, dwóch wycofało się przed zakończeniem badania. W pierwszym roku badania (tzw. „run-in period”), jeden pacjent zrezygnował z udziału po uzyskaniu zgody, jeszcze przed rozpoczęciem interwencji. W trakcie fazy interwencyjnej drugi uczestnik, przypisany do grupy SLIT, wycofał się z powodu wystąpienia łagodnych, ale uciążliwych objawów miejscowych związanych z przyjmowaniem kropli podjęzykowych (np. świąd i łagodne obrzęki w jamie ustnej). W końcowej analizie uwzględniono 30 pacjentów: 10 w grupie SCIT, 10 w grupie SLIT oraz 10 w grupie placebo. Narzędzie RoB2: • Niskie ogólne ryzyko błędu systematycznego (dla Yuxselen 2012) • Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (dla Yuxselen 2013) Wyniki dla populacji ITT: • Populacja analizowana pod kątem bezpieczeństwa objęła wszystkie osoby, które otrzymały co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia. • Skuteczność oceniano w populacji uczestników, którzy przeszli randomizację, niezależnie od tego, czy ukończyli pełne leczenie. Klasyfikacja AOTMIT: IIa Źródło finansowania: Alergenowe ekstrakty używane w immunoterapii oraz placebo zostały dostarczone przez firmę Allergopharma. Liczba ośrodków: dwa ośrodki kliniczne: • Klinika Alergologii i Immunologii Dziecięcej w Szpitalu Dziecięcym w Gaziantep, Turcja. • Wydział Medycyny, Oddział Alergologii i Immunologii Dziecięcej, Uniwersytet Çukurova w Adanie, Turcja. Okres obserwacji: Okres obserwacji w badaniu wynosił łącznie 2 lata, z czego: 1. Okres wstępny (Run-in period) – pierwszy rok: • Ustalenie wyjściowego nasilenia objawów i zoptymalizowanie stosowania leków kontrolujących objawy alergicznego nieżytu nosa i astmy. 2. Faza podwójnie zaslepięona, z placebo (DBPC phase) – drugi rok: • Porównanie skuteczności SCIT (immunoterapia podskórna), SLIT (immunoterapia podjęzykowa) oraz placebo w randomizowanym, podwójnie zaslepiętym badaniu z podwójnym placebo. 3. Faza otwarta po trzecim roku. Analiza statystyczna: • Do porównania wyników przed i po terapii w ramach każdej grupy (SCIT, SLIT, placebo) zastosowano test Wilcoxona, który umożliwia analizę zmian w czasie dla danych zależnych.

- W przypadku porównania wyników między grupami badawczymi wykorzystano test U Manna-Whitneya dla zmiennych ciągłych i nieparametrycznych, co pozwalało na ocenę różnic między dwiema grupami.
- Dla porównań obejmujących wszystkie trzy grupy (SCIT, SLIT i placebo) użyto testu Kruskala-Wallisa, co umożliwiło ocenę istotności różnic w wieloczynnikowym ujęciu.
- Dane jakościowe, takie jak częstość występowania zdarzeń niepożądanych, analizowano za pomocą testów chi-kwadrat lub testu Fishera, w zależności od liczebności próby, aby zapewnić odpowiednią dokładność statystyczną.
- Wyniki przedstawiano jako mediany z zakresami lub średnie z odchyleniami standardowymi (SD), w zależności od charakterystyki danych.

Dodatkowe uwagi:

- Ze względu na rygorystyczny projekt badania (randomizowane, podwójnie zaslepię, z podwójnym placebo) oraz konieczność współpracy dzieci i ich rodzin, rekrutacja była utrudniona. W rezultacie liczba uczestników była stosunkowo niska.

POPULACJA

Kryteria włączenia do grupy randomizowanej:

Co najmniej roczna historia przewlekłego alergicznego nieżytu nosa i astmy związanych z objawami wywołanymi przez roztocza kurzu domowego (HDM). Diagnoza przewlekłej lekkiej astmy zgodnie z wytycznymi GINA. Diagnoza przewlekłego alergicznego nieżytu nosa zgodnie z kryteriami ARIA.

Kryteria wykluczenia:

Historia wcześniejszej immunoterapii swoistej (IT) przed badaniem.

Dane demograficzne Yuskelen 2012:

	SCIT	SLIT	placebo	p
Liczba (chłopcy/dziewczynki)	10 (6/4)	10 (5/5)	10 (6/4)	0,99
Wiek (średnia $\pm$ SD), lata	10,9 $\pm$ 3,2	9,2 $\pm$ 3,4	10,1 $\pm$ 2,7	0,51
Czas trwania nieżytu nosa, miesiące	72 (36–144)	54 (12–144)	66 (36–96)	0,62
Czas trwania astmy, miesiące	60 (24–120)	48 (12–120)	36 (12–72)	0,25

Dane demograficzne Yuskelen 2013:

	SCIT	SLIT	p
Liczba (chłopcy/dziewczynki)	10 (6/4)	10 (5/5)	0,99
Wiek (średnia $\pm$ SD), lata	10,9 $\pm$ 3,2	9,2 $\pm$ 3,4	0,51
Czas trwania nieżytu nosa, miesiące	72 (36–144)	54 (12–144)	0,62
Czas trwania astmy, miesiące	60 (24–120)	48 (12–120)	0,25

INTERWENCJA

Interwencja badana:

Interwencją badaną w publikacji Yuskelen była immunoterapia stosowana w dwóch formach:

1. Immunoterapia podskórna (SCIT - Subcutaneous Immunotherapy):
 - Pacjenci otrzymywali iniekcje zawierające standaryzowane ekstrakty roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*).
 - Zastosowano 12-tygodniową fazę wstępną, podczas której dawki były stopniowo zwiększane, a następnie podtrzymywano je co cztery tygodnie.
 - Schemat dawkowania:
 - + Faza indukcji (12 tygodni);
 - + Tygodniowe iniekcje o stopniowo zwiększanej dawce;
 - + Tygodnie 1–3: 0,2–0,8 ml (50 TU/ml),
 - + Tygodnie 4–8: 0,2–0,8 ml (500 TU/ml),

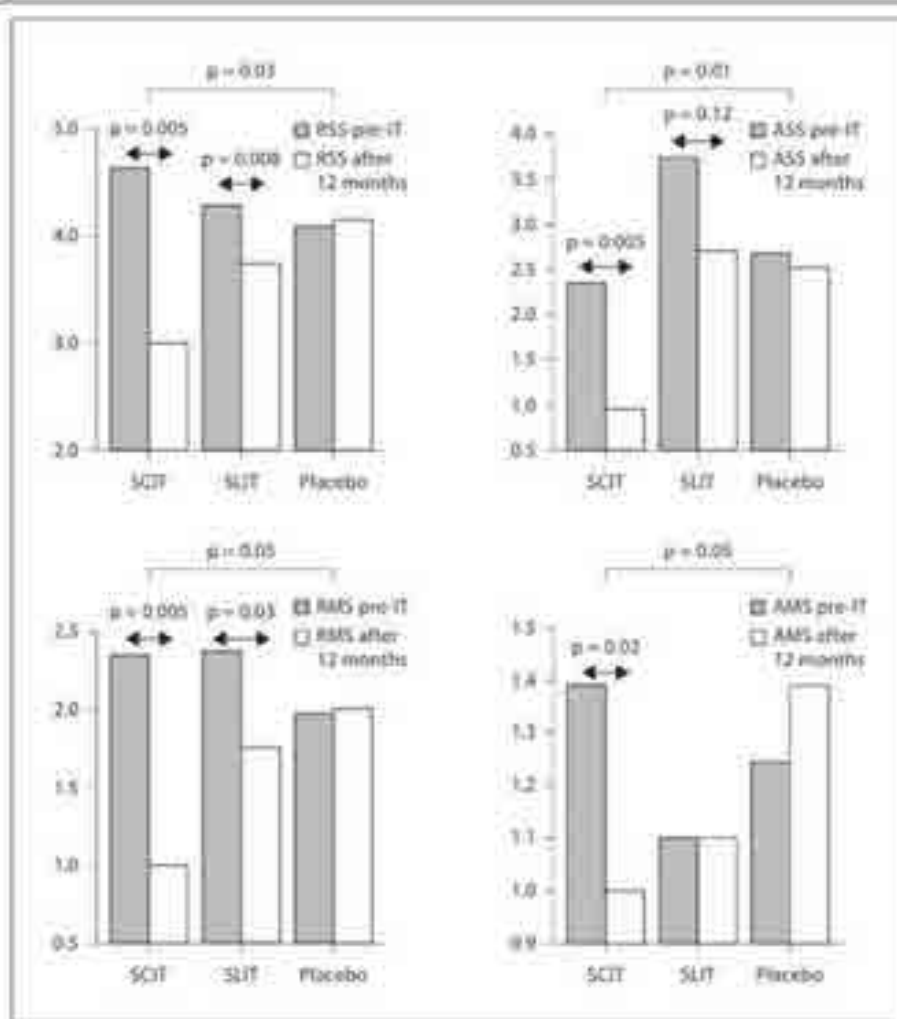
• Tygodnie 9–12: 0,2–0,8 ml (5000 TU/ml). • Faza podtrzymująca: • Iniekcje co 4 tygodnie z maksymalną tolerowaną dawką z fazy indukcji. 2. Immunoterapia podjęzykowa (SLIT - Sublingual Immunotherapy): • Pacjenci samodzielnie stosowali krople zawierające te same ekstrakty roztoczy, trzymając je pod językiem przez 2 minuty przed połknięciem. • Schemat dawkowania: • Faza indukcji: • Dzień 1–28: Dawkowanie kropli od 1 do 28 kropli (10 TU/ml). • Dni 29–56: Dawkowanie od 1 do 28 kropli (100 TU/ml). • Dni 57–84: Dawkowanie od 1 do 28 kropli (1000 TU/ml). • Faza podtrzymująca: 28 kropli (1000 TU/ml) 3 razy w tygodniu. Interwencja kontrolna: Grupa placebo. Placebo dla SCIT zawierało histaminę dwuwodorku w stężeniach 0,01, 0,1 i 0,5 mg/ml, co miało na celu wywołanie lokalnych reakcji podobnych do aktywnej immunoterapii. Z kolei placebo dla SLIT składało się z karmelizowanego cukru, aby odwzorować smak i konsystencję aktywnego preparatu. Procedura podawania placebo była identyczna jak w grupach z aktywną terapią, obejmując te same dawki i harmonogram podawania, co pozwoliło na utrzymanie podwójnie zaslepiętego charakteru badania. Grupa placebo była monitorowana przez taki sam okres, jak grupy otrzymujące immunoterapię. Przedłużenie badania: badanie zostało przedłużone o dodatkowy rok jako faza otwarta (open phase), w ramach której 10 pacjentów stosujących placebo zostało poddanych randomizacji do grup SLIT i SCIT (po 5 pacjentów).	PUNKTY KOŃCOWE Głównym celem badania była ocena skuteczności klinicznej oraz immunologicznej sublingualnej (SLIT) i podskórnej immunoterapii (SCIT) w porównaniu z placebo u dzieci z alergiczną astmą i nieżytem nosa uczulonych na pojedynczy alergen - na roztocza kurzu domowego. Punkty końcowe: 1. Rhinitis Symptom Score (RSS) - ocena objawów związanych z alergicznym nieżytem nosa, uwzględniająca objawy takie jak wyciek z nosa, kichanie, świąd nosa i uczucie zatkanego nosa. Objawy były oceniane w skali od 0 (brak objawów) do 3 (ciężkie objawy). 2. Asthma Symptom Score (ASS) - ocena objawów astmy, takich jak kaszel, świszczący oddech, duszność i uczucie ucisku w klatce piersiowej. Objawy były oceniane codziennie w skali od 0 (brak objawów) do 3 (ciężkie objawy). 3. Rhinitis Medication Score (RMS) - ocena stosowania leków na alergiczny nieżyt nosa. Stosowanie glikokortykosteroidów donosowych i leków przeciwhistaminowych było punktowane zgodnie z przyjętymi schematami w poprzednich badaniach. 4. Asthma Medication Score (AMS) - ocena stosowania leków na astmę, w tym leków ratunkowych (np. beta-2-mimetyki) i glikokortykosteroidów wziewnych. Każdy dzień stosowania leku ratunkowego dodawał jeden punkt. 5. Skin Prick Test (Testy skórne punktowe) - test wykorzystywany do oceny reaktywności skóry na specyficzne alergeny poprzez pomiar średnicy bąbla wywołanego przez alergeny, np. roztocza kurzu domowego. 6. Test prowokacji nosowej - test oceniający reakcję nosa na podanie wzrastających stężeń alergenu. Wyniki mierzono poprzez wzrost oporu nosowego i nasilenie objawów klinicznych, takich jak kichanie i wyciek z nosa. 7. Test prowokacji oskrzelowej - test oceniający reakcję oskrzeli na wzrastające stężenia alergenu. Wynikiem było zmniejszenie FEV1 (objętości wymuszonego wydechu w 1 sekundzie) o co najmniej 20%. 8. FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 second) - objętość powietrza wydychanego w pierwszej sekundzie maksymalnego wydechu. Parametr ten mierzono spirometrycznie, aby ocenić funkcję płuc. 9. Sputum Eosinophil Counts (Odsetek eozynofili w płwocinie) 10. Nasal Eosinophil Counts (Odsetek eozynofili w cytologii nosowej) 11. Immunologiczne parametry w surowicy: HDM-specific IgE, HDM-specific IgG4, IL-10 (Interleukina-10), IFN-γ (Interferon-gamma). Punkty końcowe bezpieczeństwa: Zdarzenia niepożądane
--	---

Rejestrowanie zdarzeń niepożądanych obejmowało czas wystąpienia i ustąpienia, nasilenie, podjęte działania i ocenę możliwego związku z badanymi lekami. Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane i ocenione zgodnie z zaleceniami EAACI.

WYNIKI

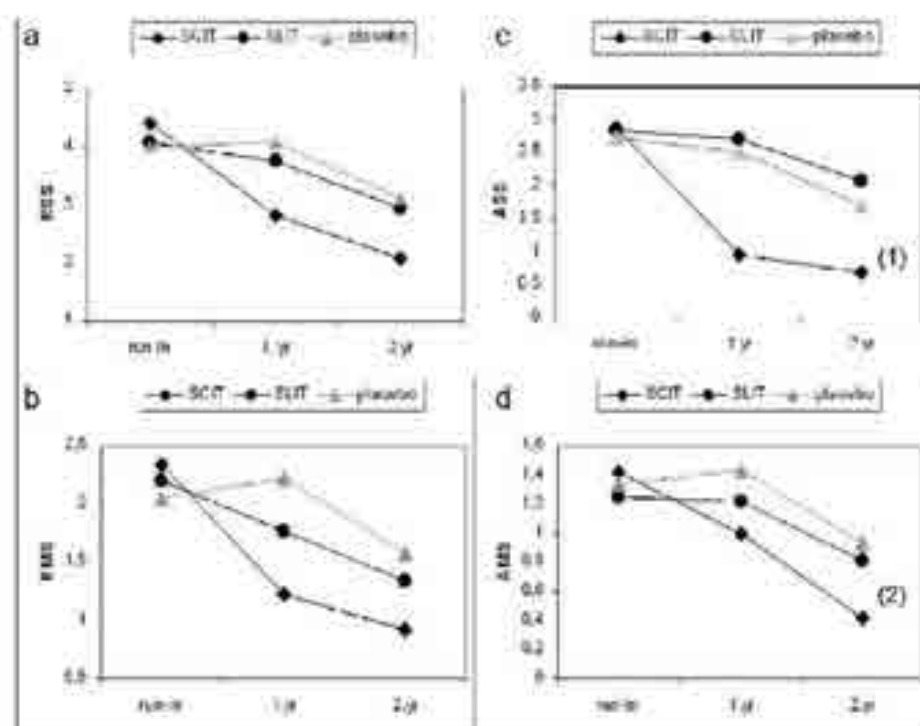
Wyniki RSS, ASS, RMS, AMS dla Tuskelen 2012:

- W stosunku do punktu wyjściowego TSS uległ statystycznie istotnej redukcji w grupie SLIT oraz SCIT w 12 miesiącu badania ($p=0,005$). W porównaniu z grupą kontrolną – wynik okazał się istotny jedynie dla SCIT ($p=0,009$).
- SLIT: Zmiana względem poziomu wyjściowego dla wyników RSS wyniosła 6,6% na końcu pierwszego roku
- SCIT: Zmiana względem poziomu wyjściowego dla wyników RSS wyniosła 31% na końcu pierwszego roku
- SLIT: W porównaniu z poziomem wyjściowym, w aspekcie wyników ASS poprawa wyniosła 3,3% po pierwszym roku obserwacji
- SCIT: W porównaniu z poziomem wyjściowym, w aspekcie wyników ASS poprawa wyniosła 100% po pierwszym roku obserwacji.
- Zaobserwowano istotną redukcję w farmakoterapii stosowanej w grupie SCIT w grupie pacjentów z nieżytem nosa ($p<0,05$) i astmą ($p<0,05$). Zaobserwowano podobną tendencję w porównaniu do grupy kontrolnej ($p=0,005$) oraz w odniesieniu do roku bazowego w AMS ($p=0,02$)
- W przypadku SLIT, porównując do danych wyjściowych, zaobserwowano redukcję M5 w przypadku nieżytu nosa ($p=0,03$) oraz tendencję do redukcji w grupie z astmą ($p=0,18$). Wewnątrzgrupowa różnica w średnich wartościach redukcji nie wykazała istotności statystycznej ($p=0,18$ dla nieżytu nosa i $p=0,16$ dla astmy)
- SLIT: Na koniec pierwszego roku obserwacji względem wartości wyjściowych redukcja stosowania leków w grupie SLIT była istotna statystycznie ($p=0,03$)
- SLIT: Na koniec pierwszego roku obserwacji względem wartości wyjściowych redukcja stosowania leków w grupie SLIT nie była istotna statystycznie ($p=0,16$)
- SCIT: Zmiana względem poziomu wyjściowego dla wyników AMS była istotna statystycznie po pierwszym roku obserwacji



Wyniki RRS, ASS, RMS, AMS dla Yuxselen 2013:

- + W stosunku do wartości początkowych, redukcja symptomów dla astmy i nieżytu nosa utrzymała się na poziomie istotności $p=0,005$, zarówno w grupie SLIT, jak i w grupie SCIT.
- + W porównaniu do końca 1 roku badania, redukcja symptomów była znacznie silniejsza w roku drugim: dla SLIT – w przypadku nieżytu nosa $p=0,005$ dla astmy $p=0,008$.
- + SLIT: Zmiana względem poziomu wejściowego dla wyników RRS wynosiła 28% na koniec roku drugiego;
- + SCIT: Zmiana względem poziomu wejściowego dla wyników RRS wynosiła 64,5% na koniec roku drugiego;
- + SLIT: W porównaniu z poziomem wejściowym, w aspekcie wyników ASS poprawa 27,8% po drugim roku obserwacji.
- + SCIT: W porównaniu z poziomem wejściowym, w aspekcie wyników ASS poprawa wyniosła 100% po pierwszym roku obserwacji i utrzymał się ten poziom również po drugim roku.
- + W 2. roku badania zaobserwowano utrzymujący się efekt redukcji RMS, odnotowany dla grupy stosującej SCIT (dla nieżytu nosa oraz astmy $p=0,005$).
- + W przypadku grupy SLIT, w drugim roku badania, redukcja RMS osiągnęła poziom istotności statystycznej zarówno dla grupy z nieżytem nosa, jak i astmą ($p=0,012$).
- + W porównaniu międzygrupowym SCIT vs SLIT nie odnotowano różnic w zakresie wyników MS związanych z nieżytem nosa ($p=0,19$), natomiast w przypadku RMS związanego z astmą – istotnie statystycznie lepsze wyniki odnotowano w grupie SCIT ($p=0,04$).
- + SLIT: Na koniec pierwszego roku obserwacji względem wartości wejściowych redukcja stosowania leków w grupie SLIT nie była istotna statystycznie ($p=0,16$), natomiast na koniec drugiego roku osiągnęła istotność statystyczną ($p=0,012$).
- + SCIT: Zmiana względem poziomu wejściowego dla wyników AMS była istotna statystycznie po pierwszym roku obserwacji i utrzymała się po drugim roku obserwacji.



Bezpieczeństwo:

W badaniu Yukseleń 2012 nie odnotowano systemowych zdarzeń niepożądanych w żadnej z 3 grup poddanych analizie. Odnotowano wystąpienie reakcji miejscowych związanych z iniekcjami (w grupie SCIT n=2, w grupie placebo n=2). W grupie stosującej SLIT odnotowano przypadki łagodnego obrzęku w obrębie jamy ustnej i gardła po przyjęciu kropli (n=3; 2 w grupie placebo). Jeden z uczestników zrezygnował z dalszego uczestnictwa ze względu na miejscowe reakcje niepożądane.

W badaniu Yukseleń 2013 nie przedstawiono informacji związanych z wystąpieniem AE oraz jakichkolwiek innych zdarzeń związanych z bezpieczeństwem.

15.12. Charakterystyka badania Eifan 2010 [5]

Eifan 2010
METODYKA
Badanie jednośrodkowe, prospektywne, randomizowane, otwarte, kontrolowane (eksperymentalne równoległe) Celem badania jest porównanie efektywności klinicznej i mechanizmów odpowiedzi immunologicznej wywołanych stosowaniem SLIT, SCIT i farmakoterapii u dzieci z astmą/nieżytem nosa, wrażliwych na alergeny HDM (kurzu domowego/roztoczy) Opis metody randomizacji: tak, randomizacji dokonano za pomocą wygenerowanego komputerowo algorytmu, na podstawie którego pacjentów przydzielono do jednej z 3 grup (SLIT i farmakoterapia, SCIT i farmakoterapia lub tylko farmakoterapia (positive control)) Zaślepienie: brak Opis metody zaślepienia: n/d Opis utraty chorych z badania: 2 badanych zrezygnowało z udziału w badaniu w okresie wstępnym (8 tygodni run-in) 1 badany z grupy stosującej SLIT został wyłączony z powodu niestosowania się do protokołu 2 badanych z grupy stosującej SCIT zostało wykluczonych ze względu na stan zdrowia (wstrząs anafilaktyczny oraz ostre symptomy astmy)

- 2 badanych z grupy stosującej farmakoterapię zrezygnowało w 12. miesiącu badania

Narzędzie RoB2: Niskie ogólne ryzyko błędów systematycznych

Wyniki dla populacji ITT:

- Populacja pierwotnej analizy użyta do oceny wszystkich pierwotnych i wtórnych punktów końcowych skuteczności obejmowała wszystkich pacjentów zrandomizowanych.
- Populacja podlegająca ocenie bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów zrandomizowanych.

Klasyfikacja AOTMIT: IIA

Źródło finansowania: The Marmara University Scientific Research Committee (BAPKO no. TIP/SAG TUS-140607-0114, 2007)

Liczba ośrodków: 1 ośrodek

Okres obserwacji: badanie składało się z etapu wstępnego (run-in) wynoszącego 8 tygodni i etapu leczniczego (12 miesięcy)

Analiza statystyczna:

- W celu porównania zmiennych jakościowych przeprowadzono testy nieparametryczne, w tym test U-Manna-Whitney'a oraz test Kruskala-Wallisa dla prób niepowiązanych.
- Porównania wartości w różnych punktach czasowych zostały przeprowadzone za pomocą testu Wilcozona dla prób powiązanych.
- Ocena zależności pomiędzy sIgE D.pt. i D.f/t-IgE a oceną SMS (z ang. *Symptoms Medical Score*) została przeprowadzona z wykorzystaniem korelacji Pearsona.
- Na potrzeby przeprowadzonych analiz jako poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.

Podjęcie do testowania hipotezy: *superiority*

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- Podpisany formularz świadomej zgody
- Podpisany formularz zgody, gdy jest to właściwe, zgodnie z wiekiem pacjenta oraz indywidualnymi standardami ośrodka i kraju
- Populacja pediatryczna: wiek 5-10 lat
- Łagodna astma/nieżyt nosa, zgodnie z wytycznymi GINA
- Objawy astmy/nieżytu nosa związane z HDM (kurzem domowym/roztocami)
- Monosensytywny na *Dermatophagoides pteronyssinus* (D.pt) i *Dermatophagoides farina* (D.f), potwierdzone pozytywnym testem skórnym (SPT)
- Poziom przeciwciał IgE (sIgE) specyficznych dla HDM $\geq 0,35$ IU/ml
- Brak redukcji symptomów w okresie min. 2 lat stosowania wziewnych/donosowych sterydów

Kryteria wykluczenia:

- Uczulenie na więcej niż 1 alergen
- Choroba autoimmunologiczna
- Ostre atopowe zapalenie skóry
- Wcześniej stosowanie immunoterapii
- Ostra astma z $FEV_1 < 70\%$

Dane demograficzne:

Interwencja	Farmakoterapia n (%)	SLIT n (%)	SCIT n (%)	p
Liczba pacjentów	16	16	16	$>0,05$
Płeć (K/M)	9/7	10/6	9/7	$>0,05$
Wiek (lata)	$7,57 \pm 1,98$	$7,00 \pm 1,77$	$6,5 \pm 1,6$	$>0,05$
	7,5 (5-10)	7 (5-10)	6 (5-10)	
Pacjenci z astmą i nieżytem nosa	10	11	10	$>0,05$
Pacjenci wyłącznie z astmą	4	2	4	$>0,05$
Pacjenci wyłącznie z nieżytem nosa	2	3	2	$>0,05$

Czas trwania symptomów (miesiące)	28,71±10,57	30,40±8,91	24,75±5,31	>0,05
	24(12-48)	36(12-48)	24(12-36)	
VAS	4,92±1,92	5,47±1,73	4,93±1,50	>0,05
	5 (1-8)	6 (3-9)	5 (2-7)	
TRSS (Total Rhinitis Symptoms Score)	1,56±1,05	1,8±0,9	1,3±0,9	>0,05
	1,78 (0-3)	1 (1-4)	2 (0-3)	
TASS (Total Asthma Symptoms Score)	0,95±0,62	0,9±0,7	1,4±1,5	>0,05
	1(0-2)	1(0-2)	1(0-5)	
TSS (Total Symptoms Score)	2,51±1,35	2,85±1,32	2,83±2,22	>0,05
	3,2 (0-3,9)	2,7 (1,3-6,3)	2,5 (0-7,5)	
TMS (Total Medication Score)	2,50±1,50	2,40±1,40	2,80±1,20	>0,05
	2 (0-4,35)	2 (0,1-4,3)	2,4 (0,4-4,5)	
Całkowity IgE (IU/mL)	412,7±508,7	701,7±1178,9	418,6±399,4	>0,05
	208,5 (116-1852)	228(3-4141)	278(16-1251)	
IgE specyficzne dla D.f (IU/mL)	60,4±37,7	63,6±41,2	51,1±38,9	>0,05
	75(1-100)	77(2-100)	55,5(0-100)	
IgE specyficzne dla D.pt (IU/mL)	72,4±29,5	69,8±45,3	59,4±42,9	>0,05
	81(29-100)	92(2-100)	75,5(0-100)	
SPT D.f	8,1±3,9	7,5±3,7	7,7±3,1	>0,05
	8(3-16)	6(3-15)	6(4-14)	
SPT D.pt	9,0±2,1	8,3±2,6	9,8±3,5	>0,05
	10(4-12)	10 (4-11)	6(4-14)	
MTC LOG PC ₂₀	1,8±0,8	1,5±0,8	1,9±0,9	>0,05
	2 (0,8-2,9)	1,2(0,8-2,6)	2,1(0,8-2,9)	
BHR dodatnie	7 (50)	5 (33,3)	7 (43,8)	>0,05
NPT dodatnie	5 (35,7)	3 (20)	3 (18,8)	>0,05

INTERWENCJA

Interwencja badana: SLIT, SCIT

- SLIT (ALK-ABELLO, S.A., Madryt, Hiszpania) - podawany przez pacjenta w warunkach domowych, 5 kropli 3x w tygodniu. Krople podawane były podjęzykowo przed pierwszym posiłkiem, trzymane pod językiem przez 2 minuty przed ich połknięciem.
- SCIT (ALUTARDs SQ, ALK-ABELLO, S.A) - podawany w warunkach klinicznych przez 16 tygodni (1x w tygodniu), z miesięczną fazą utrzymania dawki. Po każdej iniekcji pacjent był poddawany 30 minutowej obserwacji, pod kątem wystąpienia reakcji niepożądanych

Interwencja kontrolna: Farmakoterapia

*wszystkie 3 grupy mogły korzystać dodatkowo z RM: wziewne/donosowe kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i sterydy doustne.

	SLIT	SCIT
Faza początkowa	Fiołka 0 (1,6 STU/mL): 1-10 kropli	Fiołka 1 (100 SQ-U): 0,2; 0,4; 0,8 cm ³
	Fiołka 1 (8 STU/mL): 1-5 kropli	Fiołka 2 (1000 SQ-U): 0,2; 0,4; 0,8 cm ³
	Fiołka 2 (40 STU/mL): 1-5 kropli	Fiołka 3 (10 000 SQ-U): 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 cm ³

	Fiolka 3 (200 STU/mL): 1-5 kropli	Fiolka 4 (100 000 SQ-U): 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1 cm ³
	Fiolka 4 (1000mL): 1-5 kropli	-
	30 dni	16 tygodni
Faza podtrzymująca	Fiolka 4: 1-5 kropli (3x w tygodniu)	Fiolka 4: 1cm ³ (miesięcznie)
Maksymalna dawka (dzienna)		
Der p 1/Der f 1	4/4 µg/2000 STU	9,8/13,8 µg/100 000 SQ-U
Skumulowana dawka (na rok)		
Der p 1/Der f 1	295,5 µg/ 295,5 µg (73 876,8 STU)	111 µg/156 µg (1 131 540 SQ-U)

PUNKTY KOŃCOWE

Pierwszorzędne punkty końcowe skuteczności:

- **TRSS (Total Rhinitis Symptom Score)** – sumaryczny wynik dotyczący nieżytu nosa, uzyskany w dzienniku obserwacji uzupełnianym przez pacjenta w trakcie badania, w 4 domenach: kichanie, wydzielina z nosa, swędzenie oraz niedrożność nosa, w skali od 0 do 3 (gdzie 0 = brak objawów, 3 = mocno nasilone objawy);
- **TASS (Total Asthma Symptom Score)** – sumaryczny wynik dotyczący astmy, uzyskany w dzienniku obserwacji uzupełnianym przez pacjenta w trakcie badania, w 4 domenach: świszczący oddech, zadyska, duszność, kaszel, w skali od 0 do 3 (gdzie 0 = brak objawów, 3 = mocno nasilone objawy);
- **TSS (Total Symptom Score)** – łączny Wskaźnik Objawów, obliczony jako suma wyników uzyskanych w TRSS i TASS;
- **TMS (Total Medication Score)** – sumaryczny wynik dotyczący użytkowanych leków, uzyskany w dzienniku obserwacji uzupełnianym przez pacjenta w trakcie badania (1 punkt: agonści receptorów β-2 i leki przeciwhistaminowe, 2 punkty: steroidy wziewne/ donosowe, 3 punkty: jedna tabletkę kortykosteroidu);
- **VAS (Visual Analog Test)** – wynik otrzymano jako odpowiedź pacjentów na pytanie „jakie było nasilenie objawów astmy/zapalenia błony śluzowej nosa w ciągu ostatniego miesiąca?”, które mieli oni wskazać na 10-centymetrowej linii do oceny nasilenia objawów (od 0 cm – „brak objawów” do 10 cm – „najwyższy poziom objawów”). Pacjenci byli proszeni o ocenę swoich objawów retrospektywnie za ostatni tydzień podczas każdej 3-miesięcznej wizyty badawczej (stani wyjściowy oraz po 6. i 12. miesiącu leczenia).

Drugorzędne punkty końcowe skuteczności:

- Wynik skórny testu punktowego (SPT)
- Wynik próby metacholinowej (test oskrzelowo-prowokacyjny, mtcBHR)
- ASNP
- Wystąpienie nowych uczuleń
- Zmiana parametrów immunologicznych

Pozostałe punkty końcowe:

- Zdarzenia niepożądane

WYNIKI

	Farmakoterapia		SLIT				SCIT			
	T0	T1	T0	T1	p***	†	T0	T1	p***	†
TRSS	1,56±1,05	2,9±0,7	1,3±0,9	1,5±1,0	0,03	47	1,8±0,9	1,2±0,9	0,01	67
	1,78 (0-3)	2,8 (2-4)	2 (0-3)	1,5 (0-3)			1 (1-4)	1 (0-3)		
TASS	0,95±0,62	2,5±1,6	1,4±1,5	0,2±0,4	0,02	100	0,9±0,7	0,4±0,6	0,04	93
	1 (0-2)	2,7 (0-4)	1 (0-5)	0 (0-1)			1 (0-2)	0,2 (0-2)		
TSS	2,5±1,3	5,4±1,7	2,8±2,2	1,4±1,5	0,01	77	2,8±1,3	1,6±1,5	0,01	81
	3 (0-4)	5,5 (3-8)	3 (0-7)	1,3 (0-4)			3 (1-6)	1 (0-4)		
TMS	2,5±1,5	2,8±1,1	2,8±1,2	1,2±0,9	0,03	20	2,4±1,4	1,7±1,4	0,26	0

	2 (0-4)	2 (2-4)	2 (0-4)	1,6 (0-2)			2 (0-4)	2 (0-4)		
VAS	4,9±1,9	4,6±1,5	4,9±1,5	2,7±2,1*	0,02	40	5,5±1,7	1,5±1,8**	0,001	80
	5 (1-8)	5 (2-7)	5 (2-7)	3 (0-7)			6 (3-9)	1 (0-6)		
*p=0,01 poziom wyjściowy SLIT vs 12 miesiąc interwencji										
**p=0,002 poziom wyjściowy SCIT vs 12 miesiąc interwencji										
***wynik testu U-Manna-Whitneya dla SLIT lub SCIT vs farmakoterapia										

15.13. Charakterystyka badania Karakoc-Aydiner 2015 [6]

Tabela 50. Charakterystyka badania Karakoc-Aydiner 2015

Karakoc-Aydiner 2015 (follow up Eifan 2010)	
METODYKA	
Badanie jednoosrodkowe, prospektywne, randomizowane, otwarte, kontrolowane (eksperymentalne równoległe) Badanie miało na celu porównanie długoterminowej efektywności klinicznej i immunologicznej SLIT i SCIT w porównaniu z farmakoterapią, stosowaną w populacji pediatrycznej – w tym dzieci z łagodną przewlekłą astmą lub nieżytem nosa – z alergią na kurz domowy/roztocza (HDM) Opis metody randomizacji: tak, randomizacji dokonano za pomocą wygenerowanego komputerowo algorytmu, na podstawie którego pacjentów przydzielono do jednej z 3 grup (SLIT i farmakoterapia, SCIT i farmakoterapia lub tylko farmakoterapia (positive control)) Zaslepienie: brak Opis metody zaslepienia: n/d Opis utraty chorych z badania: 4 badanych nie stosowało się do prowadzenia dziennika obserwacji (SLIT=2, grupa kontrolna=2) 4 badanych nie stosowało się do leczenia (SLIT=2, SCIT=2) 2 badanych z grupy SLIT nie uczestniczyło w więcej niż 3 wizytach 1 z badanych z grupy kontrolnej zginął w wypadku komunikacyjnym 1 z badanych z grupy kontrolnej wycofał zgodę na uczestnictwo w badaniu Narzędzie RoB2: Niskie ogólne ryzyko błędów systematycznych Wyniki dla populacji ITT: - Populacja pierwotnej analizy użyta do oceny wszystkich pierwotnych i wtórnych punktów końcowych skuteczności Klasyfikacja AOTMIT: BA Źródło finansowania: The Marmara University Scientific Research Committee (BAPKO no. TIP/SAG TUS-140607-0114, 2007) Liczba ośrodków: 1 ośrodek Okres obserwacji: 3 lata (follow-up badania Eifan 2010) Analiza statystyczna: - W publikacji przedstawiono wartości jako średnią i odchylenie standardowe (SD) lub medianę i rozstęp międzykwartylowy (IQR) - Porównanie zmiennych ilościowych przeprowadzono za pomocą testów nieparametrycznych, w tym testu U-Manna-Whitney'a i Kruskala-Wallisa dla prób niepowiązanych, - Porównanie zmian dla różnych punktów czasowych przeprowadzono za pomocą testu Wilcozona dla prób powiązanych, - Analizy przeprowadzono z przyjęciem poziomu istotności p<0,05 Podejście do testowania hipotezy: superiority	
POPULACJA	
Kryteria włączenia: - Podpisany formularz świadomej zgody - Podpisany formularz zgody, gdy jest to właściwe, zgodnie z wiekiem pacjenta oraz indywidualnymi standardami ośrodka i kraju - Populacja pediatryczna: wiek 5-10 lat - Łagodna przewlekła astma/nieżyt nosa, zgodnie z wytycznymi GINA	

• Objawy astmy/nieżytu nosa związane z HDM (kurzem domowym/roztaczami) • Monowrażliwość to <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (D.pt) i <i>Dermatophagoides farina</i> (D.f); potwierdzone pozytywnym testem skórnym (SPT) • Poziom przeciwciał IgE (sIgE) specyficznych dla HDM $\geq 0,35$ IU/ml • Brak redukcji symptomów w okresie min. 2 lat stosowania wziewnych/donosowych sterydów				
Kryteria wyłączenia:				
• Uczulenie na więcej niż 1 alergen • Choroba autoimmunologiczna • Ostre atopowe zapalenie skóry • Wcześniejsze stosowanie immunoterapii • Ostra astma z $FEV_1 < 70\%$				
Dane demograficzne:				
Interwencja	SLIT	SCIT	Kontrola	p
Liczba pacjentów	9	12	10	$>0,05$
Płeć (K/M)	5/4	6/6	4/6	$>0,05$
Wiek (lata), średnia (SD)	10,14 (1,16)	10,46 (1,95)	10,4 (2,66)	$>0,05$
Wiek (lata), mediana (IQR)	9,9 (9,2-10,4)	10 (9,0-12,28)	10 (7,7-12)	
Czas trwania symptomów (miesiące), średnia (SD)	22,3 (4,53)	31,0 (9,51)	28,5 (10,99)	$>0,05$
Czas trwania symptomów (miesiące), mediana (IQR)	24 (24-24)	36 (24-36)	24 (24-36)	
Pacjenci wyłącznie z astmą	3	1	3	$>0,05$
Pacjenci wyłącznie z nieżytem nosa	1	3	1	$>0,05$
Pacjenci z astmą i nieżytem nosa	5	8	6	$>0,05$
FEV ₁ , średnia (SD)	96,6 (14,8)	98,7 (6,6)	98,3 (9)	$>0,05$
FEV ₁ , mediana (IQR)	93 (86-107)	100 (91-104)	98 (89-108)	
PC ₂₀ , średnia (SD)	2,5 (3,4)	1,72 (2,1)	1,4 (2,2)	$>0,05$
PC ₂₀ , mediana (IQR)	0,5 (0,06-6)	0,5 (0,06-4)	0,12 (0,06-4)	
INTERWENCJA				
Interwencja badana: SLIT, SCIT				
• SLIT (ALK-ABELLO, S.A., Madryt, Hiszpania) - podawany przez pacjenta w warunkach domowych, 5 kropli 3x w tygodniu. Krople podawane były podjęzykowo przed pierwszym posiłkiem, trzymane pod językiem przez 2 minuty przed ich połknięciem. • SCIT (ALUTARDs SQ, ALK-ABELLO, S.A.) - podawany w warunkach klinicznych przez 16 tygodni (1x w tygodniu), z miesięczną fazą podtrzymania dawki. Po każdej iniekcji pacjent był poddawany 30 minutowej obserwacji, pod kątem wystąpienia reakcji niepożądanych				
Interwencja kontrolna: Farmakoterapia				
*wszystkie 3 grupy mogły korzystać dodatkowo z RM; wziewne/donosowe kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i sterydy doustne.				
PUNKTY KOŃCOWE				
Pierwszorzędne punkty końcowe skuteczności:				

• VAS (Visual Analog Scale), • TRSS (Total Rhinitis Symptoms Score), • TASS (Total Asthma Symptoms Score), • TSS (Total Symptoms Score), • TMS (Total Medication Score) Drugorzędne punkty końcowe skuteczności: • Wynik skórny testu (SPT) • Wystąpienie nowych uczuleń • Wynik próby metacholinerowej (test oskrzelowo-prowokacyjny, mtcBHR) • Parametry odpowiedzi immunologicznej								
WYNIK								
Efektywność kliniczna dla pacjentów, którzy ukończyli 3-letni follow-up:								
	Grupa kontrolna (n=10)		SCIT (n=12)		%Poprawy (względem kontroli)	SLIT		%Poprawy (względem kontroli)
	Baseline	3 rok	Baseline	3 rok		Baseline	3 rok	
VAS*	4,3 (1,8)	4,5 (2,7)	5 (1,5)	1,66 (1,87)**	63%	4,8 (1,6)	2,5 (1,4)*	44%
	4,5 (3-5,7)	5 (1,5-6)	5,5 (3-6)	1 (0-3,7)		5 (3-6,2)	3 (2-4)	
TRSS*	1,26 (1,0)	1,9 (1,4)	1,86 (1,0)	0,48 (0,51)**	74%	0,98 (1,0)	0,38 (0,27)	80%
	1,42 (0,1-2)	1,7 (0,5-3,5)	1,57 (1,3-2)	0,3 (0,1-1,1)		0,9 (0-1,8)	0,3 (0,1-0,7)	
TASS*	1,1 (0,6)	1,0 (1,0)	1,1 (0,8)	0,14 (0,26)*	86%	1,43 (1,9)	0,14 (0,25)*	86%
	1 (0,7-1,7)	1,15 (0-1,5)	1,1 (0,3-2)	0 (0-0,3)		0,8 (0,2-2,3)	0 (0-0,4)	
TSS*	2,34 (1,4)	3 (1,9)	2,9 (1,4)	0,6 (0,7)**	80%	2,42 (2,7)	0,5 (0,47)	83%
	2,1 (1,4-3,5)	2,7 (1,4-4,7)	2,7 (2-3,4)	0,3 (0,1-1,4)		1,7 (0,2-4,2)	0,3 (0-0,8)	
TMS*	2,3 (1,5)	1,7 (1)	2,5 (1,2)	0,3 (0,7)**	82%	2,7 (0,9)	0,6 (0,5)**	64%
	2 (1,3-4)	1,8 (0,8-2,1)	2 (2-3,9)	0 (0-0,4)		2,3 (2-3,6)	0,6 (0-1)	

15.14. Charakterystyka badania Keles 2011 [7]

Tabela 53. Charakterystyka badania Keles 2011

Keles 2011
METODYKA
Badanie jednoosrodkowe, prospektywne, randomizowane, otwarte, kontrolowane
Celem badania była ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania SIT (SCIT w fazie początkowej oraz SLIT w leczeniu podtrzymującym) w porównaniu do stosowania samego SLIT lub SCIT w populacji pediatrycznej, z łagodną przewlekłą astmą lub nieżytem nosa i wrażliwością na alergeny kurzu domowego (HDM).

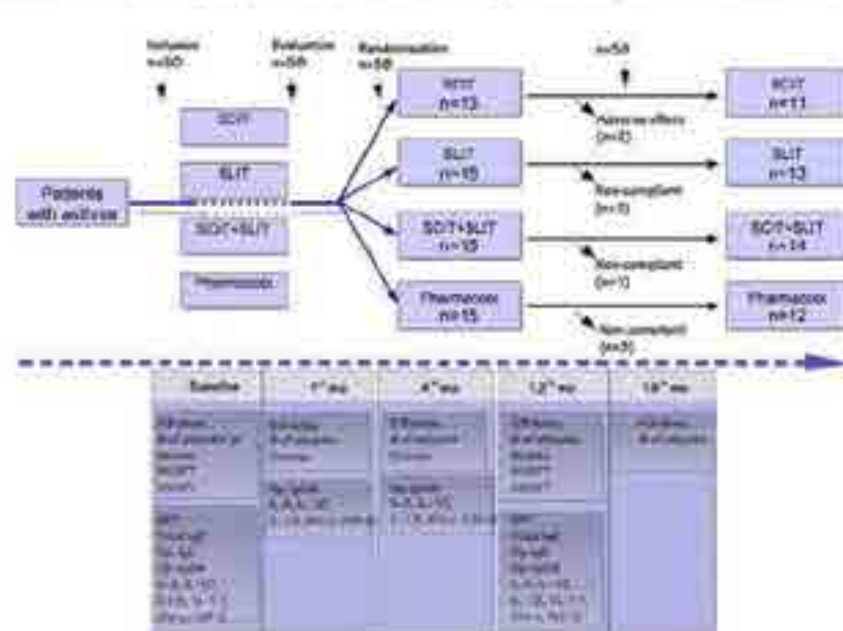
Opis metody randomizacji: Po okresie 8-tygodniowej ewaluacji podstawowej charakterystyki klinicznej, pacjenci zostali poddani randomizacji z wykorzystaniem tabeli (list) randomizacyjnych i przydzieleni do jednej z 4 grup: SLIT, SCIT, SLIT+SCIT, farmakoterapia (kontrola).

Zaślepienie: brak

Opis metody zaślepienia: n/d

Opis utraty chorych z badania:

- 2 badanych z grupy SCIT zrezygnowało z udziału przed rozpoczęciem etapu leczniczego,
- 2 badanych z grupy SLIT oraz 3 z grupy stosującej farmakoterapię nie stosowało się do zasad follow-up,
- 1 badany z grupy SLIT+SCIT przerwał stosowanie terapii
- 2 badanych z grupy SCIT wykluczono ze względu na wystąpienie skutków ubocznych



Rysunek 6. Schemat badania Keles 2021

Narzędzie RoB2: Niskie ogólne ryzyko błędów systematycznych

Wyniki dla populacji ITT:

- Populacja pierwotnej analizy użyta do oceny wszystkich pierwotnych i wtórnych punktów końcowych skuteczności obejmowała wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy ukończyli badania zgodnie z protokołem badania,
- Populacja podlegająca ocenie bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy ukończyli badania zgodnie z protokołem badania,
- W badaniu nie oceniano farmakodynamiki ani farmakokinetyki

Klasyfikacja AOTMIT: IIA

Źródło finansowania: Marmara University Scientific Research Committee (SAG-C-TUP-030408-0072).

Liczba ośrodków: 1 ośrodek

Okres obserwacji: 8 tygodni okresu wstępnego (run-in), follow-up: 18 miesięcy

Analiza statystyczna:

- W celu porównania parametrów klinicznych i immunologicznych (w tym: liczba ataków astmy, dawkiowanie ICS, poziom cytokin, poziom specyficznych immunoglobulin typu IgG4, całkowity poziom IgE, SSA, SSR, TSS, MSA, MSR, TMS, wyniki VAS dla astmy i nieżytu nosa) przeprowadzono test Wilcoxa (znaków rangowanych)
- Wewnątrzgrupowe porównania powyższych parametrów zostały przeprowadzone za pomocą testu Kruskala-Wallisa lub testu U-Manna-Whitney'a.

Podejście do testowania hipotezy: superiority

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- Podpisany formularz świadomej zgody
- Podpisany formularz zgody, gdy jest to właściwe, zgodnie z wiekiem pacjenta oraz indywidualnymi standardami ośrodka i kraju
- Populacja pediatryczna: wiek 5-12 lat
- Łagodna przewlekła astma/nieżyt nosa, zgodnie z wytycznymi GINA
- Objawy astmy/nieżytu nosa związane z HDM (kurzem domowym/roztocami)
- Monowrażliwość na *Dermatophagoides pteronyssinus* (D.pt) i *Dermatophagoides farina* (D.f), potwierdzone pozytywnym testem skórnym (SPT)
- Poziom przeciwciał IgE (sIgE) specyficznych dla HDM $\geq 0,35$ IU/mL
- Brak redukcji symptomów w okresie min. 2 lat stosowania wziewnych/donosowych sterydów

Kryteria wykluczenia:

- Nie podano

Dane demograficzne oraz wyniki poprawy względem łagodzenia farmakoterapii po 12 miesiącach obserwacji:

Ocena kliniczna	SCIT (n=11)	SLIT (n=13)	SCIT+SLIT (n=14)	Farmakoterapia (n=12)
Wiek (lata)	7,1 $\pm$ 1,8	8,55 $\pm$ 2,1	8,25 $\pm$ 1,4	7,9 $\pm$ 2,8
Płeć (K/M)	4/7	7/6	9/5	5/7
Poprawa wskaźnika				
SSA	100%	97%	100%	-
SSR	88%	36%	94%	-
TSS	92%	52%	95%	-
MSA	94%	94%	100%	-
MSR	100%	38%	100%	-
TMS	96%	74%	100%	-
Reakcje niepożądane, n (%)	2 (15)	0	0	-
*SSA – Symptom Score for Asthma, SSR – Symptom Score for Rhinitis, TSS – Total Symptom Score, MSA – Medication Score for Asthma, MSR – Medication Score for Rhinitis, TMS – Total Medication Score				

INTERWENCJA

Interwencja*

- SLIT (ALK-ABELLO, S.A., Madryt, Hiszpania) – podawany przez pacjenta w warunkach domowych, 5 kropli 3x w tygodniu. Krople podawane były podjęzykowo przed pierwszym posiłkiem, trzymane pod językiem przez 2 minuty przed ich połknięciem.
- SCIT (ALUTARDs SQ, ALK-ABELLO, S.A.) – podawany w warunkach klinicznych przez 16 tygodni (1x w tygodniu), z miesięczną fazą utrzymania dawki. Po każdej iniekcji pacjent był poddawany 30 minutowej obserwacji, pod kątem wystąpienia reakcji niepożądanych
- SCIT+SLIT
- Farmakoterapia – brak informacji o składzie

*wszystkie 3 grupy mogły korzystać dodatkowo z RM: wziewne/donosowe kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i sterydy doustne.

Szczegóły rocznego schematu immunoterapii przedstawiono w tabeli poniżej:

		SLIT	SCIT	SLIT+SCIT
Faza początkowa	Dawka planowa	Fiołka 0: 1-5 kropli	Fiołka 1: 0,2; 0,4; 0,8 mL	Fiołka 1: 0,2; 0,4; 0,8 mL
		Fiołka 1: 1-5 kropli	Fiołka 2: 0,2; 0,4; 0,8 mL	Fiołka 2: 0,2; 0,4; 0,8 mL
		Fiołka 2: 1-5 kropli	Fiołka 3: 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 mL	Fiołka 3: 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 mL

		Fiołka 3: 1-5 kropli	Fiołka 4: 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1 mL	Fiołka 4: 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1 mL
		Fiołka 4: 1-5 kropli	-	-
	Czas trwania	30 dni	16 tygodni	16 tygodni
Faza podtrzymująca	Dawka kumulatywna (Der p 1)	1,5 µg	16,2 µg	16,2 µg
	Dawka kumulatywna (Der pf1)	1,5 µg	22,9 µg	22,9 µg
		750,7 STU	331,540 SQ-U	331,540 SQ-U
	Dawka planowa	5 kropli z fiołki 4, 3x w tygodniu	1 mL z fiołki 4/ miesiąc	5 kropli z fiołki 4, 3x w tygodniu
	Dawka kumulatywna (Der p 1)	52,8 µg	44,1 µg	43,2 µg
	Dawka kumulatywna (Der pf1)	52,8 µg	62,1 µg	43,2 µg
		26,400 STU	900,000 SQ-U	21,600 SQ-U
SQ-U (Standard quality unit) – standardowa jednostka jakości; STU (skin test unit) – jednostka testu skórniego				
PUNKTY KOŃCOWE				
Pierwszorzędne punkty końcowe skuteczności: - SSA (Symptom Scores for Asthma) – pacjenci raportowali w dzienniku obserwacji objawy w 4 domenach: kaszel, świszczący oddech, zadyszka i duszność, na 3-punktowej skali (0-brak objawów, 1-łagodne objawy, 2-umiarkowane objawy, 3-ciężkie objawy). Całkowite wyniki dzienne obliczono jako sumę 4 domen (0-12 punktów). - SSR (Symptom Scores for Rhinitis) – pacjenci raportowali w dzienniku obserwacji objawy w 4 domenach: katar, swędzenie, kichanie i niedrożność nosa były również rejestrowane w 3-punktowej skali (0-brak objawów, 1-łagodne objawy, 2-umiarkowane objawy, 3-ciężkie objawy). Całkowite wyniki dzienne obliczono jako sumę 4 domen (0-12 punktów). - TSS (Total Symptom Score) – Średnia wyników uzyskanych w SSR i SSA - MSA (Medication Scores for Asthma) – obliczono przez zsumowanie stosowanych ICS i b2-agonistycznych leków ratunkowych. Dzielne spożycie leków profilaktycznych i ratunkowych, w tym b2-agonistów i kortykosteroidów wziewnych i donosowych, było rejestrowane na tej samej karcie dziennika. Jeżeli danego dnia potrzebny był lek ratunkowy z grupy b2-agonistów – przyznawano 1 punkt, a jeżeli nie – 0. Ocenie poddano dzienne dawki ICS stosowane w okresie wstępnym i podczas obserwacji (0, 4, 12 i 18 miesięcy). Za codzienne stosowanie ICS/steroidów donosowych przyznawano 2 punkty. - MSR (Medication Scores for Rhinitis) – obliczono na podstawie stosowania wziewnych sterydów donosowych. Dzielne spożycie leków profilaktycznych i ratunkowych, w tym b2-agonistów i kortykosteroidów wziewnych i donosowych, było rejestrowane na tej samej karcie dziennika. Jeżeli danego dnia potrzebny był lek ratunkowy z grupy b2-agonistów – przyznawano 1 punkt, a jeżeli nie – 0. Ocenie poddano dzienne dawki ICS stosowane w okresie wstępnym i podczas obserwacji (0, 4, 12 i 18 miesięcy). Za codzienne stosowanie ICS/steroidów donosowych przyznawano 2 punkty. - TMS (Total Medication Score) – Średnia wyników uzyskanych w MSA i MSR - VAS (Visual Analog Scale) – ocena nasilenia symptomów nieżytu nosa i astmy, na podstawie skali wizualnej, na której pacjent wskazywał stopień odczuwanych objawów. - Zdarzenia niepożądane Drugorzędne punkty końcowe skuteczności: - Parametry biochemiczne:				

- ANSPT (Allergen-specific Nasal Provocation test)
- NSBPT (Nonspecific Bronchial Provocation Test)
- FEV₁ (%)
- Całkowity poziom IgE w serum (IU/ml)
- Immunoglobuliny specyficzne dla alergenów: IgG₄ 1-specyficzne nDer p, IgE 1-specyficzne nDer p

WYNIKI

Zmiana liczby ataków astmy

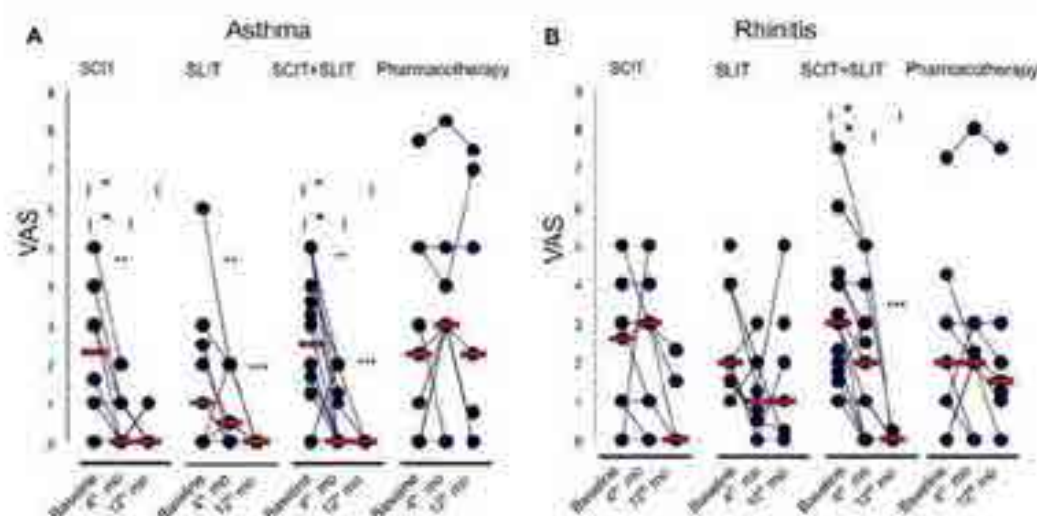
- SLIT: istotna redukcja liczby ataków astmy w stosunku do punktu wyjściowego została odnotowana w miesiącu 12 ($p < 0,05$). Dla miesiąca 4 i 18 wartości osiągały graniczny poziom (kolejno $p = 0,062$ i $p = 0,065$);
- SCIT: istotna redukcja liczby ataków astmy w stosunku do punktu wyjściowego została odnotowana w miesiącu 4, 12 i 18 ($p < 0,05$);
- SCIT+SLIT: istotna redukcja liczby ataków astmy w stosunku do punktu wyjściowego została odnotowana w miesiącu 4, 12 i 18;

Zmiana TMS (ang. Total Medication Score) i TSS (ang. Total Symptom Score)

- SLIT: W porównaniu z wynikami osiągniętymi w 12 miesiącu w grupie stosującej farmakoterapię, mediana odsetka poprawy w SLIT wynosiła TSS=52%, TMS=74%.
- SCIT: W porównaniu z wynikami osiągniętymi w 12 miesiącu w grupie stosującej farmakoterapię, mediana odsetka poprawy w SCIT wynosiła TSS=92%, TMS=96%.
- SCIT+SLIT: W porównaniu z wynikami osiągniętymi w 12 miesiącu w grupie stosującej farmakoterapię, mediana odsetka poprawy w grupie SCIT+SLIT wynosiła TSS=95%, TMS=100%.

Zmiana wyniku VAS (ang. Visual Analogue Scale) związanego z astmą i nieżytem nosa

We wszystkich grupach stosujących interwencję wykazano istotną statystycznie redukcję wyniku VAS w przypadku objawów dotyczących astmy w 4. i 12. miesiącu obserwacji ($p < 0,05$). Analogiczną poprawę wyniku w przypadku objawów związanych z nieżytem nosa zaobserwowano jedynie w grupie SLIT+SCIT ($p < 0,05$)*.



Zmiana dawki ICS (wziewnych kortykosteroidów)

- SLIT: w porównaniu z farmakoterapią, stosowanie SLIT wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem dawki ICS w 12 miesiącu badania ($p < 0,0001$);
- SCIT: w porównaniu z farmakoterapią, stosowanie SCIT wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem dawki ICS w miesiącach: 4. ($p = 0,037$), 12. ($p = 0,013$), 18. ($p < 0,05$);
- SCIT+SLIT: w porównaniu z farmakoterapią, stosowanie SCIT+SLIT wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem dawki ICS w miesiącach 4 ($p = 0,005$), 12 ($p = 0,017$) i 18 ($p < 0,05$).

*Analiza efektywności klinicznej ograniczona ze względu na brak dokładnych wartości dotyczących parametrów statystycznych, raportowanych przez Keles 2011.

Zmiany w parametrach biochemicznych:

	SLIT (n=13)	SCIT (n=11)	SCIT+SLIT (n=14)	Farmakoterapia	p*	p
ASNPT						

poziom wyjściowy (baseline)	5,1 ± 2,2	3 ± 1,22	6,1 ± 1,8	6,7 ± 3,0	NS	NS
12 miesiąc badania	4,2 ± 2,2	5,29 ± 1,70	4,1 ± 1,3	7,0 ± 3,0	<0,05	<0,05
NDBPT (mg)						
poziom wyjściowy (baseline)	2,5 ± 2,9	3,73 ± 3,17	3,9 ± 3,2	1,4 ± 2,5	NS	NS
12 miesiąc badania	3,2 ± 3,9	4,52 ± 3,27	5,2 ± 3,6	2,7 ± 4,0	NS	NS
FEV ₁ (%)						
poziom wyjściowy (baseline)	99 ± 14	99 ± 14	107 ± 13	95 ± 4	NS	NS
12 miesiąc badania	104 ± 6	104 ± 5,6	108 ± 10	91 ± 15	<0,05	<0,05
Całkowity poziom IgE (IU/mL)						
poziom wyjściowy (baseline)	512 ± 471	829 ± 1142	503 ± 306	329 ± 211	NS	NS
12 miesiąc badania	709 ± 629	1096 ± 1065	644 ± 698	352 ± 262	NS	NS
Immunoglobuliny specyficzne dla alergenu						
IgE specyficzne nDer p1 (IU/mL)						
poziom wyjściowy (baseline)	62 ± 52	67 ± 33	83 ± 27	73 ± 37	NS	NS
12 miesiąc badania	61 ± 53	44 ± 32	85 ± 34	75 ± 41	NS	NS
IgG ₄ specyficzne nDer p1 (UA/mL)						
poziom wyjściowy (baseline)	0,21 ± 0,37	0,14 ± 0,1	0,11 ± 0,03	0,11 ± 0,11	NS	NS
1 miesiąc badania	0,20 ± 0,35	0,34 ± 0,44	0,11 ± 0,03		NS	NS
4 miesiąc badania	0,20 ± 0,36	0,98 ± 0,70*	1,56 ± 0,56		<0,05	<0,05
12 miesiąc badania	0,22 ± 0,41	5,74 ± 4,43*	0,70 ± 0,45	0,09 ± 0,08	<0,05	<0,05

Wszystkie wartości przedstawiono w tabeli jako średnia ± SD. Wartości p istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką. NS – wartości nieistotne statystycznie; ASNPT – allergen-specific nasal provocation test; NSBPT – non-specific bronchial provocation test; FEV₁ – forced expiratory volume in 1 second;
 *Porównania między grupami z wykorzystaniem testu Kruskala-Wallis
 Porównanie pomiędzy grupami stosującymi immunoterapię a grupą stosującą farmakoterapię – test U-Manna-Whitney'a.

Bezpieczeństwo:

- Brak działań niepożądanych w grupach SLIT i SCIT+SLIT
- 2 przypadki zdarzeń niepożądanych (AE) w grupie SCIT (duszność i świszczący oddech w 10 minut po podaniu fiołki nr 4; pomimo zmniejszenia dawki – ze względu na brak poprawy – zdecydowano się na przerwanie immunoterapii)

15.15. Charakterystyka badania Wang 2017 [8]

Tabelo S2. Karakteristiku badania Wong 2012

Wang 2017
METODYKA
Badanie kliniczne Wang 2017 to prospektywne, randomizowane badanie, którego celem była ocena skuteczności klinicznej podjęzykowej immunoterapii pojedynczym alergenem (SLIT) w porównaniu z podskórną immunoterapią wieloma alergenami (SCIT) oraz wykrycie zmiany biomarkera il-4 po rocznej immunoterapii u dzieci w wieku 6-13 lat z wieloczynnikową nadwrażliwością i alergicznym nieżytem nosa (AR) wywołanym przez roztocza kurzu domowego (HDM). Opis metody randomizacji: łącznie 39 pacjentów (grupa A) przydzielono losowo do otrzymywania SLIT z pojedynczym wyciągiem HDM, podczas gdy pozostałych 39 pacjentów (grupa B) otrzymało SCIT z wyciągami wieloalergenowymi (HDM w połączeniu z innymi klinicznie istotnymi wyciągami alergenowymi).

Zasłepienie: brak informacji. Opis metody zasłepienia: n/d Opis utraty chorych z badania: W okresie badania 78 pacjentów kwalifikowało się do oceny, a kryteria włączenia spełniło łącznie 68 pacjentów. Powody wyłączenia pacjentów na etapie rekrutacji do badania to: brak spełnienia kryteriów włączenia (n=8) oraz odmowa udziału w badaniu (n=2). Podczas całego okresu obserwacji w żadnym z badanych ramion nie utraciono chorych z badania. Skala RoB2: pewne zastrzeżenia w ogólnej ocenie ryzyka błędów systematycznych. Wyniki dla populacji ITT: nie wyróżniono populacji ITT – do oceny włączano wszystkich pacjentów z badania. Klasyfikacja AOTMIT: IIA Źródło finansowania: nie podano. Liczba ośrodków: nie podano. Okres obserwacji: Badanie trwało od lipca 2010 r. do października 2011 r. Pacjenci byli monitorowani co miesiąc i uzyskiwano całkowity wynik leczenia (TMS). Analizy statystyczne uzyskiwanych wyników wykonywano co 2 miesiące, a okres obserwacji wynosił 1 rok. Analiza statystyczna: Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SPSS 20.0. Wszystkie testy były dwustronne, a poziom istotności ustalono na 0,05. Do oceny parametrów na początku badania zastosowano test t dla dwóch grup lub test chi-kwadrat. Do określenia różnicy między grupami zastosowano test t lub test Wilcoxona. Dwie odpowiednie próbki w grupie porównano za pomocą sparowanego testu t. Wszystkie dane przedstawiono jako średnia ± odchylenie standardowe (SD). Podejście do testowania hipotezy: nie podano. Dodatkowe uwagi: Badania powinny zostać powtórzone z tym samym rodzajem modalności leczenia i większą liczbą pacjentów, dodatkowo należałoby użyć większej liczby czynników immunologicznych (np. sIgG4, IL-10), aby pomóc wyjaśnić wyniki kliniczne. Zawarto niepełny opis metodologiczny badania, w tym m.in.: brak informacji o zasłepieniu w badaniu, metodzie randomizacji, kryteriach wyłączenia uczestników z badania, liczbie ośrodków, źródłach finansowania, badanej hipotezie statystycznej.			
POPULACJA			
Kryteria włączenia: • Wiek: 6 - 13 lat. • łagodny do umiarkowanego nieżytu nosa (AR), zdiagnozowany i sklasyfikowany na podstawie wytycznych ARIA • Co najmniej dwa lub więcej objawów kichania, kataru, zatkanego nosa i swędzenia nosa. • Uczulenie na najbardziej istotne klinicznie alergeny HDM (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (Der. p) i <i>Dermatophagoides farinae</i> (Der. f) oraz inne istotne klinicznie alergeny (co najmniej jeden z nich), w tym trawy, brzoza, gryby, ambrozja itd. • Skórny test punktowy (SPT) na HDM wykazał silną reakcję dodatnią (co najmniej ++ lub wyższą), co zostało potwierdzone testem swoistej immunoglobuliny E (IgE) (>0 poziom). Kryteria wyłączenia: nie podano. Dane demograficzne:			
Charakterystyka	SLIT (n=34)	SCIT (n=34)	Wartość p
Płeć (mężczyzna/kobieta)	16/18	17/17	0,808
Wiek (lata)	9,6±2,5	9,4±2,4	0,862
Liczba antygenów	3,0±1,3	2,9±1,1	0,300
Typ antygenów	6	6	-
Całkowity wynik objawów nosowych (TNSS)	9,4±1,3	9,8±0,7	0,279
Całkowity wynik leczenia (TMS)	115,6±11,6	115,7±11,7	0,959
IL-4 (ng/l)	57,8±7,4	57,8±6,0	0,971
INTERWENCJA			
Interwencja badana: jednoczasowa podjęzykowa immunoterapia (SLIT).			

Stosowano pojedynczy wyciąg HDM wyprodukowany przez Wołospharma Biotechnology Company w postaci kropeł podjęzykowych zawierających alergen *Der. f* w pięciu różnych stężeniach: 1 µg/ml, 10 µg/ml, 100 µg/ml, 333 µg/ml i 1000 µg/ml.

Leczenie wstępne polegało na stopniowym zwiększaniu dawki rozpoczynając od kropeł w stężeniu 1 µg/ml w 1. tygodniu leczenia, następnie 10 µg/ml i 100 µg/ml odpowiednio w 2. i 3. tygodniu leczenia, zachowując w każdym tygodniu schemat dawkowania: 1. dzień: 1 kropla; 2. dzień: 2 krople; 3. dzień: 3 krople; 4. dzień: 4 krople; 5. dzień: 6 kropeł; 6. dzień: 8 kropeł; 7. dzień: 10 kropeł. Następnie leczenie kontynuowano od kropeł *Der. f* w stężeniu 333 µg/ml. Wszystkie preparaty przyjmowano podjęzykowo, trzymano pod językiem przez 1 do 3 minut, a następnie połknięto.

Interwencja kontrolna: wieloalergenowa podskórna immunoterapia (SCIT).

Stosowano wstrzyknięcia podskórne zawierające wiele alergenów o różnych składach i stężeniach wyprodukowane przez New-Hualian Union Pharmaceutical Company.

Stężenia wstrzyknięć podskórnych do mięśnia naramiennego górnej części ramienia zwykle zaczynały się od 1:10 000. Podczas początkowego leczenia dawka wstrzyknięcia zaczynała się od 0,1 ml, zwiększana była następnie o 0,1 ml za każdym razem, aż do osiągnięcia 1 ml. Następnie stosowano kolejny poziom stężenia i powtarzano zastrzyk aż do osiągnięcia najwyższego stężenia (1:100) po trzech miesiącach terapii i rozpoczynano terapię podtrzymującą.

Podczas terapii podtrzymującej stężenie alergenu do wstrzyknięcia wynosiło 1:100, a każda dawka wynosiła 0,5 ml.

Na początku częstotliwość zastrzyków wynosiła dwa razy w tygodniu (w sumie 10 razy), a następnie stopniowo wydłużano odstępy między zastrzykami w zależności od skuteczności, np. raz w tygodniu, raz na dwa tygodnie, raz na cztery tygodnie.

Leczenie towarzyszące: pacjenci mogli również stosować leki przeciwhistaminowe i miejscowe glikokortykosteroidy, kiedykolwiek było to konieczne.

Przedłużenie badania: n/d

PUNKTY KOŃCOWE I WYNIKI

Całkowity wynik objawów nosowych (TNSS): objawy nosowe oceniano w skali od 0 do 3, w tym kichanie (liczba/dzień, 0=brak, 1=3-5, 2=6-10 i 3=≥11), wydzielina z nosa (ile razy/dzień, 0=brak, 1=≤5, 2=5-9 i 3=≥10), świąd (0=brak, 1=przerwywany świąd, 2=znaczny świąd i 3=nieznosny świąd) i niedrożność nosa (0=brak, 1=przekrwienie, ale brak oddychania przez usta; 2=silne przekrwienie, z okazjonalnym oddychaniem przez usta; 3=silne przekrwienie, z oddychaniem przez usta przez cały dzień). Całkowity wynik objawów nosowych (TNSS) był sumą wyników dla czterech indywidualnych objawów (kichanie, wydzielina z nosa, świąd i niedrożność nosa). Przed leczeniem oceniono TNSS pacjentów z obu grup i pobrano próbki krwi obwodowej.

Wyniki otrzymane w badanych ramionach leczenia:

- + TNSS (średnia ± SD) na początku badania:
- + SLIT: 9,4±1,3;
- + SCIT: 9,8±0,7;
- + TNSS (średnia ± SD) po 1 roku obserwacji w badaniu:
- + SLIT: 2,3±2,2;
- + SCIT: 2,3±2,4.

Stosowanie leków w przypadku nasilenia objawów nieżytu nosa oraz astmy (TMS): dotyczył dziennego spożycia leków objawowych (leków przeciwhistaminowych i miejscowych glikokortykosteroidów). W skali tej stosuje się następujące zasady punktacji: 1 punkt przyznawany za stosowanie doustnych i/lub miejscowych (do oczu lub nosa) niesedatywnych leków przeciwhistaminowych H1 (H1A); 2 punkty przyznawane w przypadku stosowania doustnych kortykosteroidów (INS), z lub bez dodatkowego stosowania leków H1A; 3 punkty przyznawane za stosowanie doustnych kortykosteroidów, z lub bez INS i/lub H1A. Całkowity dzienny wynik stosowania leków mieści się w zakresie od 0 do 3, gdzie 3 punkty to maksymalna możliwa wartość, oznaczająca najbardziej zaawansowane leczenie farmakologiczne. Przed leczeniem oceniono TMS u pacjentów z obu grup, następnie pacjenci byli monitorowani co miesiąc i uzyskiwano całkowity wynik leczenia (TMS). Analizy statystyczne uzyskiwanych wyników wykonywano co 2 miesiące.

Wyniki otrzymane w badanych ramionach leczenia:

- + TNSS (średnia ± SD) na początku badania:
- + SLIT: 115,6±11,6;
- + SCIT: 115,7±11,7;
- + TNSS (średnia ± SD) po 1 roku obserwacji w badaniu:
- + SLIT: 30,4±6,9;
- + SCIT: 30,8±7,1.

- Zmiana poziomu biomarkera IL-4: poziomy IL-4 wykryto przed i po leczeniu metodą kanapkową DAS-ELISA.

15.16. Charakterystyka badania Antunez 2008 [4]

Tabela 53. Charakterystyka badania Antunez 2008

Antunez 2008
METODYKA
Badanie kliniczne Antunez 2008 to eksploracyjne badanie, którego celem była ocena odpowiedzi immunologicznej u dzieci uczulonych na roztocza, leczonych immunoterapią podjęzykową w porównaniu z podawaniem podskórnym z użyciem tego samego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>. Opis metody randomizacji: Badanie obejmowało 23 dzieci skierowane do Pediatrycznej Poradni Alergologicznej Szpitala Carlos Haya w Madrycie, Hiszpania, w listopadzie i grudniu 2001 roku w celu oceny chorób alergicznych układu oddechowego. Rodzice wybierali między leczeniem objawowym samym lub w połączeniu z immunoterapią (IT). W badaniu uwzględniono tylko tych, którzy wybrali IT. Następnie dzieci zostały losowo przydzielone do dwóch grup terapeutycznych: SCIT (n = 12) lub SLIT (n = 11). Zaślepienie: brak. Opis metody zaślepienia: n/d. Opis utraty chorych z badania: Dwóch pacjentów wycofało się z badania: jeden z grupy SCIT z powodu ostrego ataku atopowego zapalenia skóry po 1 roku leczenia, a jeden z grupy SLIT po 1 roku, z nieznanymi powodami. Skala RoB2: wysokie ogólne ryzyko błędów systematycznych. Wyniki dla populacji ITT: nie wyróżniono populacji ITT – do oceny włączano wszystkich pacjentów z badania. Klasyfikacja AOTMIT: IIA Źródło finansowania: nie podano. Liczba ośrodków: 1. Okres obserwacji: 2 lata. Analiza statystyczna: Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu SPSS w wersji 11.5. Dla zmiennych ilościowych obliczono: • Średnią, medianę, wartość minimalną i maksymalną, • Odchylenie standardowe, zakres międzykwartylowy, • 95% przedział ufności dla średniej. Dane z rozkładem normalnym: • Dla wyników, które spełniały założenie normalności rozkładu, zastosowano analizę wariancji (ANOVA) między kolejnymi pomiarami. • W przypadkach istotnych statystycznie przeprowadzano test t-Studenta dla danych powiązanych w parach w celu wykrycia istotnych różnic z $p < 0,005$ oraz $p < 0,05$. Dane bez rozkładu normalnego: • Dla wyników bez rozkładu normalnego zastosowano test Friedmana między kolejnymi pomiarami. • W przypadkach istotnych statystycznie przeprowadzano test Wilcoxona dla danych powiązanych w parach z $p < 0,005$ oraz $p < 0,05$. Podejście do testowania hipotezy: nie podano. Dodatkowe uwagi: badanie nie zostało zaprojektowane w celu oceny klinicznej skuteczności obu form immunoterapii. Głównym celem badania była ocena zmian immunologicznych <i>in vitro</i> u pacjentów otrzymujących SLIT w porównaniu z SCIT. Dodatkowo w przypadku subiektywnej oceny za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) mógł wystąpić efekt placebo.
POPULACJA
Kryteria włączenia: • Choroba alergiczna diagnozowana na podstawie wytycznych konsensusu ARIA i GINA. • Wynik dodatni przeprowadzonego testu punktowego skóry na wyciąg alergenowy kurzu domowego <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (D. pter), uznając za wynik dodatni bąble o wielkości >3 mm. Kryteria wykluczenia: nie podano.

Dane demograficzne:			
Charakterystyka	Ogółem	SCIT	SLIT
Płeć (n, %)			
Kobiety	7 (30%)	4 (33%)	3 (27%)
Mężczyźni	16 (70%)	8 (67%)	8 (73%)
Diagnoza (n, %)			
Nieżyt nosa (R)	6 (26%)	3 (25%)	3 (27%)
Astma (A)	2 (9%)	1 (8%)	1 (9%)
R + A	15 (65%)	8 (67%)	7 (64%)
Wiek (lata; średnia $\pm$ SD, zakres)	11,9 $\pm$ 2,3 (8-17)	12,3 $\pm$ 2,8 (8-17)	11,5 $\pm$ 1,5 (9-14)
Czas trwania choroby (lata; średnia $\pm$ SD, zakres)	7,3 $\pm$ 3,8 (1-12)	6,5 $\pm$ 4,2 (1-12)	8,1 $\pm$ 3,4 (2-12)
INTERWENCJA:			
Wszyscy pacjenci byli leczeni przez 2 lata przy użyciu ekstraktu <i>D. pteronyssinus</i> 100%, dostarczonego przez firmę ALK-Abello.			
Interwencja badana: SLIT (immunoterapia podjęzykowa) za pomocą glicerolowego ekstraktu alergenowego (SLIT Tratamiento sublingual).			
Interwencja kontrolna: SCIT (immunoterapia podskórna) była podawana z zastosowaniem alergenu w depozycie adsorbowanego na wodorotlenku glinu (Pangramin Depot-LIM).			
Dawkowanie:			
Wszystkie ekstrakty były standaryzowane biologicznie i mierzone w jednostkach masy, co oznacza, że główne alergeny, Der p1 i Der p2, były oznaczane w $\mu\text{g/ml}$, z proporcją 2:1 między nimi.			
Maksymalne dawki podawane w SCIT i SLIT wynosiły odpowiednio 4 $\mu\text{g/ml}$ i 2 $\mu\text{g/ml}$ dla dwóch głównych alergenów roztoczy, Der p1 i Der p2, zgodnie z przestrzeganą procedurą standaryzacji.			
Faza początkowa:			
- SLIT: - Harmonogram dawkowania: Fiolka 0: 1-10 kropli; Fiolki 1-4: 1-5 kropli. - Dawka dzienna. - Czas trwania: 30 dni. - SCIT: - Harmonogram dawkowania: Fiolki 1-2 z rosnącą dawką (0,1, 0,2, 0,4, 0,8 ml); Fiolka 3 z rosnącą dawką (0,1, 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 ml). - Jedna dawka tygodniowo. - Czas trwania: 13 tygodni.			
Faza podtrzymująca:			
- SLIT: - Harmonogram dawkowania: 5 kropli z fiolki 4, trzy razy w tygodniu. - Maksymalna dawka Der p1/Der p2: 0,8/0,4 μg. - Suma dawek miesięcznych Der p1/Der p2: 10,8/5,4 μg. - Czas trwania: Do 2 lat. - SCIT: - Harmonogram dawkowania: 0,8 ml z fiolki 3, jedna dawka miesięcznie. - Maksymalna dawka Der p1/Der p2: 3,2/1,6 μg. - Suma dawek miesięcznych Der p1/Der p2: 3,2/1,6 μg. - Czas trwania: Do 2 lat.			
Przedłużenie badania: n/d			
PUNKTY KOŃCOWE			
Ocena stanu zdrowia: Przed rozpoczęciem oraz po zakończeniu 2-letniego leczenia pacjenci dokonywali subiektywnej oceny za pomocą półkolistowej skali (Znacznie lepiej, Lepiej, Tak samo, Gorzej, Znacznie gorzej) oraz wizualnej skali analogowej (VAS) będącej narzędziem służącym do subiektywnej oceny intensywności określonego stanu, np. bólu, objawów chorobowych lub samopoczucia. Wizualno-			

	analogowa skala oceny bólu VAS ma postać linijki. Na odcinku o długości 10 cm pacjent oznacza brak lub konkretny stopień nasilenia dolegliwości. Wzdłuż przebiegu linii umieszczone są specjalne oznaczenia stopni nasilenia dolegliwości, od 1 do 10, gdzie: 0 to zupełny brak dolegliwości, 1-3 to łagodna dolegliwość, 4-7 to umiarkowana dolegliwość, 8-9 to silna dolegliwość, 10 oznacza najsilniejszą dolegliwość. ○ Wyniki otrzymane w badanych ramionach leczenia: + W grupie SCIT 90% pacjentów zgłosiło, że czuje się lepiej lub znacznie lepiej, podczas gdy w grupie SLIT 83% pacjentów również zgłosiło, że czuje się lepiej lub znacznie lepiej: - VAS SLIT: $8,5 \pm 1,3$ + VAS SCIT: $8,1 \pm 1,4$ • Odpowiedzi przeciwciał w surowicy: podczas badania oznaczano całkowite IgE, swoiste IgE oraz IgG4 przeciwko <i>D. pteronyssinus</i> w różnych momentach: na początku (wartości wyjściowe), po 3 miesiącach, 1 roku oraz 2 latach od rozpoczęcia immunoterapii (IT) w grupach SCIT i SLIT. + Całkowite i swoiste IgE dla <i>D. pteronyssinus</i> oznaczano za pomocą systemu CAP-FEIA (Pharmacia, Uppsala, Szwecja), zgodnie z zaleceniami producenta. Wyniki uzyskiwano z krzywej standardowej i wyrażano w jednostkach KU/l. Punkt odcięcia do włączenia do badania wynosił $\geq 0,71$ KU/l (klasa 2). + Swoiste IgG4 dla <i>D. pteronyssinus</i> w surowicy oznaczano metodą ELISA. Wyniki uzyskiwano na podstawie krzywej standardowej przygotowanej z użyciem ekstraktu <i>Phleum pratense</i> i wyrażano w UA/ml. • Odpowiedź limfocytów T w krwi obwodowej: analiza subpopulacji limfocytów oraz markerów aktywacji komórek została przeprowadzona poprzez inkubację jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (PBMC) przez 15 minut w temperaturze pokojowej w ciemności z użyciem następujących przeciwciał monoklonalnych (moAbs): CD3-PerCP, CD4 (alfa-fikoerytryna; PE, allofikoerytryna; APC), CD8 (izotiocyjania fluoresceiny; FITC, APC), CD25-PE. • Produkcja cytokin w PBMC: Za pomocą barwienia wewnątrzkomórkowego cytokin oraz cytometrii przepływowej (znakowano wewnątrzkomórkowo przeciwciała skierowane przeciwko cytokinom: TNF-α-PE, IL-2-FITC, IL-4-PE, IFN-γ-PE) przeanalizowano zmiany na poziomie pojedynczych komórek i porównano wpływ SCIT i SLIT.
	WYNIKI
	W grupie SCIT 90% pacjentów zgłosiło, że czuje się lepiej lub znacznie lepiej, podczas gdy w grupie SLIT 83% pacjentów również zgłosiło poprawę. Wyniki skali VAS wynosiły odpowiednio $8,1 \pm 1,4$ (SCIT) oraz $8,5 \pm 1,3$ (SLIT).

15.17. Ocena wiarygodności badań wtórnych (AMSTAR-2) [40]

15.17.1 Ocena jakości przeglądu systematycznego Chung 2024 [14]

Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR-2)	
Szczegóły przeglądu systematycznego	
Referencja	Chung 2024
Tytuł	Head-to-head comparison between subcutaneous and sublingual immunotherapy in perennial allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis
Pytania	
Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO? (Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?)	☒ Tak ☐ Nie
"Tak" jeśli zawiera opis WSZYSTKICH poniższych: ☐ populacja ☐ interwencja ☐ komparator ☐ punkty końcowe Opcjonalne (zalecane): ☐ ramy czasowe okresu obserwacji	
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem oraz czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? (Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?)	☐ Tak ☒ Częściowo tak ☐ Nie
„Częściowo tak” jeśli: Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, ang. guide), który zawiera wszystkie poniższe: ☐ pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć ☐ strategia wyszukiwania ☐ kryteria włączenia i wykluczenia ☐ ocena ryzyka błędów systematycznych „Tak” jeśli: Protokół zawiera wszystkie powyższe oraz jest zarejestrowany i zawiera wszystkie poniższe: ☐ plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana ☐ plan badania heterogeniczności ☐ uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu	
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?)	☐ Tak ☒ Nie
„Tak” jeśli: W przeglądzie uwzględniono jedno z poniższych: ☐ uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT ☐ uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT ☐ uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT	
4. Czy zastosowano kompleksową strategię wyszukiwania literatury? (Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?)	☐ Tak ☒ Częściowo tak ☐ Nie
„Częściowo tak” jeśli spełniono WSZYSTKIE z poniższych: ☐ przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego)	

☐ podano użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ☐ w przypadku zastosowania ograniczeń odnośnie publikacji (np. język publikacji) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania „Tak” jeśli dodatkowo spełniono WSZYSTKIE z poniższych: ☐ przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań ☐ przeszukano rejestry badań klinicznych ☐ konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny ☐ gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę ☐ wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu	
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? (Did the review authors perform study selection in duplicate?)	
„Tak” jeśli spełniono JEDNO z poniższych: ☐ ≥ 2 analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu ☐ 2 analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (≥ 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	☒ Tak ☐ Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? (Did the review authors perform data extraction in duplicate?)	
„Tak” jeśli spełniono JEDNO z poniższych: ☐ ≥ 2 analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować ☐ 2 analityków wykonało ekstrakcję danych próbki badań i osiągnęło wysoką zgodność (≥ 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	☒ Tak ☐ Nie
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? (Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?)	
„Częściowo tak” jeśli: ☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu „Tak” jeśli dodatkowo: ☐ podano uzasadnienia wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☒ Nie
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors describe the included studies in adequate detail?)	
„Częściowo tak” jeśli spełniono WSZYSTKIE poniższe: ☐ opisano populację ☐ opisano interwencję ☐ opisano komparator ☐ opisano punkty końcowe ☐ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie „Tak”, jeśli dodatkowo spełniono WSZYSTKIE poniższe: ☐ szczegółowo opisano populację ☐ szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ opisano warunki/lokalizację danego badania ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (ang. follow-up)	☐ Tak ☒ Częściowo tak ☐ Nie
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. risk of bias) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?)	
Dla RCT: Dla „częściowo tak” ocena ryzyka błędu systematycznego uwzględniała:	☒ Tak ☐ Częściowo tak

☐ brak ukrycia kodu alokacji oraz ☐ brak zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) Dla „tak” ocena ryzyka błędu systematycznego uwzględniała, czy: ☐ sekwencja alokacji nie była w pełni losowa ☐ selektywnie raportowano wyniki dla określonego punktu końcowego spośród wielu pomiarów lub analiz	☐ Nie ☐ Tylko nie-RCT
Dla nie-RCT (ang. <i>non-randomised studies of interventions</i>): Dla „częściowo tak” ocena ryzyka uwzględniała obecność: ☐ czynników zakłócających oraz ☐ błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>) Dla „tak” ocena ryzyka uwzględniała: ☐ metody stosowane do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz ☐ selektywne raportowanie wyników i/lub analiz dla określonego punktu końcowego	☒ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Tylko RCT
10. Czy przedstawiono informacje na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?)	
„Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie zamieszczono informacje o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu Komentarz: jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania poszczególnych badań, ale nie zostały zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.	☐ Tak ☒ Nie
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? (If meta-analysis was performed, did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?)	
Dla RCT: „Tak” jeśli: ☐ przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ zbadano przyczyny heterogeniczności	☒ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
Dla nie-RCT: „Tak” jeśli WSZYSTKIE poniższe: ☐ przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ syntezy wyników dokonano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie syntezy wyników na podstawie danych surowych ☐ ORAZ przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań	☒ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników? (If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?)	☒ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
„Tak” jeśli: ☐ przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku błędu ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym ryzyku błędu w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu	

13. Czy wzięto pod uwagę ryzyko błędu dla poszczególnych badań w ramach interpretacji/omówienia wyników przeglądu? (Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?)	☒ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim ryzyku błędu ☐ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i omówiono zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników? (Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?)	☐ Tak ☒ Nie
„Tak” jeśli: ☐ brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub ☐ w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu	
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu systematycznego publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? (If they performed quantitative synthesis, did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small-study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?)	☒ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
„Tak” jeśli: ☐ wynik oceny ryzyka błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu	
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu? (Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?)	☐ Tak ☒ Nie
„Tak” jeśli: ☐ autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub ☐ autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku potencjalnego konfliktu interesów	
Podsumowanie	
Liczba odpowiedzi negatywnych	5 / 18
Liczba odpowiedzi negatywnych w domenach kluczowych	1 / 9
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	NISKA
Kryteria końcowej oceny jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	
WYSOKA	Przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. Brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową
UMIARKOWANA	Przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową. Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej.
NISKA	Przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. Jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.

KRYTYCZNIE NISKA	Nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie kluczowej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.
Szarym tłem oznaczono odpowiedzi dotyczące kluczowych domen oceny oraz oceny końcowej.	

15.17.7 Ocena jakości przeglądu systematycznego Ji 2023 [12]

Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR-2)	
Szczegóły przeglądu systematycznego	
Referencja	Ji 2023
Tytuł	Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: A network meta-analysis
Pytania	
Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO? <i>(Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?)</i>	☒ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli zawiera opis WSZYSTKICH poniższych: ☐ populacja ☐ interwencja ☐ komparator ☐ punkty końcowe Opcjonalne (zalecane): ☐ ramy czasowe okresu obserwacji	
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem oraz czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? <i>(Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?)</i>	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☒ Nie
„Częściowo tak” jeśli: Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, ang. <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: ☐ pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć ☐ strategia wyszukiwania ☐ kryteria włączenia i wykluczenia ☐ ocena ryzyka błędów systematycznych „Tak” jeśli: Protokół zawiera wszystkie powyższe oraz jest zarejestrowany i zawiera wszystkie poniższe: ☐ plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana ☐ plan badania heterogeniczności ☐ uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu	
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu? <i>(Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?)</i>	☐ Tak ☒ Nie
„Tak” jeśli: W przeglądzie uwzględniono jedno z poniższych: ☐ uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT ☐ uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT	

☐ uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT		
4. Czy zastosowano kompleksową strategię wyszukiwania literatury? (Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?)		
„Częściowo tak” jeśli spełniono WSZYSTKIE z poniższych: ☐ przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) ☐ podano użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ☐ w przypadku zastosowania ograniczeń odnośnie publikacji (np. język publikacji) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania „Tak” jeśli dodatkowo spełniono WSZYSTKIE z poniższych: ☐ przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań ☐ przeszukano rejestry badań klinicznych ☐ konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny ☐ gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę ☐ wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu		☐ Tak ☐ Częściowo tak ☒ Nie
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? (Did the review authors perform study selection in duplicate?)		
„Tak” jeśli spełniono JEDNO z poniższych: ☐ ≥ 2 analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu ☐ 2 analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (≥ 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków		☒ Tak ☐ Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? (Did the review authors perform data extraction in duplicate?)		
„Tak” jeśli spełniono JEDNO z poniższych: ☐ ≥ 2 analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować ☐ 2 analityków wykonało ekstrakcję danych próbki badań i osiągnęło wysoką zgodność (≥ 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków		☒ Tak ☐ Nie
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? (Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?)		
„Częściowo tak” jeśli: ☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu „Tak” jeśli dodatkowo: ☐ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu		☐ Tak ☐ Częściowo tak ☒ Nie
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors describe the included studies in adequate detail?)		
„Częściowo tak” jeśli spełniono WSZYSTKIE poniższe: ☐ opisano populację ☐ opisano interwencję ☐ opisano komparator ☐ opisano punkty końcowe ☐ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie „Tak”, jeśli dodatkowo spełniono WSZYSTKIE poniższe: ☐ szczegółowo opisano populację ☐ szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ opisano warunki/lokalizację danego badania ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (ang. follow-up)		☐ Tak ☐ Częściowo tak ☒ Nie

(If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?)		☐ Brak MA
„Tak” jeśli: ☐ przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku błędu ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym ryzyku błędu w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu		
13. Czy wzięto pod uwagę ryzyko błędu dla poszczególnych badań w ramach interpretacji/omówienia wyników przeglądu? (Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?)		☐ Tak ☒ Nie
„Tak” jeśli: ☐ do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim ryzyku błędu ☐ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu		
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i omówiono zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników? (Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?)		☒ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub ☐ w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu		
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu systematycznego publikacji (ang. publication bias) i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? (If they performed quantitative synthesis, did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small-study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?)		☐ Tak ☒ Nie ☐ Brak MA
„Tak” jeśli: ☐ wynik oceny ryzyka błędu publikacji (ang. publication bias) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu		
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu? (Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?)		☒ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub ☐ autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku potencjalnego konfliktu interesów		
Podsumowanie		
Liczba odpowiedzi negatywnych		9 / 18
Liczba odpowiedzi negatywnych w domenach kluczowych		6 / 9
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego		KRYTYCZNIE NISKA
Kryteria końcowej oceny jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego		
WYSOKA	Przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. Brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową	
UMIARKOWANA	Przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową.	

	Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej.
NISKA	Przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. Jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.
KRYTYCZNIE NISKA	Nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie kluczowej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.

15.17.3 Ocena jakości przeglądu systematycznego Kim 2021 [41]

Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR-2)	
Szczegóły przeglądu systematycznego	
Referencja	Kim 2021
Tytuł	Efficacy of Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy for House Dust Mite Allergy: A Network Meta-AnalysisBased Comparison
Pytania	
Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO? (Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?)	
„Tak” jeśli zawiera opis WSZYSTKICH poniższych: ☐ populacja ☐ interwencja ☐ komparator ☐ punkty końcowe Opcjonalne (zalecane): ☐ ramy czasowe okresu obserwacji	☒ Tak ☐ Nie
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem oraz czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? (Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?)	
„Częściowo tak” jeśli: Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, ang. <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: ☐ pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć ☐ strategia wyszukiwania ☐ kryteria włączenia i wykluczenia ☐ ocena ryzyka błędu systematycznego „Tak” jeśli: Protokół zawiera wszystkie powyższe oraz jest zarejestrowany i zawiera wszystkie poniższe: ☐ plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana ☐ plan badania heterogeniczności ☐ uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☒ Nie
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?)	
„Tak” jeśli:	☐ Tak ☒ Nie

W przeglądzie uwzględniono jedno z poniższych: ☐ uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT ☐ uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT ☐ uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT	
4. Czy zastosowano kompleksową strategię wyszukiwania literatury? (Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?) „Częściowo tak” jeśli spełniono WSZYSTKIE z poniższych: ☐ przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) ☐ podano użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ☐ w przypadku zastosowania ograniczeń odnośnie publikacji (np. język publikacji) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania „Tak” jeśli dodatkowo spełniono WSZYSTKIE z poniższych: ☐ przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań ☐ przeszukano rejestry badań klinicznych ☐ konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny ☐ gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę ☐ wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☒ Nie
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? (Did the review authors perform study selection in duplicate?) „Tak” jeśli spełniono JEDNO z poniższych: ☐ ≥ 2 analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu ☐ 2 analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (≥ 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	☐ Tak ☒ Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? (Did the review authors perform data extraction in duplicate?) „Tak” jeśli spełniono JEDNO z poniższych: ☐ ≥ 2 analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować ☐ 2 analityków wykonało ekstrakcję danych próbki badań i osiągnęło wysoką zgodność (≥ 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	☐ Tak ☒ Nie
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? (Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?) „Częściowo tak” jeśli: ☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu „Tak” jeśli dodatkowo: ☐ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☒ Nie
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors describe the included studies in adequate detail?) „Częściowo tak” jeśli spełniono WSZYSTKIE poniższe: ☐ opisano populację ☐ opisano interwencję ☐ opisano komparator ☐ opisano punkty końcowe ☐ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie „Tak”, jeśli dodatkowo spełniono WSZYSTKIE poniższe: ☐ szczegółowo opisano populację ☐ szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)	☐ Tak ☒ Częściowo tak ☐ Nie

☐ opisano warunki/lokalizację danego badania ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (ang. follow-up)	
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. risk of bias) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?)	
<u>Dla RCT:</u> Dla „częściowo tak” ocena ryzyka błędu systematycznego uwzględniała: ☐ brak ukrycia kodu alokacji oraz ☐ brak zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) Dla „tak” ocena ryzyka błędu systematycznego uwzględniała, czy: ☐ sekwencja alokacji nie była w pełni losowa ☐ selektywnie raportowano wyniki dla określonego punktu końcowego spośród wielu pomiarów lub analiz	☒ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Tylko nie-RCT
<u>Dla nie-RCT (ang. non-randomised studies of interventions):</u> Dla „częściowo tak” ocena ryzyka uwzględniała obecność: ☐ czynników zakłócających oraz ☐ błędu systematycznego doboru próby (ang. selection bias) Dla „tak” ocena ryzyka uwzględniała: ☐ metody stosowane do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz ☐ selektywne raportowanie wyników i/lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☒ Tylko RCT
10. Czy przedstawiono informacje na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?) „Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie zamieszczono informacje o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. Komentarz: jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań, ale nie zostały zareportowane, można zaznaczyć „tak”.	☐ Tak ☒ Nie
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? (If meta-analysis was performed, did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?)	
<u>Dla RCT:</u> „Tak” jeśli: ☐ przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ zbadano przyczyny heterogeniczności	☒ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
<u>Dla nie-RCT:</u> „Tak” jeśli WSZYSTKIE poniższe: ☐ przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ syntezy wyników dokonano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie syntezy wyników na podstawie danych surowych ☐ ORAZ przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań	☐ Tak ☐ Nie ☒ Brak MA

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników? (If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?)	☒ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
„Tak” jeśli: ☐ przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku błędu ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym ryzyku błędu w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu	
13. Czy wzięto pod uwagę ryzyko błędu dla poszczególnych badań w ramach interpretacji/omówienia wyników przeglądu? (Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?)	☐ Tak ☒ Nie
„Tak” jeśli: ☐ do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim ryzyku błędu ☐ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i omówiono zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników? (Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?)	☐ Tak ☒ Nie
„Tak” jeśli: ☐ brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub ☐ w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu	
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu systematycznego publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? (If they performed quantitative synthesis, did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small-study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?)	☒ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
„Tak” jeśli: ☐ wynik oceny ryzyka błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu	
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu? (Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?)	☒ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub ☐ autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku potencjalnego konfliktu interesów	
Podsumowanie	
Liczba odpowiedzi negatywnych	9 / 18
Liczba odpowiedzi negatywnych w domenach kluczowych	4 / 9
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	KRYTYCZNIE NISKA
Kryteria końcowej oceny jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	
WYSOKA	Przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. Brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową

UMIARKOWANA	Przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. <i>Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową.</i> <i>Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej.</i>
NISKA	Przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. <i>Jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.</i>
KRYTYCZNIE NISKA	Nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. <i>Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie kluczowej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.</i>
Szarym tłem oznaczono odpowiedzi dotyczące kluczowych domen oceny oraz oceny końcowej.	

13.17.4 Ocena jakości przeglądu systematycznego Kim 2013 [19]

Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR-2)	
Szczegóły przeglądu systematycznego	
Referencja	Kim 2013
Tytuł	Allergen-Specific Immunotherapy for Pediatric Asthma and Rhinconjunctivitis: A Systematic Review
Pytania	
Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO? (Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?)	☒ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli zawiera opis WSZYSTKICH poniższych: ☐ populacja ☐ interwencja ☐ komparator ☐ punkty końcowe Opcjonalne (zalecane): ☐ ramy czasowe okresu obserwacji	
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem oraz czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? (Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?)	☐ Tak ☒ Częściowo tak ☐ Nie
„Częściowo tak” jeśli: Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, ang. <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: ☐ pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć ☐ strategia wyszukiwania ☐ kryteria włączenia i wykluczenia ☐ ocena ryzyka błędów systematycznych „Tak” jeśli: Protokół zawiera wszystkie powyższe oraz jest zarejestrowany i zawiera wszystkie poniższe: ☐ plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana	

☐ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie "Tak", jeśli dodatkowo spełniono WSZYSTKIE poniższe: ☐ szczegółowo opisano populację ☐ szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ opisano warunki/lokalizację danego badania ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (ang. follow-up)	
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. risk of bias) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? <i>(Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?)</i>	
<u>Dla RCT:</u> Dla „częściowo tak” ocena ryzyka błędu systematycznego uwzględniała: ☐ brak ukrycia kodu alokacji oraz ☐ brak zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) Dla „tak” ocena ryzyka błędu systematycznego uwzględniała, czy: ☐ sekwencja alokacji nie była w pełni losowa ☐ selektywnie raportowano wyniki dla określonego punktu końcowego spośród wielu pomiarów lub analiz	☒ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Tylko nie-RCT
<u>Dla nie-RCT (ang. non-randomised studies of interventions):</u> Dla „częściowo tak” ocena ryzyka uwzględniała obecność: ☐ czynników zakłócających oraz ☐ błędu systematycznego doboru próby (ang. selection bias) Dla „tak” ocena ryzyka uwzględniała: ☐ metody stosowane do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz ☐ selektywne raportowanie wyników i/lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☒ Tylko RCT
10. Czy przedstawiono informacje na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? <i>(Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?)</i>	
„Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie zamieszczono informacje o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu Komentarz: jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań, ale nie zostały zareportowane, można zaznaczyć „tak”.	☐ Tak ☒ Nie
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>(If meta-analysis was performed, did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?)</i>	
<u>Dla RCT:</u> „Tak” jeśli: ☐ przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ zbadano przyczyny heterogeniczności	☐ Tak ☐ Nie ☒ Brak MA
<u>Dla nie-RCT:</u> „Tak” jeśli WSZYSTKIE poniższe: ☐ przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje	☐ Tak ☐ Nie ☒ Brak MA

☐ ORAZ syntezy wyników dokonano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie syntezy wyników na podstawie danych surowych ☐ ORAZ przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań	
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (ang. risk of bias) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników? <i>(If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?)</i>	☐ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku błędu ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym ryzyku błędu w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu	☒ Brak MA
13. Czy wzięto pod uwagę ryzyko błędu dla poszczególnych badań w ramach interpretacji/omówienia wyników przeglądu? <i>(Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?)</i>	☒ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim ryzyku błędu ☐ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i omówiono zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników? <i>(Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?)</i>	☐ Tak ☒ Nie
„Tak” jeśli: ☐ brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub ☐ w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu	
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu systematycznego publikacji (ang. publication bias) i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? <i>(If they performed quantitative synthesis, did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small-study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?)</i>	☐ Tak ☐ Nie ☒ Brak MA
„Tak” jeśli: ☐ wynik oceny ryzyka błędu publikacji (ang. publication bias) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu	
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu? <i>(Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?)</i>	☒ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub ☐ autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku potencjalnego konfliktu interesów	
Podsumowanie	
Liczba odpowiedzi negatywnych	7 / 18
Liczba odpowiedzi negatywnych w domenach kluczowych	1 / 9
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	NISKA

Kryteria końcowej oceny jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	
WYSOKA	Przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. <i>Brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową</i>
UMIARKOWANA	Przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. <i>Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową. Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej.</i>
NISKA	Przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. <i>Jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.</i>
KRYTYCZNIE NISKA	Nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. <i>Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie kluczowej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.</i>
Szarym tłem oznaczono odpowiedzi dotyczące kluczowych domen oceny oraz oceny końcowej.	

15.17.5 Ocena jakości przeglądu systematycznego Radulovic 2010 [11]

Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR-2)	
Szczegóły przeglądu systematycznego	
Referencja	Radulovic 2010
Tytuł	Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Review)
Pytania	
Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO? (Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?)	☒ Tak ☐ Nie
"Tak" jeśli zawiera opis WSZYSTKICH poniższych: ☐ populacja ☐ interwencja ☐ komparator ☐ punkty końcowe Opcjonalne (zalecane): ☐ ramy czasowe okresu obserwacji	
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem oraz czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? (Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?)	☒ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
„Częściowo tak” jeśli: Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, ang. guide), który zawiera wszystkie poniższe: ☐ pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć	

„Częściowo tak” jeśli spełniono WSZYSTKIE poniższe: ☐ opisano populację ☐ opisano interwencję ☐ opisano komparator ☐ opisano punkty końcowe ☐ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie „Tak”, jeśli dodatkowo spełniono WSZYSTKIE poniższe: ☐ szczegółowo opisano populację ☐ szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ opisano warunki/lokalizację danego badania ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (ang. follow-up)	☐ Nie
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. risk of bias) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?)	
<u>Dla RCT:</u> Dla „częściowo tak” ocena ryzyka błędu systematycznego uwzględniała: ☐ brak ukrycia kodu alokacji oraz ☐ brak zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) Dla „tak” ocena ryzyka błędu systematycznego uwzględniała, czy: ☐ sekwencja alokacji nie była w pełni losowa ☐ selektywnie raportowano wyniki dla określonego punktu końcowego spośród wielu pomiarów lub analiz	☒ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Tylko nie-RCT
<u>Dla nie-RCT (ang. non-randomized studies of interventions):</u> Dla „częściowo tak” ocena ryzyka uwzględniała obecność: ☐ czynników zakłócających oraz ☐ błędu systematycznego doboru próby (ang. selection bias) Dla „tak” ocena ryzyka uwzględniała: ☐ metody stosowane do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz ☐ selektywne raportowanie wyników i/lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☒ Tylko RCT
10. Czy przedstawiono informacje na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?)	
„Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie zamieszczono informacje o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu Komentarz: jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań, ale nie zostały zareportowane, można zaznaczyć „tak”.	☐ Tak ☒ Nie
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? (If meta-analysis was performed, did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?)	
<u>Dla RCT:</u> „Tak” jeśli: ☐ przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ zbadano przyczyny heterogeniczności	☒ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA

Dla nie-RCT: „Tak” jeśli WSZYSTKIE poniższe: ☐ przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ syntezy wyników dokonano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie syntezy wyników na podstawie danych surowych ☐ ORAZ przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań	☐ Tak ☐ Nie ☒ Brak MA
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników? (If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?)	☒ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
„Tak” jeśli: ☐ przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku błędu ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym ryzyku błędu w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu	
13. Czy wzięto pod uwagę ryzyko błędu dla poszczególnych badań w ramach interpretacji/omówienia wyników przeglądu? (Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?)	☒ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim ryzyku błędu ☐ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i omówiono zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników? (Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?)	☒ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub ☐ w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu	
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu systematycznego publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? (If they performed quantitative synthesis, did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small-study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?)	☒ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
„Tak” jeśli: ☐ wynik oceny ryzyka błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu	
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu? (Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?)	☒ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub ☐ autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku potencjalnego konfliktu interesów	

Podsumowanie	
Liczba odpowiedzi negatywnych	1 / 18
Liczba odpowiedzi negatywnych w domenach kluczowych	0 / 9
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA
Kryteria końcowej oceny jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	
WYSOKA	Przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. <i>Brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową</i>
UMIARKOWANA	Przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. <i>Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową. Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej.</i>
NISKA	Przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. <i>Jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.</i>
KRYTYCZNIE NISKA	Nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. <i>Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie kluczowej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.</i>
Szarym tłem oznaczono odpowiedzi dotyczące kluczowych domen oceny oraz oceny końcowej.	

15.17.6 Ocena jakości przeglądu systematycznego Yang 2023 [13]

Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR-2)	
Szczegóły przeglądu systematycznego	
Referencja	Yang 2023
Tytuł	Efficacy and safety of sublingual versus subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis.
Pytania	
Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO? (Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?)	☒ Tak ☐ Nie
"Tak" jeśli zawiera opis WSZYSTKICH poniższych: ☐ populacja ☐ interwencja ☐ komparator ☐ punkty końcowe Opcjonalne (zalecane): ☐ ramy czasowe okresu obserwacji	
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem oraz czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu?	☐ Tak ☒ Częściowo tak

<i>(Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?)</i> „Częściowo tak” jeśli: Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, ang. <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: ☐ pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć ☐ strategia wyszukiwania ☐ kryteria włączenia i wykluczenia ☐ ocena ryzyka błędu systematycznego „Tak” jeśli: Protokół zawiera wszystkie powyższe oraz jest zarejestrowany i zawiera wszystkie poniższe: ☐ plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana ☐ plan badania heterogeniczności ☐ uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu	☐ Nie
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu? <i>(Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?)</i> „Tak” jeśli: W przeglądzie uwzględniono jedno z poniższych: ☐ uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT ☐ uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT ☐ uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT	☐ Tak ☒ Nie
4. Czy zastosowano kompleksową strategię wyszukiwania literatury? <i>(Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?)</i> „Częściowo tak” jeśli spełniono WSZYSTKIE z poniższych: ☐ przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) ☐ podano użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ☐ w przypadku zastosowania ograniczeń odnośnie publikacji (np. język publikacji) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania „Tak” jeśli dodatkowo spełniono WSZYSTKIE z poniższych: ☐ przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań ☐ przeszukano rejestry badań klinicznych ☐ konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny ☐ gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę ☐ wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu	☐ Tak ☒ Częściowo tak ☐ Nie
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? <i>(Did the review authors perform study selection in duplicate?)</i> „Tak” jeśli spełniono JEDNO z poniższych: ☐ ≥ 2 analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu ☐ 2 analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (≥ 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	☐ Tak ☒ Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? <i>(Did the review authors perform data extraction in duplicate?)</i> „Tak” jeśli spełniono JEDNO z poniższych: ☐ ≥ 2 analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować ☐ 2 analityków wykonało ekstrakcję danych próbki badań i osiągnęło wysoką zgodność (≥ 80%), pozostałą część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	☐ Tak ☒ Nie
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? <i>(Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?)</i> „Częściowo tak” jeśli:	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☒ Nie

☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu „Tak” jeśli dodatkowo: ☐ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors describe the included studies in adequate detail?)	
„Częściowo tak” jeśli spełniono WSZYSTKIE poniższe: ☐ opisano populację ☐ opisano interwencję ☐ opisano komparator ☐ opisano punkty końcowe ☐ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie „Tak”, jeśli dodatkowo spełniono WSZYSTKIE poniższe: ☐ szczegółowo opisano populację ☐ szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ opisano warunki/lokalizację danego badania ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (ang. follow-up)	☒ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. risk of bias) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?)	
<u>Dla RCT:</u> Dla „częściowo tak” ocena ryzyka błędu systematycznego uwzględniała: ☐ brak ukrycia kodu alokacji oraz ☐ brak zalepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) Dla „tak” ocena ryzyka błędu systematycznego uwzględniała, czy: ☐ sekwencja alokacji nie była w pełni losowa ☐ selektywnie raportowano wyniki dla określonego punktu końcowego spośród wielu pomiarów lub analiz	☐ Tak ☒ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Tylko nie-RCT
<u>Dla nie-RCT (ang. non-randomised studies of interventions):</u> Dla „częściowo tak” ocena ryzyka uwzględniała obecność: ☐ czynników zakłócających oraz ☐ błędu systematycznego doboru próby (ang. selection bias) Dla „tak” ocena ryzyka uwzględniała: ☐ metody stosowane do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz ☐ selektywne raportowanie wyników i/lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Tak ☒ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Tylko RCT
10. Czy przedstawiono informacje na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?)	
„Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie zamieszczono informacje o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu Komentarz: jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań, ale nie zostały zareportowane, można zaznaczyć „tak”.	☐ Tak ☒ Nie
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników?	

(If meta-analysis was performed, did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?)	
Dla RCT: „Tak” jeśli: ☐ przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ zbadano przyczyny heterogeniczności	☒ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
Dla nie-RCT: „Tak” jeśli WSZYSTKIE poniższe: ☐ przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ syntezy wyników dokonano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie syntezy wyników na podstawie danych surowych ☐ ORAZ przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań	☒ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników? (If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?)	☐ Tak ☒ Nie ☐ Brak MA
„Tak” jeśli: ☐ przegląd zawiera wyłączenie badania RCT o niskim ryzyku błędu ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym ryzyku błędu w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu	
13. Czy wzięto pod uwagę ryzyko błędu dla poszczególnych badań w ramach interpretacji/omówienia wyników przeglądu? (Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?)	☒ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim ryzyku błędu ☐ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i omówiono zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników? (Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?)	☒ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub ☐ w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu	
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu systematycznego publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? (If they performed quantitative synthesis, did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small-study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?)	☒ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
„Tak” jeśli: ☐ wynik oceny ryzyka błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu	

16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu? (Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?)		☒ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub ☐ autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku potencjalnego konfliktu interesów		
Podsumowanie		
Liczba odpowiedzi negatywnych		6 / 18
Liczba odpowiedzi negatywnych w domenach kluczowych		1 / 9
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego		NISKA
Kryteria końcowej oceny jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego		
WYSOKA	Przegląd systematyczny zapewnił dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. <i>Brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową.</i>	
UMIARKOWANA	Przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. <i>Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową. Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej.</i>	
NISKA	Przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. <i>Jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.</i>	
KRYTYCZNIE NISKA	Nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. <i>Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie kluczowej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.</i>	

15.18. Ocena jakości badań obserwacyjnych włączonych do analizy

Tabela 54. Ocena jakości badań obserwacyjnych włączonych do analizy – narzędzie Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

Pytanie	Aslani 2023	Demoli 2024	Ferraz 2010	Jutel 2024	Nuhoglu 2007	Toprak-Kanik 2018	Tosca 2014	Trebuchon 2014	Zhou 2024
Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	w sposób właściwy reprezentuje przeciętnego chorego w populacji generalnej *	w sposób właściwy reprezentuje przeciętnego chorego w populacji generalnej *	w sposób właściwy reprezentuje przeciętnego chorego w populacji generalnej *	w sposób właściwy reprezentuje przeciętnego chorego w populacji generalnej *	w pewnym stopniu reprezentuje przeciętnego chorego w populacji generalnej *	w sposób właściwy reprezentuje przeciętnego chorego w populacji generalnej *	w pewnym stopniu reprezentuje przeciętnego chorego w populacji generalnej *	w sposób właściwy reprezentuje przeciętnego chorego w populacji generalnej *	w sposób właściwy reprezentuje przeciętnego chorego w populacji generalnej *
Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *	Brak kontroli	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *	Brak kontroli	Brak kontroli	Brak kontroli	Brak kontroli	Brak kontroli
W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna) *	wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna) *	wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna) *	wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna) *	wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna) *	wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna) *	wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna) *	wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna) *	wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna) *
Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	Tak *	Tak *	Tak *	Tak *	Tak *	Tak *	Tak *	Tak *	Tak *
Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Nie (różnice w częstości występowania leczenia na poszczególne alergie)	Tak* (nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystykach)	Brak kontroli	Tak* (nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystykach)	Brak kontroli	Brak kontroli	Brak kontroli	Brak kontroli	Brak kontroli
Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	spontaniczne zgłoszenia pacjentów	Tak, werty u lekarza *	Tak, ocena lekarza *	Brak informacji	Tak, werty u lekarza *	Tak, werty u lekarza *	Brak informacji	Tak, werty u lekarza *	spontaniczne zgłoszenia pacjentów
Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	Tak *	Tak *	Tak *	Tak *	Tak *	Tak *	Tak *	Tak *	Tak *

	- Ocena objawów alergicznego nieżytu nosa (Rhinitis Symptom Score) oceniana w następujących kategoriach: wyciek z nosa, kichanie, świąd nosa oraz niedrożność nosa, najczęściej za pomocą 4-punktowej skali nasilenia od 0 do 3 dla każdego objawu: 0 - brak objawów, 1 - łagodne objawy, 2 - umiarkowane objawy, 3 - ciężkie objawy. - Ocena stosowania leków (Medication Score) oparta na rodzaju stosowanych leków każdego dnia w trakcie badania najczęściej za pomocą 4-punktowej skali nasilenia od 0 do 3 dla każdego leku: 0 - brak użycia, 1 - leki przeciwhistaminowe lub niskodawkowe donosowe sterydy, 2 - donosowe sterydy, 3 - doustne sterydy lub wysokodawkowe donosowe sterydy. W jednym z badań wyniki stosowania leków obliczono w następujący sposób: 2 punkty za sterydy, spray do nosa z budesonidem (64 µg/wziew), 1,6 punktu za kortykosteroid (prednizolon, 5 mg/tabletka), 6 punktów za lek przeciwhistaminowy (loratadyna, 10 mg/tabletka). - Bezpieczeństwo, w tym ogólnoustrojowe skutki uboczne		różnica nie była statystycznie istotna: SMD = -0,01 (95% CI: -0,42; 0,40), I²=34%.* - Po 3 latach leczenia SCIT również poprawiło wyniki dot. stosowania leków nominalnie bardziej niż SLIT, ale nadal nie osiągnęła istotności statystycznej: SMD = -0,08 (95% CI: -0,43; 0,28, I²=23%. Bezpieczeństwo <u>Wyniki na podstawie badań RCT:</u> - Ogólnoustrojowe skutki uboczne występowały częściej w SCIT niż w przypadku SLIT, jednak nie osiągnięto istotności statystycznej: RR = 3,95 (95% CI: 0,49; 31,70), I²=0%. - W jednym badaniu immunoterapię przerwano u dwóch pacjentów, w jednym przypadku z powodu anafilaksji a w drugim przypadku z powodu ciężkiego ataku astmy, które wystąpiły podczas SCIT. - W innym badaniu odnotowano dwa przypadki anafilaksji podczas SCIT, co doprowadziło do przerwania immunoterapii. <u>Wyniki na podstawie badań NRS:</u> - Ogólnoustrojowe skutki uboczne występowały częściej w SCIT niż w przypadku SLIT, jednak nie osiągnięto istotności statystycznej: RR = 5,76 (95% CI: 0,98; 33,80), I²=39%.	
--	---	--	--	--

	związane z immunoterapią alergenową (AIT). Adherencja wyrażona jako odsetek (%) pacjentów, którzy ukończyli terapię AIT na koniec okresu badania. Ocena w skali AMSTAR: niska.		- W jednym badaniu zaobserwowano trzy przypadki ciężkich ataków astmy podczas SCIT, ale nie odnotowano przypadków anafilaksji. Adherencja: <u>Wyniki na podstawie badań NRS:</u> - W jednym z badań w drugim roku leczenia adherencja była 1,35 razy wyższa w SCIT niż w SLIT. W dwóch innych badaniach w trzecim roku leczenia różnica w adherencji była także wyższa (1,09 razy) dla SCIT w porównaniu z SLIT. Biorąc pod uwagę wyniki ze wszystkich badań SCIT wykazywało wyższy poziom przestrzegania zaleceń niż SLIT, jednak nie osiągnięto istotności statystycznej. RR = 1.16 (95% CI: 0.92; 1.47), I² = 85%.	
JI 2023 [12] <u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak potencjalnych konfliktów. <u>Źródło finansowania:</u> podano źródła finansowania przeglądu.	Cel: ocena skuteczności klinicznej bezpieczeństwa immunoterapii podjęzykowej (SLIT) i immunoterapii podskórnej (SCIT), porównując ocenę objawów i działania niepożądane różnych interwencji stosowanych w terapii AIL. Synteza wyników: przegląd systematyczny z meta-analizą. Przeszukane bazy: China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang database (Wanfang), PubMed, Web of Science, Cochrane Library, Embase.	N badań: 22 RCT. N pacjentów: łącznie 4 941 pacjentów z AR. Grupa badawcza: 2 440 pacjentów (SLIT_DM/SCIT_GP). Grupa kontrolna: 2 501 pacjentów (placebo/PharT/SCIT_DM).	Skuteczność SLIT_DM vs placebo <u>Ocena objawów (Symptom Scores)</u> - Wykazano brak istotnych różnic w ocenie objawów między grupą SLIT_DM i placebo. SMD = -0,97 (95% CI: -2,76; 0,82). Skuteczność SLIT_DM vs SCIT_DM <u>Ocena objawów (Symptom Scores)</u> - Wykazano brak istotnych różnic w ocenie objawów między grupą SLIT_DM i SCIT_DM. SMD = -0,21 (95% CI: -1,88; 1,44). Skumulowany ranking prawdopodobieństwa dla oceny objawów (Symptom Scores)	Zgodnie z wynikami meta-analizy SLIT_DM wykazuje najbardziej znaczącą ogólną skuteczność. Wyniki tego rankingu obarczone są ograniczeniami, biorąc pod uwagę ograniczenia tego przeglądu, w tym, m.in.: heterogeniczność pomiędzy uwzględnionymi badaniami, różnice w randomizacji, przebiegu leczenia, miernikach wyników mogą wpływać na dokładność wyników.

	Metodyka badań włączonych do przeglądu: randomizowane badania kontrolowane (RCTs) Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do listopada 2022 r. Populacja docelowa: pacjenci <u>bez określenia wiekowego</u> z AR z ekspozycją na różne alergeny (w tym HDM). Oceniane interwencje: • placebo, • farmakoterapia (PharT), obejmująca kortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe, • immunoterapia podskórna z roztoczymi kurzu domowego (SCIT_DM), • immunoterapia podjęzykowa z roztoczymi kurzu domowego (SLIT_DM), • immunoterapia podjęzykowa z mieszanką traw i ekstraktu pyłków (SLIT_GP). Punkty końcowe: • Ocena objawów (Symptom Score), standardowa 4-stopniowa skala: 0: brak objawów, 1: łagodne objawy, które nie powodują dyskomfortu ani nie zakłócają codziennego życia, 2: umiarkowane objawy, które powodują dyskomfort, ale nie zakłócają codziennych aktywności ani snu, 3: ciężkie objawy, które powodują intensywny dyskomfort i zakłócają codzienne życie lub sen.		Wyniki wskazują, że najlepszą metodą leczenia jest: • SLIT_DM (SUCRA = 0,78), • SCIT_DM (SUCRA = 0,69), • SLIT_GP (SUCRA = 0,59), • Placebo (SUCRA = 0,39), • PharT (SUCRA = 0,06). Z powyższego wynika, że SLIT_DM jest najprawdopodobniej najskuteczniejszą, a PharT najmniej skuteczną metodą leczenia AR. Bezpieczeństwo SLIT_DM vs placebo • W grupie SLIT_DM istotnie częściej stwierdzano występowanie reakcji niepożądanych w porównaniu do placebo: OR = 0,14 (95% CI: 0,036; 0,48)**. Bezpieczeństwo SLIT_DM vs SCIT_DM • Wykazano brak istotnych różnic w występowaniu reakcji niepożądanych między grupą SLIT_DM i SCIT_DM: OR = 2,7 (95% CI: 0,58; 16,0)**. Skumulowany ranking prawdopodobieństwa dla bezpieczeństwa Wyniki wskazują, że najlepszą metodą leczenia jest: • Placebo (najlepszy profil bezpieczeństwa) • SLIT_GP, • SLIT_DM, • SCIT_DM, • PharT (najgorszy profil bezpieczeństwa),	
--	---	--	---	--

	Bezpieczeństwo, w tym miejscowe lub ogólnoustrojowe reakcje niepożądane. Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska.			
Kim 2021 [41] <u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów. <u>Źródło finansowania:</u> nie podano.	Cel: porównanie skuteczności immunoterapii podjęzykowej (SLIT) w postaci kropli i tabletek oraz immunoterapii podskórnej (SCIT). Synteza wyników: przegląd systematyczny z meta-analizą parami (PMA) dla bezpośrednich porównań każdej metody leczenia (roztwór SLIT, tabletki SLIT, SCIT) z placebo oraz z meta-analizą sieciową (NMA) dla porównań między metodami leczenia (roztwór SLIT vs tabletki SLIT, roztwór SLIT vs SCIT, tabletki SLIT vs SCIT). Przeszukane bazy: PubMed, Embase, Cochrane Library. Metodyka badań włączonych do przeglądu: podwójnie zaślepione, randomizowane badania kontrolowane (DBRCTy). Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 12 listopada 2020 r. Populacja docelowa: pacjenci w <u>różnym</u> wieku z alergicznym nieżytem nosa uczuleni na roztocza kurzu domowego (HDM). Oceniane interwencje: SLIT (w postaci roztworu i tabletek) i SCIT. Punkty końcowe: Zmiana nasilenia objawów (Symptom Score).	N badań: 26 DBRCTy, w tym: 12 badań obejmowało 766 pacjentów, w których oceniano roztwór SLIT; 10 badań obejmowało 5744 pacjentów, w których oceniano tabletki SLIT; 6 badań obejmowało 233 pacjentów w których oceniano SCIT; 2 badania obejmowały zarówno roztwór SLIT, jak i SCIT. N pacjentów: łącznie 3331 pacjentów było leczonych immunoterapią (SLIT w postaci roztworu/ SLIT w postaci tabletek/ SCIT), a 3412 pacjentów stanowiło grupę kontrolną otrzymującą placebo.	Ocena objawów (Symptom Score) <u>Wyniki PMA:</u> - Wszystkie formy immunoterapii istotnie zmniejszały objawy w porównaniu z placebo (w tym SLIT: SMD = -0,461 (95%CI: -0,795; -0,127) oraz redukowały stosowanie leków (SLIT: SMD = -0,546 (95%CI: -0,860; -0,232)). - Po uwzględnieniu tylko badań o niskim ryzyku błędów w analizie wrażliwości różnica w zmniejszaniu objawów była istotna jedynie dla SLIT w formie tabletek. <u>Wyniki NMA:</u> - Nie stwierdzono istotnej różnicy w zmniejszaniu objawów między SLIT w postaci roztworu a SLIT w postaci tabletek: SMD = -0,123 (95% CI: -0,428; 0,182). - Wykazano istotną różnicę w zmniejszaniu objawów na korzyść terapii SCIT w porównaniu z SLIT roztwór: SMD = -0,697 (95% CI: -1,105; -0,288); oraz SLIT tabletki: SMD = -0,819 (95% CI: -1,242; -0,397).	Bezpośrednie porównania z placebo za pomocą PMA wykazały, że wszystkie metody immunoterapii wykazywały istotną skuteczność w zmniejszaniu objawów i stosowania leków w porównaniu z placebo. Porównanie pośrednie za pomocą NMA sugerowało, że skuteczność kliniczna SCIT w ocenie objawów była większa niż w przypadku kropli SLIT lub tabletek SLIT, podczas gdy skuteczność obu form SLIT była porównywalna. W przypadku oceny stosowania leków wyniki NMA wskazują na porównywalną skuteczność obu form SLIT oraz SCIT vs SLIT krople, natomiast SCIT wykazało istotnie większą poprawę stosowania leków w porównaniu z SLIT tabletki. Wyniki meta-analizy należy traktować z ostrożnością, ze względu na ograniczenia płynące z wykonanego porównania (w tym heterogeniczność między badaniami).

	• Redukcja stosowanych leków (Medication Score). Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska.		• Stwierdzono istotną statystycznie przewagę stosowania SLIT w postaci roztworu względem placebo w aspekcie zmniejszenia nasilenia objawów: + SMD = -0,519 (95%CI: -0,751; -0,288) • Po uwzględnieniu tylko badań o niskim ryzyku błędu w analizie wrażliwości, SCIT wykazało istotną różnicę w zmniejszaniu objawów w porównaniu z SLIT krople i SLIT tabletki, natomiast nie wykazano istotnych różnic między SLIT krople a SLIT tabletki. Ocena stosowania leków (Medication Score) <u>Wyniki PMA:</u> • Wszystkie formy immunoterapii istotnie zmniejszały stosowanie leków w porównaniu z placebo, z najlepszym wynikiem dla SCIT. <u>Wyniki NMA:</u> • Nie stwierdzono istotnej różnicy w zmniejszeniu stosowania leków między SLIT krople a SLIT tabletki: SMD = -0,254 (95% CI: -0,552; 0,044). • Wykazano istotną różnicę w zmniejszeniu stosowania leków na korzyść terapii SCIT w porównaniu z SLIT tabletki: SMD = -0,517 (95% CI: -0,914; -0,121).	
--	--	--	---	--

	W przypadku porównań SLIT vs SCIT uwzględniono badania, w których badano alergeny HDM. Oceniane interwencje: SLIT i SCIT (tylko w formie kropli podjęzykowych). Punkty końcowe dla SLIT vs placebo w HDM: • Ocena nasilenia objawów astmy. • Ocena nasilenia objawów nieżyty nosa lub nieżyty nosa i spojówek (Rhinitis or rhinoconjunctivitis symptoms). • Ocena nasilenia objawów zapalenia spojówek. • Ocena stosowania leków (Medication Scores). • Połączona ocena objawów i stosowania leków (Combined symptom plus medication scores). • Jakość życia w nieżycie nosa i spojówek (Rhinoconjunctivitis QoL). • Bezpieczeństwo, w tym zdarzenia niepożądane miejscowe i ogólnoustrojowe. Punkty końcowe dla SLIT vs SCIT w HDM: • Ocena nasilenia objawów astmy. • Ocena stosowania leków (Medication Scores). Ocena w skali AMSTAR: niska.		efektu u pacjentów cierpiących na astmę i/lub nieżyt nosa. Ryzyko błędu w tych badaniach było mieszane. Siła dowodów na to, że SLIT zmniejsza stosowanie leków, jest umiarkowana. <u>Połączona ocena objawów i stosowania leków (ang. Combined symptom plus medication scores)</u> • Ocena objawów obejmowała objawy nosowe, oczne i oskrzelowe. Jedno badanie z udziałem 216 uczestników z astmą i nieżytem nosa oraz umiarkowanym ryzykiem błędu wykazało silny efekt, z niższymi wynikami w pomiarze objawów i stosowania leków w przypadku SLIT niż w przypadku opieki standardowej. Siła dowodów na to, że SLIT zmniejsza objawy i stosowanie leków w przypadku astmy i nieżyty nosa, jest niska. <u>Jakość życia w nieżycie nosa i spojówek (ang. rhinoconjunctivitis) QoL</u> • Jakość życia mierzono za pomocą kwestionariusza Pediatric and Adolescent Rhinoconjunctivitis Quality of Life questionnaires. W jednym badaniu nie odnotowano poprawy jakości życia, a w innym nie zaobserwowano różnicy między grupą SLIT i grupą placebo po 2 latach. Nie odnaleziono wystarczających dowodów, aby ocenić wpływ SLIT na jakość życia związaną z konkretną chorobą. Bezpieczeństwo SLIT vs placebo u dzieci	punktacji wyników i danych dotyczących bezpieczeństwa. Ta heterogeniczność uniemożliwiła ilościowe łączenie danych i utrudniła syntezę danych.
--	--	--	---	---

			- Dwanaście badań zgłosiło reakcje miejscowe u 0,2% do 50% pacjentów otrzymujących SLIT i u 6% do 25% pacjentów otrzymujących placebo. Reakcje ogólnoustrojowe były często zgłaszane zarówno w grupie SLIT, jak i placebo, nie zgłoszono żadnych reakcji zagrażających życiu, anafilaksji ani zgonów. Skuteczność SLIT vs SCIT u dzieci dot. nieżytu nosa <u>Ocena stosowania leków (ang. Medication Scores)</u> - W jednym badaniu wykazano przewagę SCIT w kontekście redukcji stosowania leków na nieżyt nosa, wykazując umiarkowaną i silną wielkość efektu, jedno badanie przemawiało za SLIT w kontekście redukcji całkowitego stosowania leków, wykazując umiarkowaną wielkość efektu ostatnie z analizowanych. Ze względu na niespójny kierunek zmian i niewielką liczbę dostępnych badań siła dowodów potwierdzających większą redukcję stosowania leków w nieżycie nosa w przypadku SCIT w porównaniu ze SLIT jest niska. Bezpieczeństwo SLIT vs SCIT vs u dzieci - Wśród 3 badań, u 3 pacjentów otrzymujących SCIT zgłoszono miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w przypadku pacjentów otrzymujących SLIT	
--	--	--	--	--

			miejscowe reakcje (swędzenie jamy ustnej) zgłoszono u 3 pacjentów. Nie zgłoszono żadnych reakcji ogólnoustrojowych u pacjentów otrzymujących SLIT. Spśród 37 pacjentów otrzymujących SCIT, 4 doświadczyło reakcji ogólnoustrojowych (jeden pacjent ze zdarzeniem anafilaksji i 3 pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami oddechowymi). Badania te sugerują, że SLIT może być bezpieczniejszy niż SCIT.	
Yang 2023 [13] Konflikt interesów: zadeklarowano brak potencjalnych konfliktów. Źródło finansowania: brak zewnętrznego źródła finansowania przeglądu.	Cel: ocena porównawcza skuteczności oraz bezpieczeństwa SCIT i SLIT u dzieci z alergicznym nieżytem nosa (AR) za pomocą metaanalizy wykorzystującej porównania bezpośrednie i pośrednie, aby dostarczyć odniesienia do podejmowania decyzji klinicznych między SCIT a SLIT. Synteza wyników: przegląd systematyczny z meta-analizą. Przeszukane bazy: PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science. Metodyka badań włączonych do przeglądu: otwarte lub zasłepione badania kontrolowane, badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 2 marca 2023 r. Populacja docelowa: dzieci (5-18 r.ż.) z AR z ekspozycją na różne alergeny (w tym HDM).	N badań: 48 badań uwzględniono w analizie ilościowej. N pacjentów: łącznie uwzględniono 10 813 pacjentów, z czego: 4122 leczonych za pomocą SLIT, 1852 leczonych za pomocą SCIT, 4839 leczonych za pomocą terapii non-SLIT lub non-SCIT. Uwzględniono 3 badania SLIT vs placebo, w których badano produkt leczniczy Staloral.	Skuteczność SLIT vs non-SLIT, porównanie bezpośrednie <u>Ocena objawów (ang. Symptom Score)</u> - Analiza łączna wykazała, że w porównaniu z grupą non-SLIT, grupa SLIT miała istotnie niższą ocenę objawów: SMD = -0,99 (95% CI: -1,29; -0,69), I² = 95,1%, P < 0,001. Analiza podgrup wykazała istotne różnice w ocenie objawów między grupami SLIT i non-SLIT, na korzyść SLIT również w przypadku m.in. alergenów roztoczy kurzu domowego (HDMs) oraz SLIT w postaci roztworu lub tabletek. <u>Ocena stosowania leków (ang. Medication Score)</u> - Analiza łączna wykazała, że w porównaniu z grupą non-SLIT, grupa SLIT miała istotnie niższą ocenę stosowania leków: SMD = -0,78 (95% CI: -1,09; -0,48), I² = 94,4%, P < 0,001.	SCIT i SLIT mogą wykazywać podobne efekty w odniesieniu do oceny objawów (SSs), oceny stosowania leków (MSs), łącznej punktacji objawów i leków (SMSs), podczas gdy SLIT może przewyższać SCIT pod względem działań niepożądanych (TRAEs) u dzieci z alergicznym nieżytem nosa. Biorąc pod uwagę zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo, SLIT może być bardziej korzystną formą immunoterapii alergenowej niż SCIT w leczeniu pediatrycznego AR. Z uwagi na występujące między badaniami różnice w metodyce, heterogeniczność otrzymanych wyników oceniono jako wysokie.

	W przypadku porównań SLIT vs SCIT uwzględniono badania, w których badano alergeny HDM. Oceniane interwencje: SLIT (w postaci roztworu i tabletek) i SCIT, w tym porównania SLIT vs non-SLIT, SCIT vs non-SCIT lub SLIT vs SCIT. W przypadku porównań SLIT vs SCIT uwzględniono badania, w których badano SLIT w postaci roztworu. Punkty końcowe: • Ocena objawów (SSs). • Ocena stosowania leków (MSs). • łączna ocena objawów i stosowania leków (SMSs). • Nowe uczulenia. • Rozwój astmy. • Poprawa. • oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs). Ocena w skali AMSTAR: niska.		Analiza podgrup wykazała istotne statystycznie różnice w ocenie stosowania leków między grupami SLIT i non-SLIT, na korzyść SLIT również w przypadku m.in. alergenów roztoczy kurzu domowego (HDMs) oraz SLIT w postaci kropeł lub tabletek. <u>Łączna ocena objawów i stosowania leków (SMSs).</u> • Analiza łączna wykazała, że w porównaniu z grupą non-SLIT, grupa SLIT miała istotnie niższą łączną ocenę objawów i stosowania leków: SMD = -0,62 (95% CI: -0,91; -0,34), I² = 86,0%, P < 0,001. Analiza podgrup wykazała istotne różnice w ocenie stosowania leków między grupami SLIT i non-SLIT, na korzyść SLIT również w przypadku SLIT w postaci roztworu lub tabletek. W przypadku alergenów roztoczy kurzu domowego (HDMs) różnica między grupami SLIT i non-SLIT w łącznej ocenie objawów i stosowania leków nie była istotna statystycznie. <u>Bezpieczeństwo SLIT vs non-SLIT, porównanie bezpośrednie</u> • Analiza łączna wykazała, że grupa SLIT miała istotnie wyższą częstość występowania TRAEs w porównaniu z grupą non-SLIT: RR = 2,63 (95% CI: 2,44; 2,83), I² = 45,2%, P < 0,001.	
--	---	--	---	--

			Analiza podgrup wykazała istotnie wyższą częstość występowania TRAEs w grupie SLIT vs non-SLIT również w przypadku m.in. alergenów roztoczy kurzu domowego (HDMs) oraz SLIT w postaci roztworu lub tabletek. Skuteczność SLIT vs SCIT, porównanie bezpośrednie <u>Ocena objawów (SSs)</u> - W analizie łącznej nie wykazano istotnych różnic w ocenie objawów między grupami SLIT a SCIT: SMD = 0,41 (95% CI: -0,46; 1,28), I² = 89,6%, P = 0,353. <u>Ocena stosowania leków (MSs)</u> - Analiza łączna wykazała brak istotnych różnic w ocenie stosowania leków między grupami SLIT i SCIT: SMD = 0,82 (95% CI: -0,88; 2,53), I² = 97,2%, P = 0,344. <u>Łączna ocena objawów i stosowania leków (SMSs).</u> - Analiza łączna wykazała, że w grupa SLIT miała istotnie wyższą łączną ocenę objawów i stosowania leków niż grupa SCIT, co wskazuje na niekorzyść dla SLIT w zmniejszaniu objawów: SMD = 0,88 (95% CI: 0,60; 1,16), P < 0,001). <u>Bezpieczeństwo SLIT vs SCIT, porównanie bezpośrednie</u> - Analiza łączna wykazała, że częstość występowania TRAEs w grupie SLIT	
--	--	--	--	--

			była istotnie statystycznie niższa niż w grupie SCIT: RR = 0,45 (95% CI: 0,23; 0,88), P = 0,020. SLIT vs non-SLIT, porównanie pośrednie - W porównaniu z grupą non-SLIT, grupa SLIT miała istotnie wyższą częstość występowania TRAEs: RR = 3,40 (95% CI: 2,10; 5,50). SLIT versus SCIT, porównanie pośrednie - W porównaniu z grupą SCIT, grupa SLIT wykazywała istotnie niższą częstość występowania TRAEs: RR = 0,17 (95% CI: 0,11; 0,26).	
--	--	--	--	--

*wynik pochodzi z suplementu do badania (Cheng 2024, supplementary figure 2); **wartości OR z Ji 2023 zostały szcztane z wykresu (Figure 5)

15.20. Charakterystyka i wyniki włączonych do analizy dodatkowej badań rzeczywistej praktyki klinicznej i prospektywnych niższej jakości oceniających skuteczność stosowania preparatu Staloral 300

Tabela 56. Opis badań rzeczywistej praktyki klinicznej oraz badań prospektywnych, w ramach których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Staloral

	Charakterystyka populacji	Cel badania	Wnioski i wyniki
Badania rzeczywistej praktyki klinicznej			
Asilani 2023 [20] Adverse events in children and adolescents undergoing Allergen immunotherapy for respiratory allergies—Report from the Allergen Immunotherapy Adverse Events Registry (ADER), a European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force	N=851 SLIT n=446 (roztwór podjęzykowy: 425) Odczulanie napyłek traw: 306 Odczulanie na kurz domowy: 194 SCIT: n=405 Brak informacji o preparacie SLIT Średnia wieku 11,3±3,5 lat	Ocena bezpieczeństwa stosowania immunoterapii alergenowych u dzieci <18 lat	90% reakcji (n = 225) wystąpiło podczas stosowania SCIT, w porównaniu do 10% (n=25) podczas stosowania SLIT (różnica między grupami p < 0,001). Spośród AE odnotowano 89 reakcji miejscowych (35,6%). W SCIT zareportowano 50 (22%) łagodnych reakcji skórnych i 25 (11%) poważnych reakcji miejscowych, podczas gdy w SLIT łagodne objawy jamy ustnej odnotowano w 9 (36%) przypadkach, natomiast obrzęk jamy ustnej w 5 przypadkach (20%). Wśród pacjentów z ciężkimi działaniami niepożądanymi trzech było płci męskiej i jedna płci żeńskiej; wszyscy zgłosili więcej niż jedną reakcję (u jednego pacjenta wystąpiły 3 ciężkie reakcje); 3 otrzymywało SCIT w porównaniu z 1 SLIT; 3 zgłosiło działania niepożądane podczas stosowania dawek nasycających, jedna podczas stosowania dawki podtrzymującej.
Demoly 2024 [25] Impact of liquid sublingual immunotherapy on asthma onset and progression in patients with allergic rhinitis: a nationwide population-based study (EfficAPSI study)	N = 445 574 Staloral n = 112 492 Kontrola (brak interwencji) n = 333 082 Pacjenci w wieku 5-24: Staloral n=11 435 (10,7%) Kontrola n = 92 837 Alergia na kurz domowy: Staloral n=36 765 (32,7%) Populacja w wieku 5-24 lata, z alergią na kurz domowy: Staloral n=3 832 (dane z suplementu)	Ocena rzeczywistego wpływu spersonalizowanej immunoterapii podjęzykowej (SLIT) w formie płynnej na zapobieganie wystąpieniu astmy lub jej zaostrzeniu u leczonych pacjentów z alergicznym nieżytem nosa (AR) z lub bez zdiagnozowanej astmy	Ocenę nasilenia objawów astmy oceniano na dwa sposoby: pierwsza definicja obejmowała podjęcie się leczenia jakimkolwiek substancjami stosowanymi doraźnie w leczeniu astmy lub hospitalizacja związana z zaostrzeniem astmy/ chorobą przewlekłą związaną z astmą; druga definicja obejmowała wyłącznie hospitalizację. Ocenę skuteczności opierano również na zdefiniowanej przez GINA skali astmatycznej, stopnie której definiowane są przez typ i częstość stosowania leków (GINA treatment step-up)*. W populacji ogólnej według pierwszej definicji do zaostrzenia astmy w grupie Staloral dochodziło 13,9 razy na 100 pacjento-lat, w grupie kontrolnej 17,4 razy na 100 pacjento-lat – HR = 0,76 (95%CI: 0,75-0,76). Zgodnie z drugą definicją, w populacji ogólnej, dochodziło do 0,3 zdarzeń na 100 pacjento-lat w grupie Staloral i 0,5 na 100 pacjento-lat w grupie kontrolnej – HR = 0,66 (95%CI: 0,63-0,65). Ocenę GINA step-up wykonywano jedynie wśród pacjentów ze zdiagnozowaną astmą przed rozpoczęciem badania. W grupie Staloral stwierdzono, iż do skoku w punktach skali dochodziło z częstością 13,23, 13,27 i 2,27 na 100 pacjento-lat odpowiednio w grupach charakteryzujących

	Mediana okresu obserwacji: 6,9 lat dla Staloral, 8,2 lat dla grupy kontroli		się w baseline punktacją „1”, „2” i „3 lub 4”. W grupie kontrolnej częstości te wynosiły odpowiednio 17,42, 16,06 oraz 3,02. Wyniki HR wynosiły między grupami porównywanymi 0,72 [95%CI: 0,69-0,75], 0,73 [95%CI: 0,68-0,79] i 0,71 (0,65; 0,78). W populacji pacjentów w wieku 5-24 lata
Ferres 2011 [21] Efficacy of high-dose sublingual immunotherapy in children allergic to HDM in real-life clinical practice	N=78 Staloral Dp/Df Wiek: średnia 11 ± 3,0 lat Wyniki dla obserwacji: 6 miesięcy, 1 rok, 2 lata, 3 lata, 4 lata	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Staloral Dp/Df w wysokiej dawce u dzieci z alergicznym nieżytem nosa w warunkach codziennej praktyki klinicznej oraz analiza przebiegu klinicznego ciężkości astmy.	Zaobserwowano znaczącą poprawę w nasileniu objawów alergii między początkiem badania a szóstym miesiącem (4,0±1,7 cm vs. 7,3±4,6 cm w skali VAS; p<0,001), która utrzymywała się przez cały czteroletni okres obserwacji. Użycie leków znacznie się zmniejszyło w ciągu pierwszych sześciu miesięcy (4,6±2,5 punktu na początku badania vs. 0,8±1,6 punktu po sześciu miesiącach; p<0,001) i pozostawało na bardzo niskim poziomie do końca okresu obserwacji. Osiemnastu pacjentów (23,1%) zgłosiło działania niepożądane, z których większość stanowiły reakcje miejscowe (obrzęk języka, podrażnienie języka oraz drobne owrzodzenia na języku). Wśród tych pacjentów: 10 osób otrzymywało konwencjonalny schemat w fazie narastania dawki (10 z 60: 16,7%), 8 osób stosowało schemat ultra-rush (8 z 18: 44,4%). Pięciu pacjentów (6,4%) doświadczyło siedmiu reakcji żołądkowo-jelitowych (nudności i/lub ból brzucha), a tylko jeden pacjent (1,3%) zgłosił jedną reakcję ogólnoustrojową - ból głowy. Wszystkie działania niepożądane miały łagodny lub umiarkowany charakter. Nie odnotowano przypadków wstrząsu anafilaktycznego ani zdarzeń zagrażających życiu.
Nuhoglu 2007 [27] Sublingual Immunotherapy to House Dust Mite in Paediatric Patients with Allergic Rhinitis and Asthma: A Retrospective Analysis of Clinical Course Over a 3-Year Follow-up Period	N = 39 Staloral Dp/Df Wiek: 8,8±2,3 lat Mediana okresu obserwacji 3 lata	Ocena działania preparatu Staloral Dp/Df u pacjentów pediatrycznych z alergiczną chorobą dróg oddechowych	Całkowitą kliniczną remisję alergicznego nieżytu nosa odnotowano u 32 pacjentów (82%). Średnia liczba ostrych napadów astmy podczas diagnozy choroby wynosiła 8,18 ± 3,05. Średnia liczba napadów po 3 latach terapii preparatem Staloral Dp/Df wynosiła 0,44 ± 0,79. Różnica w liczbie ostrych napadów astmy przed i po terapii była statystycznie istotna (p < 0,001). Całkowitą kliniczną remisję astmy odnotowano u 37 pacjentów (95%).
Tosca 2014 [28] Serum-specific IgE and allergen immunotherapy in allergic children	N = 31 dzieci leczonych za pomocą Staloral (Dpte/Dfar): {31 z IgE specyficznym dla HDM > 10 kU/l} i 8 z IgE specyficznym dla roztoczy <10 kU/l} Średnia wieku: 12,5 lat Okres obserwacji: 3 lata	Ocena czy punkt odcięcia może być również związany z postrzeganiem skutecznego AIT (Staloral Dpte/Dfar) u dzieci z astmą alergiczną i/lub nieżytem nosa spowodowanym roztocami kurzu domowego (HDM).	Wszyscy pacjenci pediatryczni (z wyjątkiem jednego) z sIgE (swoistego IgE) >10 kU/l postrzegali skuteczność AIT (z Staloral Dpte/Dfar), podczas gdy tylko jedno dziecko z sIgE <10 kU/l postrzegało korzyści z AIT (p < 0,001). Istniał silny związek między postrzeganiem skuteczności AIT wyrażanej jako VAS a poziomami sIgE w surowicy (r = 0,615; p < 0,001). Ponadto, nesowe VAS i testy kontroli astmy uległy znacznej poprawie tylko u dzieci z sIgE >10 kU/l (p < 0,001 dla obu).

	stosowało: Staloral) Okres obserwacji: 1 rok		działania niepożądane miały łagodny charakter, takie jak świąd, obrzęk oczu, języka i jamy ustnej, łagodny ból brzucha i wymioty, nie raportowano żadnych poważnych działań niepożądanych, takich jak ogólnoustrojowa anafilaksja.
Park 2012 [35] Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in Asian children	N=112 (89 ukończyło 12 miesięczne leczenie) Staloral Dp/Df Wiek: średnia 9,6 (zakres 5-15 lat)	Zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Staloral Dpte/Dfar u dzieci z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego (HDM).	Jakość życia (QoL) uległa IS poprawie w zakresie snu, objawów związanych z nieżytem nosa, problemów praktycznych, objawów niezwiązanych z nieżytem nosa, objawów ze związanych z oczami oraz wahaniami emocjonalnymi. Trzydziestu pacjentów (34,1%) zgłosiło łącznie 48 działań niepożądanych, w tym: nasilenie objawów u 16 pacjentów (18,1%), uczucie swędzenia w jamie ustnej lub na ustach u 13 pacjentów (14,8%), problemy żołądkowo-jelitowe u 11 pacjentów (12,6%), dyskomfort oczu u 4 pacjentów (4,5%), swędzenie skóry lub wysypkę u 4 pacjentów (4,5%). Nie odnotowano działań niepożądanych zagrażających życiu.
Soh-2016 [38] Sublingual immunotherapy in patients with house dust mite allergic rhinitis: prospective study of clinical outcomes over a two-year period	39 leczonych (w tym 24 dzieci) Staloral (alergen: Dpte/Dfar/Blomia tropicalis) Zakres wiekowy w subpopulacji dzieci: 7-18 lat Okres obserwacji: 3 msc, 6 msc, 1 rok, 2 lata.	Ocena skuteczności stosowania Staloral (Dpte/Dfar/Blomia tropicalis), przez okres dwóch lat, u dzieci i dorosłych z alergicznym nieżytem nosa	Wyniki RSS i Mini Rhino-conjunctivitis QoL w subpopulacji dzieci oraz populacji generalnej znacznie spadły po trzech miesiącach terapii i nadal się poprawiały. Zmiana RSS po roku była istotna statystycznie ($p=0,004$) w populacji ogólnej i w populacji dzieci ($p=0,004$), po drugim roku terapii obserwowano dalszy spadek również IS, w populacji ogólnej $p=0,008$, a w populacji dzieci $p=0,02$. Po 1 roku obserwacji, spośród 19 dzieci siedem (36,8%) stosowało leczenie codziennie, pojedynczy przypadek charakteryzował się redukcją o 50%, dwóch redukcją o 50-75% oraz 9 (47,4%) stosowało leczenie sporadycznie. Różnica względem baselina była IS – $p=0,002$.

* <https://www.nature.com/articles/s41533-023-00330-1/figures/4>

15.21. Charakterystyka i wyniki włączonych do analizy dodatkowej badań rzeczywistej praktyki klinicznej oceniających skuteczność stosowania preparatu Novo-Helisen Depot

Tabela 57. Opis włączonych do analiz badań rzeczywistej praktyki klinicznej oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Novo-Helisen Depot

	Charakterystyka populacji	Cel badania	Wnioski i wyniki
Jutel 2024 [26] House dust mite SCIT reduces asthma risk and significantly improves	892 leczonych (w tym 284 pacjenci w wieku 5-17 lat) 2 676 chorych na AR, nieleczonych za pomocą	Celem badania było przedstawienie analizy skuteczności AIT na roztocza dla produktu leczniczego	Wyniki dotyczące pacjentów w wieku 5-17 lat: Zużycie leków stosowanych dotychczas w przypadku nasilenia objawów nieżytu nosa istotnie statystycznie spadło po 6 latach okresu follow-up. Po 6 latach wartości z poziomu średnio 0,54

long-term rhinitis and asthma control—A RWE study	immunoterapii alergenowej stanowiło grupę kontrolną Okres obserwacji: 6 lat	(Nuvo-Helisen Depot), zgodnie z wymaganiami międzynarodowych wytycznych dotyczących AIT.	(SD=1,06) recept na leki na rok spadły do wartości 0,15 (SD=0,67), co względem grupy kontrolnej stanowi o 53% (p<0,0001) większy spadek.* Analogicznie po 6 latach stwierdzono spadek zużycia leków stosowanych doraźnie w astmie, z wartości 3,94 (SD=3,21; n=53) do wartości 0,68 (SD=1,00; n=53), co względem grupy kontrolnej stanowiło większy spadek o 47,2% (p=0,0051).* W populacji dziecięcej, w ramach której nie stwierdzano astmy na początku okresu obserwacji badania, po 6 latach diagnozę astmy stwierdzono u 9,1% pacjentów w grupie SCIT oraz 12,3% w grupie nie stosującej immunoterapii alergenowej. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupą SCIT a kontrolną, OR = 0,707 (95%CI: 0,425; 1,174, p=0,1803).
Toprak-Kanik 2018 [23] Safety of subcutaneous allergen immunotherapy in children: A retrospective review and bird eye to literature	508 (333 z alergią na kurz domowy) leczonych w wieku 6-18 lat (średnia wieku 10,9±3,2 lat), chorych na AR z astmą lub bez Okres obserwacji: 3 lata W badaniu stosowano preparaty firmy Allergopharma z różnymi	Celem badania było określenie bezpieczeństwa SCIT na dużej próbie populacji pediatrycznej z chorobami alergicznymi i zdefiniowanie czynników wpływających na skutki uboczne	W ocenianej populacji miejscowe reakcje niepożądane stwierdzono u 47 (9,3%) pacjentów, natomiast ogólnoustrojowe reakcje niepożądane u 24 (4,7%) pacjentów. Spośród pacjentów, u których raportowano ogólnoustrojowe reakcje niepożądane, zdecydowana większość (95,8%) miała reakcje pierwszego stopnia (grade 1 symptom). Nominalnie częściej stwierdzano miejscowe i ogólnoustrojowe reakcje niepożądane w grupach ze stwierdzonym alergicznym nieżytem nosa w porównaniu do grupy z wyłącznie stwierdzoną astmą. Ogólnoustrojowe: astma: 3/24 (12,5%), AR: 10/24 (41,7%), astma+AR: 11/24 (45,8%) Miejscowe: astma: 7/47 (14,9%), AR: 25/47 (53,2%), astma+AR: 15/47 (31,9%) Reakcje ogólnoustrojowe raportowano nominalnie częściej na wiosnę.
Zhou 2024 [24] Safety of subcutaneous immunotherapy with Novo-Helisen-Depot in the children: a retrospective analysis from a single center in Northern China	287 pacjentów rasy azjatyckiej, leczonych w wieku 5-13 lat (średnia wieku 7 lat) chorych na AR z astmą lub bez Pacjentów testowano pod względem roztoczy kurzu domowego, sierści psa i kota oraz pleśni. Okres obserwacji: 15 miesięcy	Celem badania była analiza działań niepożądanych występujących u dzieci poddanych podskórnej immunoterapii Novo-Helisen Depot	Miejscowe reakcje niepożądane (ang. local reactions) stwierdzono u 183 (63,8%) pacjentów, natomiast reakcje ogólnoustrojowe (ang. systemic reactions) raportowano u 23 (8,0%) pacjentów, z których 7 (2,4%). U 16 (69,6%) pacjentów ogólnoustrojowe zdarzenia raportowano w fazie wstępnej (nasycającej) leczenia, reszta została stwierdzona już w fazie podtrzymującej. Stwierdzono istotne zwiększenie ryzyka zajścia miejscowego działania niepożądanego występującego natychmiast po podaniu w fazie nasycającej leczenia wśród pacjentów ze stwierdzoną alergią na D. pter. Analogicznie stwierdzono zwiększenie ryzyka lokalnych działań niepożądanych występujących z opóźnieniem u pacjentów w fazie nasycającej ze stwierdzonymi za pomocą testów skórnych alergiami na kurz domowy i sierść kota i psa. Dodatkowo stwierdzano również większe ryzyko zajścia ogólnoustrojowych działań niepożądanych wśród pacjentów z przeciwciałami (sIgE) D. pter. oraz alergią na D. far. stwierdzoną za pomocą testów skórnych oraz zwiększone ryzyko poważnych działań ogólnoustrojowych w populacji ze stwierdzonym nieżytem nosa. Natychmiastowe, miejscowe reakcje niepożądane najczęściej zgłaszano w fazie nasycającej leczenia (50,9% pacjentów), w późniejszych okresach leczenia stopniowo spadały, aż do 32,2% w okresie 6-12 miesięcy oraz 2% po 12-24 miesiącach. Analogicznie częściej stwierdzano opóźnione, miejscowe reakcje niepożądane na początku leczenia.

*dane pochodzą z suplementu do badania lutego 2024

15.22. Charakterystyka i wyniki włączonych do analizy dodatkowej badań porównujących skuteczność stosowania preparatu Staloral 300 względem placebo

Tabela 58. Opis randomizowanych badań kontrolowanych placebo, w ramach których oceniana skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Staloral

Autor/Publikacja	Projekt/Okres obserwacji/Ośrodki badawcze	Populacja	Cel	Wyniki - ogółem	AE
Guez 2000 [29] House-dust-mite sublingual swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo Okres obs.: 24 miesiące Ośrodki badawcze: Francja	Dorośli i populacja pediatryczna (6-51 lat), średnia wieku 26,4±12 lat <u>Ramie badane vs kontrola (n=72):</u> • Staloral Dpte/Dfur=37 • Placebo=38 <u>Utrata pacjentów z badania:</u> 37 pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu. Liczba pacjentów, którzy zrezygnowali z powodu braku skuteczności wyniosła 8 z 37 (21,6%) w grupie aktywnego leczenia w	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności Staloral Dpte/Dfur u dzieci, młodzieży i dorosłych z AR.	<u>Wyniki dotyczące nasilenia objawów (SS):</u> Wszystkie objawy zmniejszyły się znacząco ($p<0,05$) w grupach aktywnych i placebo, z wyjątkiem swędzenia nosa w grupie placebo. Łączna punktacja objawów istotnie statystycznie zmniejszyła się po 12 miesiącach względem baseline (aktywna i placebo: 31% vs 17% redukcji, MD=16%, aktywna vs placebo ($p>0,05$) i 24 miesiącach względem baseline (40% vs 20% redukcji MD = 20%, $p>0,05$) leczenia w obu grupach. <u>Wyniki dotyczące stosowania leków (MS):</u> Całkowity wynik dotyczący częstości stosowania leczenia zmniejszył się znacząco po 12 i 24 miesiącach (grupa aktywna vs placebo: brak istotnej statystycznie różnicy między grupami). Wyniki dotyczące skumulowanego wyniku nasilenia objawów i stosowanych leków wskazuje na istotną statystycznie redukcję w obu grupach w 12 i 24 miesiącu leczenia (50% w	Dwóch pacjentów w każdej grupie zgłosiło łagodne działania niepożądane (leczenie aktywne: swędzenie i pieczenie jamy ustnej; placebo: łagodna astma i zapalenie zatok przynosowych). Nie zgłoszono ani nie wykryto żadnych poważnych działań niepożądanych.

		porównaniu do 15 ± 38 (39,5%) w grupie placebo (chi kwadrat=2,81, P=0,09).		grupie SLIT i 35% w grupie placebo). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami.	
Bahceçiler 2001 [30] Efficacy of Sublingual Immunotherapy in Children With Asthma and Rhinitis: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo <u>Okres obs.:</u> 4 miesiące <u>Ośrodki badawcze:</u> Turcja	Populacja pediatryczna (średnia wieku 11,7±3,3 lat) <u>Ramie badane vs kontrola (n=15):</u> • Staloral Dpte/Dfar=8 • Placebo=7 <u>Utrata pacjentów z badania:</u> Brak informacji	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności podjęzykowej immunoterapii u dzieci z AA i AR.	<u>Wyniki dotyczące objawów (SS):</u> Średnie dzienne oceny objawów astmy i nieżytu nosa nie różniły się istotnie między grupami Staloral Dpte/Dfar a grupą placebo między wartościami wyjściowymi a po 4 miesiącach terapii (p>0,05). Nasilenie objawów astmy po okresie obserwacji zmniejszyło się znacząco w grupie Staloral Dpte/Dfar (p=0,05). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w grupie placebo. W trakcie leczenia w grupie Staloral Dpte/Dfar stwierdzono mniej zaostrzeń astmy niż w grupie placebo (p=0,007). Po okresie obserwacji badania stwierdzono obniżenie nasilenia objawów nosowych w grupie stosującej Staloral, zmiana ta jednak nie była IS (p=0,07). <u>Wyniki dotyczące leków (MS):</u> Stosowanie wziewnych β2-mimetyków zmniejszyło się znacząco w grupie Staloral Dpte/Dfar (p=0,028), średnie dzienne dawki sterydów doustowych związane z nasileniem objawów nieżytu nosa zmniejszyły się istotnie w grupie Staloral Dpte/Dfar (p=0,043). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.	Żaden z pacjentów nie zgłosił miejscowych ani ogólnoustrojowych działań niepożądanych podczas leczenia.
Tseng 2008 [31] Changes in specific serum IgG4 and IgG4/IgE ratio in mite-sensitized	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolą placebo	Pediatryczna (6-18 lat) Średnia wieku 9,7 lat	Ocena klinicznych i immunologicznych skutków Staloral Dpte/Dfar u dzieci	<u>Ocena objawów (SS):</u> Poprawa w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie całkowitej liczby objawów nosowych i zużycia leków nie	Lek był dobrze tolerowany przez wszystkich pacjentów i nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych

Taiwanese children with allergic rhinitis receiving short-term sublingual-swallow immunotherapy: a multicenter, randomised, placebo-controlled	Okres obs.: 26 tygodni (faza podtrzymująca 21 tygodni) Ośrodki badawcze: 3 ośrodki w Tajwanie	Ramię badane vs kontrola (n=63): - Staloral - Dpte/Dfar=30 - Placebo=33 Utrata pacjentów z badania: Brak informacji	z AR wywołanym przez HDM	różniły się istotnie. Różnicy też nie stwierdzono między obiema grupami ($p>0,05$). Wyniki dotyczące leków (MS): Częstość stosowania leków (przeciwhistaminowych i β_2-mimetycznych) nie różniła się istotnie między obiema grupami ($p>0,05$). Nie stwierdzono również IS w porównaniu do wartości wyjściowych. Może to być spowodowane niskim zapotrzebowaniem na leki już na początku badania. Reaktywność skóry: Zmiany w liczbie pacjentów z ujemnymi/dodatnimi wynikami w testach wrażliwości skóry na początku badania i po 24 tygodniach nie różniły się istotnie między obiema grupami ($p>0,05$).	z lekiem. U 26 pacjentów (19 w grupie aktywnej i 7 w grupie placebo) stwierdzono łagodne zdarzenia niepożądane, w tym drętwienie języka, stwierdzano również krwawienie z nosa, owrzodzenie jamy ustnej i ataki astmy. Jeden pacjent przerwał badanie z powodu ataku astmy o umiarkowanej sile, który nie był związany ze stosowaniem leku.
Aydogan 2013 [32] Sublingual immunotherapy in children with allergic rhinoconjunctivitis mono-sensitized to house-dust-mites: a double-blind-placebo-controlled randomised trial	Randomizowane, kontrolowane z placebo, podwójne zaślepienie Okres obs.: 12 miesięcy Ośrodki badawcze: 3 ośrodki (Turcja, Cypri, UK)	Populacja pediatryczna (5-10 lat) Średnia wieku $7,5 \pm 2,1$ lat Ramię badane vs kontrola (n=18): - Staloral - Dpte/Dfar=8 - Placebo=10 Utrata pacjentów z badania: 4 osoby przed randomizacją i 2 po randomizacji (SUT, n=1:	Ocena klinicznej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa Staloral Dpte/Dfar u dzieci z izolowanym ARC uczulonych na pojedynczy alergen HDM bez objawów astmy	Wyniki dotyczące objawów (SS): Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w aspekcie wszystkich czterech indywidualnych objawów nieżytu nosa (kichanie, swędzenie nosa, niedrożność nosa i wyciek z nosa) lub całkowitej liczby objawów nieżytu nosa między grupami aktywnymi i placebo ($p>0,05$) ani IS różnicy wewnątrzgrupowej po roku leczenia. W obu grupach zaobserwowano znaczące zmniejszenie całkowitej liczby objawów zapalenia spojówek pod koniec leczenia w porównaniu do stanu wyjściowego, ale nie zaobserwowano różnicy w odniesieniu do poszczególnych objawów zapalenia spojówek oraz redukcji całkowitych objawów zapalenia spojówek zaobserwowanych między grupą aktywną i placebo ($p>0,05$).	W grupie placebo nie odnotowano żadnych miejscowych ani ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych. Jeden pacjent w grupie stosującej aktywne leczenie zgłosił utrzymujące się nudności i wymioty bezpośrednio po rozpoczęciu dawki podtrzymującej (300 IR) podczas zwiększania dawki, co wymagało przerwania terapii w ciągu pierwszego miesiąca leczenia

		skutki uboczne, SCIT n=1: niestosowanie się do protokołu)		<u>Wyniki dotyczące leków (MS):</u> Całkowite wyniki leczenia farmakologicznego nie różniły się istotnie między grupą aktywną i placebo oraz w obrębie grup przez cały czas trwania leczenia. Warty podkreślenia jest fakt, iż już na początku trwania badania pacjenci rzadko stosowali leki. <u>Reaktywność skóry:</u> Staloral <i>Dpte/Dfar</i> wykazał modulujący wpływ na swoistą alergenowo reaktywność nosa i skóry. Reaktywność skóry na <i>Dpte</i> była znacząco zmniejszona w grupie Staloral <i>Dpte/Dfar</i> w porównaniu z grupą placebo ($p=0,018$), ale nie na <i>Dfar</i> ($p>0,05$).	
--	--	---	--	---	--

can improve the outcome of grass pollen injective treatment in bisensitized individuals. A case-referent, two-year controlled study. <i>Allergologia et Immunopathologia</i> , Vol. 31, Issue 1, Pages 31-43 (January 2003)	
Larenas-Linnemann D. Patient selection for subcutaneous versus sublingual immunotherapy. <i>Curr Opin Allergy Clin Immunol</i> . 2015 Dec;15(6):588-95. doi: 10.1097/ACI.0000000000000219. PMID: 26485098.	brak oceny skuteczności klinicznej
Larenas-Linnemann D. Subcutaneous and sublingual immunotherapy in children: complete update on controversies, dosing, and efficacy. <i>Curr Allergy Asthma Rep</i> . 2008 Nov;8(6):465-74. doi: 10.1007/s11882-008-0087-6. PMID: 18940136.	brak oceny skuteczności klinicznej
Roger Reig, A., Padró Casas, C., et al., A Retrospective Nationwide Non-Interventional Study of an Aqueous Sublingual Immunotherapy Formulation Administered with a 200-µl Dosing Pump, <i>Drugs - Real World Outcomes</i> - Volume 8, Issue 2, pp. 241-251 - published 2021-01-01, DOI: 10.1007/s40801-021-00233-y	brak porównania SLIT vs. SCIT
Swan, K., Ho, G., Kazmi, A., et al., The impact of Sublingual Immunotherapy (SLIT) on quality of life in severe house dust mite (HDM) allergy at the end of 3 years of treatment, <i>Clin. Exp. Allergy</i> - Volume 48, Issue 11, pp. 1570-1571 - published 2018-01-01, DOI: 10.1111/cea.13296	abstrakt konferencyjny
Klimek L, Sperl A, van Twuijver E, van Ree R, Kleijnans H, Boot JD, Pfaar O. A prospective study comparing the efficacy and safety of two sublingual birch allergen preparations. <i>Clin Transl Allergy</i> . 2014 Jul 23;4:23. doi: 10.1186/2045-7022-4-23. PMID: 25097754; PMCID: PMC4122029.	brak oceny skuteczności klinicznej
Klimek, L., Van Twuijver, E., et al., A prospective, Randomised, Open, Blinded endpoint (PROBE), Controlled, Singlecentre study comparing the efficacy of two sublingual birch allergen preparations, <i>Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.</i> - Volume 66, Issue 0, pp. 297 - published 2011-01-01, DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02606.x	brak oceny skuteczności klinicznej
Marcucci, F., Sensi, L., et al., Changes in specific IgE to single grass pollen allergens in patients undergoing sublingual immunotherapy, <i>Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.</i> - Volume 66, Issue 0, pp. 623 - published 2011-01-01, DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02608.x	abstrakt konferencyjny
Grad, A., Jung, A., et al., Immunologic profile in children subjected to subcutaneous versus sublingual immunotherapy, <i>Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.</i> - Volume 64, Issue 0, pp. 220 - published 2009-01-01, DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02076.x	abstrakt konferencyjny
Frati F, Sensi L, Di Rienzo V, Senna GE, Incorvala C, Marcucci F. A model for management of sublingual immunotherapy. <i>Eur Ann Allergy Clin Immunol</i> . 2003 Feb;35(2):56-60. Erratum in: <i>Allerg Immunol (Paris)</i> . 2003 Apr;35(4):111. PMID: 12674040.	brak oceny skuteczności klinicznej
Calderon, M.A., Ceseña, T.B., Nelson, H.S., Demoly, P., An evidence-based analysis of house dust mite allergen	brak porównania SLIT vs. SCIT

immunotherapy: A call for more rigorous clinical studies, J. Allergy Clin. Immunol. - Volume 132, Issue 6, pp. 1322-1336 - published 2013-01-01, DOI: 10.1016/j.jaci.2013.09.004	
Xian, M, Feng, M, Dong, Y, Wei, N, Su, Q, Li, J. Changes in CD4+CD25+FoxP3+ Regulatory T Cells and Serum Cytokines in Sublingual and Subcutaneous Immunotherapy in Allergic Rhinitis with or without Asthma, International archives of allergy and immunology - Volume 181, Issue 1, pp. 71-80 - published 2020-01-01, DOI: 10.1159/000503143	populacja pacjentów dorosłych
Elfan, A, Akkoc, T, et al., Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous specific immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitised to house-dust-mite: an open randomised controlled study, Allergy - Volume 64, Issue 0, pp. 354 - published 2009-01-01, DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02076.x	abstrakt konferencyjny
Xian, MO, Li, J, Feng, M, Differences of Change in Der p IgG4 and CD4+CD25+FoxP3+ Treg Cells Between Sublingual and Subcutaneous Immunotherapy with House Dust Mite in Chinese Patients with Allergic Rhinitis, World Allergy Organization journal - Volume 9, Issue 0, pp. 206 - published 2016-01-01, DOI: 10.1186/s40413-016-0096-1	populacja pacjentów dorosłych
Kim, M-J, Lee, E, et al., Clinical efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in asthma and rhinitis children sensitized to house dust mite, Journal of allergy and clinical immunology - Volume 133, Issue 2, pp. AB146 - published 2014-01-01, DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.535	abstrakt konferencyjny
Liu X, Ng CL, Wang Y. The efficacy of sublingual immunotherapy for allergic diseases in Asia. Allergol Int. 2018 Jul;67(3):309-319. doi: 10.1016/j.alit.2018.02.007. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29551278.	Brak przeprowadzonego przeglądu dla porównania SLIT vs. SCIT
Mungan, D, Misirligil, Z, Gürbüz, L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma—a placebo controlled study, Annals of allergy, asthma & immunology - Volume 82, Issue 5, pp. 485-490 - published 1999-01-01, DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62726-3	populacja pacjentów dorosłych
Aydogan M, Elfan AO, et al., Sublingual immunotherapy in children with allergic rhinoconjunctivitis mono-sensitized to house-dust-mites: a double-blind-placebo-controlled randomised trial., Respiratory medicine - Volume 107, Issue 9, pp. 1322-9 - published 2013-09-01, DOI: 10.1016/j.rmed.2013.06.021	brak porównania SLIT vs. SCIT
Sieber J, Shah-Hosseini K, Mösges R. Specific immunotherapy for allergic rhinitis to grass and tree pollens in daily medical practice-symptom load with sublingual immunotherapy compared to subcutaneous immunotherapy. Ann Med. 2011;43(6):418-24. doi: 10.3109/07853890.2011.595426. Epub 2011 Jun 17. PMID: 21679103.	alergie wyłącznie na pyłki
Ziegelmayer, P., Devillier, P., Richter, H., Hadler, M., Kreuzberg, U., Gerstlauer, M., Age-specific effects of grass pollen allergen immunotherapy in reducing the risk for	alergie wyłącznie na pyłki

Park, I.-H., Hong, S.-M., Lee, H.-M., Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in Asian children, <i>Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.</i> - Volume 76, Issue 12, pp. 1761-1766 - published 2012-01-01, DOI: 10.1016/j.ijporl.2012.08.017	brak porównania SLIT vs. SCIT
Yin, J., Wang, L., et al., Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in asthmatic patients allergic to house dust mites: A double-blind controlled study in China, <i>Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.</i> - Volume 66, Issue 0, pp. 63-64 - published 2011-01-01, DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02604.x	brak porównania SLIT vs. SCIT
Farrés J, Justicia JL, García MP, Muñoz-Tudurí M, Alvà V. Efficacy of high-dose sublingual immunotherapy in children allergic to house dust mites in real-life clinical practice. <i>Allergol Immunopathol (Madr)</i>. 2011 May-Jun;39(3):122-7. doi: 10.1016/j.aller.2010.01.008. Epub 2010 May 31. PMID: 20570032.	brak porównania SLIT vs. SCIT
Irani, C., Abi Saleh, R., Jammal, M., Haddad, F., Efficacy of high-dose sublingual immunotherapy in patients allergic to pollen in real-life clinical practice, <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> - Volume 127, Issue 2, pp. AB50 - published 2011-01-01, DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.210	alergie wyłącznie na pyłki, abstrakt konferencyjny
Keles, S., Karakoc-Aydiner, E., Ozdemir, C., Izgi, A., Tevetoglu, A., Akkoc, T., Bahceciler, N., Isil, B., Clinical efficacy of subcutaneous immunotherapy and sublingual immunotherapy combination; 18 months of follow-up, <i>Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.</i> - Volume 65, Issue 0, pp. 265 - published 2010-01-01, DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02393.x	abstrakt konferencyjny
Inal, A., Kendirli, S., Yilmaz, M., Altintas, D., Karakoc, G., Effect of subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical improvement and quality of life in children with rhinitis and asthma monosensitized to house dust mite: A randomised, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study, <i>Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.</i> - Volume 64, Issue 0, pp. 461 - published 2009-01-01, DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02076.x	abstrakt konferencyjny
Mauroa, M., Russelloa, M., Incorvaiaa, C., Gaszola, G.-B., Di Carac, G., Frati, F., Comparison of efficacy, safety and immunologic effects of subcutaneous and sublingual immunotherapy in birch pollinosis: A randomized study, <i>Eur. Ann. Allergy Clinical Immunol.</i> - Volume 39, Issue 4, pp. 119-122 - published 2007-01-01,	populacja pacjentów dorosłych

17. Spis tabel

Tabela 1. Protokół raportu oceny technologii medycznej Staloral 300® (wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa w stopniu umiarkowanym lub ciężkim wywołanego alergenami roztoczy kurzu domowego w populacji pediatrycznej od ukończenia 5. do ukończenia 12. roku życia (w wieku 5-11 lat)	11
Tabela 2. Kryteria włączenia i wyłączenia badań pierwotnych do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego	13
Tabela 3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań wtórnych do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego	13
Tabela 4. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.....	17
Tabela 5. Zestawienie kryteriów włączenia oraz charakterystyk populacji badań pierwotnych włączonych do analizy.....	24
Tabela 6. Zestawienie opisów interwencji (SLIT) stosowanych w badaniach oraz liczebności pacjentów w ramionach interwencyjnych	26
Tabela 7. Zestawienie opisów komparatorów (SCIT) stosowanych w badaniach oraz liczebności pacjentów w ramionach komparatora	27
Tabela 8. Zestawienie ocenianych punktów końcowych w każdym z analizowanych badań.....	28
Tabela 9. Zestawienie analizowanych badań w aspekcie ich zaprojektowania.....	29
Tabela 10. Synteza jakościowa badań pierwotnych niewłączonych do syntezy ilościowej	39
Tabela 11. Wyniki raportowane w odnalezionych badaniach wtórnych oceniających skuteczność stosowania SLIT względem SCIT	42
Tabela 12. Odpowiednie ogólne wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa w podziale na porównania bezpośrednie i pośrednie [Yang 2023].....	48
Tabela 13. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa z badań rzeczywistej praktyki klinicznej oraz badań prospektywnych.....	49
Tabela 14. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa z badań pierwotnych Staloral vs placebo [Guez 2000, Bahceciler 2001, Tseng 2008, Aydogan 2013]	55
Tabela 15. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa z badań prospektywnych niższej jakości Staloral.....	57
Tabela 16. Działania niepożądane zgłoszone w związku ze stosowaniem Staloral 300.....	61
Tabela 17. Działania niepożądane zgłoszone w związku ze stosowaniem Staloral 300 w bazie danych VigiAccess™	62
Tabela 18. Miejscowe zdarzenia niepożądane [Radulovic 2010]	64
Tabela 19. Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane [Radulovic 2010].....	64
Tabela 20. Uwzględnione badania i wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowane w publikacji Radulovic 2010	65
Tabela 21. Strategia wyszukiwania uzupełniającego w bazie Embase z dnia 04.06.2025 r.	74
Tabela 22. Strategia wyszukiwania uzupełniającego w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 04.06.2025 r.	75
Tabela 23. Strategia wyszukiwania uzupełniającego w bazie Cochrane Library z dnia 04.06.2025 r.	76
Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Embase z dnia 12.12.2024 r.....	77
Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 12.12.2024 r.	79
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library z dnia 12.12.2024 r.	81
Tabela 27. Strategia wyszukiwania uzupełniającego w bazie Embase z dnia 04.06.2025 r.	83
Tabela 28. Strategia wyszukiwania uzupełniającego w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 04.06.2025 r.	83
Tabela 29. Strategia wyszukiwania uzupełniającego w bazie Cochrane Library z dnia 04.06.2025 r.	83
Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Embase z dnia 16.01.2025 r.....	84
Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 16.01.2025 r.	84
Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library z dnia 16.01.2025 r.	84
Tabela 33. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB-2	84
Tabela 34. Kwestionariusz oceny jakości badań kohortowych w skali NOS	88
Tabela 35. Kwestionariusz oceny jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR-2 – tłumaczenie własne	89
Tabela 36. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Eifan-2010.....	94
Tabela 37. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Eifan-2010.....	95
Tabela 38. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Karakoc-Aydiner-2015.....	98
Tabela 39. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Karakoc-Aydiner-2015.....	99
Tabela 40. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Keles-2011.....	101
Tabela 41. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Keles-2011.....	102

Tabela 42. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Wang-2017	105
Tabela 43. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Wang-2017	106
Tabela 44. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Antunez-2007	109
Tabela 45. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Antunez-2007	110
Tabela 46. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Yukselen-2012	113
Tabela 47. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Yukselen 2012	114
Tabela 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy skali RoB 2: Yukselen-2013	117
Tabela 49. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Yukselen 2013	118
Tabela 50. Charakterystyka badania Karakoc-Aydiner 2015	130
Tabela 51. Charakterystyka badania Keles 2011	132
Tabela 52. Charakterystyka badania Wang 2017	137
Tabela 53. Charakterystyka badania Antunez 2008	140
Tabela 54. Ocena jakości badań obserwacyjnych włączonych do analizy – narzędzie Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	168
Tabela 55. Zestawienie odnalezionych opracowań wtórnych, wraz z opisem ich charakterystyk, raportowanych wyników i wniosków	169
Tabela 56. Opis badań rzeczywistej praktyki klinicznej oraz badań prospektywnych, w ramach których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Staloral	182
Tabela 57. Opis włączonych do analiz badań rzeczywistej praktyki klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Novo-Helisen Depot	185
Tabela 58. Opis randomizowanych badań kontrolowanych placebo, w ramach których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Staloral	187
Tabela 59. Publikacje wyłączone z opisu na podstawie analizy pełnych tekstów	191

18. Spis rysunków

Rysunek 1. PRISMA - identyfikacja badań z przeszukiwanych baz medycznych (Opracowanie własne z wykorzystaniem PRISMA 2020 [15])	15
Rysunek 2. Ocena jakości analizowanych badań z wykorzystaniem narzędzia RoB2	23
Rysunek 3. Wykres typu forest plot porównujący SCIT (podskórną immunoterapię) z SLIT (podjęzykową immunoterapią) pod względem występowania ogólnoustrojowych skutków ubocznych [Chung 2024] Skróty: CI – przedział ufności; NRS – badania nierandomizowane; RCT – randomizowane badania kontrolowane; SCIT – immunoterapia podskórna; SD – odchylenie standardowe; SLIT – immunoterapia podjęzykowa	45
Rysunek 4. Wyniki metaanalizy sieciowej występowania reakcji niepożądanych z wykorzystaniem zarówno bezpośrednich, jak i pośrednich dowodów z wielu badań [Ji 2023] Skróty: CI – przedział ufności; PharT – farmakoterapia, SCIT_DM – immunoterapia podskórna z roztoczymi kurzu domowego, SLIT_DM – immunoterapia podjęzykowa z roztoczymi kurzu domowego, SLIT_GP – immunoterapia podjęzykowa z mieszką traw i ekstraktu pyłków, OR – iloraz szans	46
Rysunek 5. Skumulowany ranking terapii pod względem częstości występowania działań niepożądanych [Ji 2023] Skróty: PharT – farmakoterapia, SCIT_DM – immunoterapia podskórna z roztoczymi kurzu domowego, SLIT_DM – immunoterapia podjęzykowa z roztoczymi kurzu domowego, SLIT_GP – immunoterapia podjęzykowa z mieszką traw i ekstraktu pyłków	47
Rysunek 6. Schemat badania Keles 2011	133

19. Bibliografia

1. MZ, R., *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).
2. AOTMiT, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0.* 2016.
3. Higgins JPT, T.J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024).* Cochrane, 2024.
4. Antúnez, C., et al., *Two year follow-up of immunological response in mite-allergic children treated with sublingual immunotherapy. Comparison with subcutaneous administration.* *Pediatr Allergy Immunol*, 2008. **19**(3): p. 210-8.
5. Eifan, A.O., et al., *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. **40**(6): p. 922-32.
6. Karakoc-Aydiner, E., et al., *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): p. 334-42.
7. Keles, S., et al., *A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes.* *J Allergy Clin Immunol*, 2011. **128**(4): p. 808-815.e7.
8. Wang, Z.X. and H. Shi, *Single-allergen sublingual immunotherapy versus multi-allergen subcutaneous immunotherapy for children with allergic rhinitis.* *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2017. **37**(3): p. 407-411.
9. Yukselen, A., et al., *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): p. 288-98.
10. Yukselen, A., et al., *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. **31**(3): p. 233-41.
11. Radulovic, S., et al., *Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis.* *Cochrane Database Syst Rev*, 2010. **2010**(12): p. Cd002893.
12. Ji, Z. and F. Jiang, *Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: A network meta-analysis.* *Front Immunol*, 2023. **14**: p. 1144816.
13. Yang, J. and S. Lei, *Efficacy and safety of sublingual versus subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis.* *Front Immunol*, 2023. **14**: p. 1274241.
14. Chung, S.J., et al., *Head-to-head comparison between subcutaneous and sublingual immunotherapy in perennial allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis.* *Allergy Asthma Respir Dis*, 2024. **12**(1): p. 17-25.
15. Haddaway, N.R., et al., *PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital*

- transparency and Open Synthesis*. Campbell Systematic Reviews, 2022. **18**(2): p. e1230.
16. Bousquet, J., P. van Cauwenberge, and N. Khaltaev, *Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2001. **108**(5, Supplement): p. S147-S334.
 17. Kim, H., J. Bouchard, and P.M. Renzi, *The link between allergic rhinitis and asthma: a role for antileukotrienes?* Can Respir J, 2008. **15**(2): p. 91-8.
 18. Bergeron, C. and Q. Hamid, *Relationship between Asthma and Rhinitis: Epidemiologic, Pathophysiologic, and Therapeutic Aspects*. Allergy Asthma Clin Immunol, 2005. **1**(2): p. 81-7.
 19. Kim, J.M., et al., *Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review*. Pediatrics, 2013. **131**(6): p. 1155-67.
 20. Asllani, J., et al., *Adverse events in children and adolescents undergoing allergen immunotherapy for respiratory allergies-Report from the Allergen Immunotherapy Adverse Events Registry (ADER), a European Academy of Allergy and Clinical Immunology taskforce*. Clin Transl Allergy, 2023. **13**(6): p. e12250.
 21. Ferrés, J., et al., *Efficacy of high-dose sublingual immunotherapy in children allergic to house dust mites in real-life clinical practice*. Allergol Immunopathol (Madr), 2011. **39**(3): p. 122-7.
 22. Trebuchon, F., et al., *Characteristics and management of sublingual allergen immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma induced by house dust mite allergens*. Clin Transl Allergy, 2014. **4**: p. 15.
 23. Toprak-Kanik, E., et al., *Safety of subcutaneous allergen immunotherapy in children: A retrospective review and bird eye to literature*. Turk J Pediatr, 2018. **60**(6): p. 684-690.
 24. Zhou, Q., et al., *Safety of subcutaneous immunotherapy with Novo-Helisen-Depot in the children: a retrospective analysis from a single center in Northern China*. Front Pediatr, 2024. **12**: p. 1370224.
 25. Demoly, P., et al., *Impact of liquid sublingual immunotherapy on asthma onset and progression in patients with allergic rhinitis: a nationwide population-based study (EfficAPSI study)*. Lancet Reg Health Eur, 2024. **41**: p. 100915.
 26. Jutel, M., et al., *House dust mite SCIT reduces asthma risk and significantly improves long-term rhinitis and asthma control-A RWE study*. Allergy, 2024. **79**(4): p. 1042-1051.
 27. Nuhoglu, Y., et al., *Sublingual immunotherapy to house dust mite in pediatric patients with allergic rhinitis and asthma: a retrospective analysis of clinical course over a 3-year follow-up period*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2007. **17**(6): p. 375-8.
 28. Tosca, M., et al., *Serum-specific IgE and allergen immunotherapy in allergic children*. Immunotherapy, 2014. **6**(1): p. 29-33.
 29. Guez, S., et al., *House-dust-mite sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study*. Allergy, 2000. **55**(4): p. 369-75.
 30. Bahçeciler, N.N., et al., *Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study*. Pediatr Pulmonol, 2001. **32**(1): p. 49-55.
 31. Tseng, S.H., et al., *Changes in serum specific IgG4 and IgG4/ IgE ratio in mite-sensitized Taiwanese children with allergic rhinitis receiving short-term sublingual-swallow immunotherapy: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial*. Asian Pac J Allergy Immunol, 2008. **26**(2-3): p. 105-12.

32. Aydogan, M., et al., *Sublingual immunotherapy in children with allergic rhinoconjunctivitis mono-sensitized to house-dust-mites: a double-blind-placebo-controlled randomised trial*. *Respir Med*, 2013. **107**(9): p. 1322-9.
33. Pfaar, O., et al., *Placebo effects in allergen immunotherapy-An EAACI Task Force Position Paper*. *Allergy*, 2021. **76**(3): p. 629-647.
34. Jung, J.H., et al., *Comparison of Sublingual Immunotherapy in Patients With Allergic Rhinitis Sensitive to House Dust Mites in Korea*. *Ear Nose Throat J*, 2021. **100**(5_suppl): p. 505s-512s.
35. Park, I.H., S.M. Hong, and H.M. Lee, *Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in Asian children*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2012. **76**(12): p. 1761-6.
36. Ciprandi, G., et al., *Sublingual immunotherapy in children with allergic polysensitization*. *Allergy Asthma Proc*, 2010. **31**(3): p. 227-31.
37. Barberi, S., et al., *Effect of high-dose sublingual immunotherapy on respiratory infections in children allergic to house dust mite*. *Asia Pac Allergy*, 2015. **5**(3): p. 163-9.
38. Soh, J.Y., et al., *Sublingual immunotherapy in patients with house dust mite allergic rhinitis: prospective study of clinical outcomes over a two-year period*. *J Laryngol Otol*, 2016. **130**(3): p. 272-7.
39. Liu, W., et al., *Compliance, efficacy, and safety of subcutaneous and sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis*. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021. **32**(1): p. 86-91.
40. Shea, B.J., et al., *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*. *Bmj*, 2017. **358**: p. j4008.
41. Kim, J.Y., et al., *Efficacy of Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy for House Dust Mite Allergy: A Network Meta-Analysis-Based Comparison*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021. **9**(12): p. 4450-4458.e6.