Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw
Analiza efektywności klinicznej

Wykonawca:
Instytut Arcana
a CERTARA Company

Dane kontaktowe:
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax +48 12 26 36 038
https://inar.pl/

Analiza wykonana na zlecenie:
Stallergenes Polska sp. z o.o.

Kraków, kwiecień 2025 r.

© Instytut Arcana a CERTARA Company
Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Zleceniodawca	**Stallergenes Sp. z o.o.**	Stallergenes Sp. z o.o. ul. Pańska 98 lok. 21 00-837 Warszawa, Poland **https://www.stallergenesgreer.com/pl**

Wykonawca	**Instytut Arcana** **a CERTARA Company**	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków Tel./fax. +48 12 263 60 38 https://inar.pl

Data ukończenia analizy	**Kwiecień 2025 r.**

Autorzy analizy

Imię i nazwisko	Wkład w przygotowanie analizy
[redacted]	• Przygotowanie strategii wyszukiwania • Przeszukiwanie baz danych i selekcja badań do analizy • Ekstrakcja i analiza danych • Synteza jakościowa oraz ilościowa wyników • Kontrola poprawności danych i obliczeń • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa • Efektywność praktyczna • Opracowanie i korekta dokumentu
[redacted]	• Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Kontrola merytoryczna

Eksperci kliniczni

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT oraz ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy.

Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznany.

Konflikt interesów

Raport został sfinansowany przez firmę Stallergenes Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Spis treści

Spis treści **3**

Indeks skrótów **7**

Streszczenie **9**

1. Metodyka analizy **15**

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej 15

1.2. Pytanie kliniczne 16

1.3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań z przeglądu 17

1.4. Metody identyfikacji badań 19

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych 19

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych 20

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych 21

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych 22

1.6. Ocena jakości danych 23

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna 23

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna 24

1.7. Analiza ilościowa 25

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej 25

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych 25

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych 25

1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” 26

1.8. Metaanaliza statystyczna 26

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy 26

1.8.2. Analiza heterogeniczności 26

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu 27

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich 27

1.8.5. Porównanie pośrednie 28

2. Wyniki przeglądu badań wtórnych – opublikowane przeglądy systematyczne **29**

3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych **32**

4. Porównawcza analiza efektywności klinicznej Oralair vs placebo w populacji chorych z alergicznym nieżytem nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanym przez alergeny pyłków traw **33**

4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych 33

4.2. Ocena heterogeniczności badań ... 34
4.3. Skuteczność kliniczna ... 38
4.3.1. Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS) ... 39
4.3.2. Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS) ... 41
4.3.3. Średnia nasilenia objawów i zużycia leków (CS) ... 43
4.3.4. Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAdSS) ... 44
4.3.5. Odsetek dni z użyciem leku objawowego ... 45
4.3.6. Odsetek dni wolnych od objawów ... 45
4.3.7. Odsetek dni wolnych od objawów i bez użycia leku objawowego ... 46
4.3.8. Jakość życia ... 46
4.4. Bezpieczeństwo ... 48
4.4.1. Zgony ... 49
4.4.2. Przerwanie leczenia ... 49
4.4.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ... 52
4.4.4. Zdarzenia niepożądane ogółem ... 53
4.4.5. Poszczególne zdarzenia niepożądane (TEAE) ... 56
5. Pośrednia analiza efektywności klinicznej Oralair względem Purethal ... 61
5.1. Cel i podejście ... 61
5.2. Ocena heterogeniczności badań włączonych do analizy pośredniej ... 62
5.3. Wyniki analizy pośredniej ... 64
5.3.1. Nasilenie objawów (SS) ... 65
5.3.2. Zużycie leków stosowanych doraźnie (MS) ... 66
5.3.3. Zgony ... 66
5.3.4. Przerwanie leczenia ogółem ... 67
6. Analiza efektywności (utrzymania efektu leczenia) po zakończeniu terapii Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw ... 68
6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji ... 68
6.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów ... 68
6.3. Skuteczność po zakończeniu terapii Oralair ... 69
6.3.1. Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS) ... 69
6.3.2. Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS) ... 70
6.3.3. Średnia nasilenia objawów i zużycia leków (CS) ... 71

6.3.4. Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAdSS) ... 72
6.3.5. Jakość życia ... 72
6.4. Bezpieczeństwo ... 73
6.4.1. Utrata pacjentów ogółem ... 73
6.4.2. Zdarzenia niepożądane po zakończeniu leczenia (PTAEs) ... 74
7. Ocena efektywności praktycznej ... 75
8. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa ... 90
8.1. Cel ... 90
8.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa ... 90
8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL ... 91
8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL WM PB, EMA WHO-UMC, MHRA i FDA ... 93
9. Ograniczenia ... 95
10. Dyskusja ... 97
10.1. Wyszukiwanie ... 97
10.2. Wybór komparatorów ... 98
10.3. Wiarygodność zewnętrzna ... 98
10.4. Wiarygodność wewnętrzna ... 100
10.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami ... 100
11. Wnioski końcowe ... 102
12. Piśmiennictwo ... 104
12.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia i dyskusja ... 104
12.1. Przeglądy systematyczne ... 105
12.2. Analiza główna – badania włączone dla Oralair vs PLC ... 105
12.3. Analiza pośrednia - badania włączone dla Purethal vs PLC ... 106
12.4. Efektywność praktyczna ... 106
12.5. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa ... 107
12.6. Publikacje wyłączone z analizy ... 107
13. Spis tabel, rysunków i wykresów ... 113
14. Załączniki ... 117
14.1. Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych ... 117
14.1.1. Strategia wyszukiwania dla ocenianej interwencji i komparatora ... 117
14.1.2. Diagram wyszukiwania wg PRISMA ... 121

14.2. Wyniki efektywności klinicznej dla porównania Purethal względem placebo 123
14.2.1. Wyniki wyszukiwania 123
14.2.2. Skuteczność kliniczna 123
14.2.2.1. Nasilenie objawów (SS) 123
14.2.2.2. Zużycie leków stosowanych doraźnie (MS) 124
14.2.3. Bezpieczeństwo 124
14.2.3.1. Zgony 124
14.2.3.2. Przerwanie leczenia ogółem 124
14.2.3.3. Pozostałe zdarzenia niepożądane 125
14.3. Wyniki metaanaliz w formie graficznej (wykresy forest plot) 126
14.4. Charakterystyka badań włączonych do analizy 132
14.4.1.1. Badania główne 132
14.4.1.2. Badania RWE 148
14.5. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy 157
14.5.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) 157
14.5.1.1. Opis skali RoB2 157
14.5.1.1. Wyniki RoB2 dla badania *Brewczynski 1999* 161
14.5.1.2. Wyniki RoB2 dla badania *Didier 2007* 163
14.5.1.3. Wyniki RoB2 dla badania *Wahn 2009* 166
14.5.1.1. Wyniki RoB2 dla badania *Didier 2011* 169
14.5.1.2. Wyniki RoB2 dla badania *Cox 2012* 172
14.5.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2) 175
14.5.2.1. Opis skali AMSTAR 2 175
14.5.2.2. Wyniki oceny jakości przeglądów systematycznych 180
14.6. Ocena badań w skali NICE 181
14.6.1.1. Wyniki oceny NICE dla badań RWE 182
14.6.2. Ocena badań w skali NOS 183
14.6.2.1. Wyniki oceny NOS 184

Indeks skrótów

Oznaczenie	Wyjaśnienie
2M	2 miesiące przed sezonem pylenia
4M	4. miesiące przed sezonem pylenia
AAdSS	Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (ang. *average adjusted symptom score*)
AIT/ITA	Immunoterapia alergenowa (ang. *allergen immunotherapy*)
ANN	Alergiczny nieżyt nosa
ANNiS	Alergiczny nieżyt nosa z towarzyszącym alergicznym zapaleniem spojówek
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARIA	*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*
ARTSS	Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ang. *average rhinoconjunctivitis total symptom score*)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CS	Średnia nasilenia objawów i zużycia leków (ang. *combined score*)
DBRCT	Badanie randomizowane przeprowadzone techniką podwójnie ślepej próby
EBM	Medycyna oparta na dowodach (ang. *Evidence Based Medicine*)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
FAS	*Full analysis set*
FAERS	System zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA
FDA	Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)
FEV	Pierwszosekundowa natężona objętość wydechowa
HR	Wartość hazardu względnego (ang. *hazard ratio*).
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*)
IgE	Immunoglobulina E
ITT	*Intention-to-treat*
MD	Różnica średnich (ang. *mean difference*; *difference in means*)
MHRA	*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*
MS	Zużycie leków stosowanych doraźnie (ang. *medication score*)
MZ	Minister Zdrowia
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
NNH	Parametr *number needed to harm*
NNT	Parametr *number needed to treat*
OR	Iloraz szans (ang. *odds ratio*)
PICOS	Populacja (ang. *Population*), interwencja (ang. I*ntervention*), komparator (ang. *Comparator*), wyniki zdrowotne (ang. *Outomes*), typ badania (ang. *Study*)
PLC	Placebo

PRISMA	*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*
PTAEs	Zdarzenia niepożądane po zakończeniu leczenia
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. *randomized controlled trial*)
RMS	Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie (ang. *rescue medication score*)
RoB2	*Risk of Bias*
RQOL	Skala służąca do oceny jakości życia (ang. *rhinoconjunctivitis quality of life)*
RR	Ryzyko względne (ang. *relative risk*)
rSCIT	Refundowana w Polsce alergenowa immunoterapia podskórna (ang. *reimbursed subcutaneous specific immunotherapy*)
RTSS	Skala do oceny nasilenia objawów (ang. *rhinoconjunctivitis total symptom score*)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events)*
SCIT	Immunoterapia podskórna (ang. *subcutaneous specific immunotherapy*)
SLIT	Immunoterapia podjęzykowa (ang. *sublingual specific immunotherapy*)
SMS	Ocena nasilenia objawów i zużycia leków stosowanych doraźnie (ang. *symptom-medication score*)
SS	Ocena nasilenia objawów (ang. *symptom score)*
TEAE	Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*)
URPL WM PB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WAO	Światowa Organizacja Alergii (ang. *World Allergy Organization*)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu Oralair będącego przedstawicielem podjęzykowej immunoterapii alergenowej z produktem Purethal (refundowana podskórna immunoterapia alergenowa) w leczeniu dzieci (od 5 roku życia), młodzieży oraz dorosłych (do 65 roku życia), u których zdiagnozowano alergiczny nieżyt nosa z lub bez zapalenia spojówek, na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i/lub obecności swoistych IgE w surowicy skierowanego przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (*Pooideae*).

Opracowanie wykonano na zlecenie firmy na zlecenie firmy Stallergenes Polska sp. z o.o.

Metodyka i założenia

Analizę efektywności klinicznej poprzedzono oceną problemu decyzyjnego, obejmującą opis problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Oralair, przegląd wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji w innych krajach. Przeprowadzono również konsultacje z ekspertami klinicznymi w dziedzinie alergologii mającymi doświadczenie w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek w Polsce.

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego, opierając się na wytycznych Cochrane Collaboration (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [5] oraz AOTMiT [1].

Jakość badań włączonych do przeglądu oceniono przy użyciu narzędzi właściwych dla ich metodologii. Wyniki przeanalizowano i zaprezentowano zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (EBM, ang. *Evidence Based Medicine*). Porównanie pośrednie efektywności klinicznej Oralair vs. Purethal przeprowadzono metodą Buchera.

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy Medline, Embase i Cochrane (*Cochrane Database of Systematic Reviews; Cochrane Central Register of Controlled Trials*) oraz zalecane źródła dodatkowe. Na stronie clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono do dn. 25.04.2025 r.

W toku wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) odnaleziono 2 przeglądy systematyczne: *Dranitsaris 2014* i *Di Bona 2024*.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną Oralair z produktem leczniczym Purethal w populacji dzieci od 5 roku życia, młodzieży oraz dorosłych do 65 roku życia z alergicznym nieżytem nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw.

Zidentyfikowano łącznie cztery randomizowane, podwójnie zaślepione próby kliniczne porównujące Oralair względem placebo. Jedno podwójnie zaślepione badanie randomizowane *Wahn 2009*, porównujące leczenie Oralair *versus* placebo u dzieci od 5 roku życia i młodzieży z sezonowym alergicznym nieżytem nosa i/lub bez zapaleniem spojówek (ANNiS) wywołanym przez pyłki traw spełniało kryteria włączenia do analizy. Ponadto, w procesie wyszukiwania odnaleziono trzy podwójnie zaślepione, randomizowane badania kliniczne (*Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012*) spełniające kryteria włączenia do analizy, w których porównano wyniki leczenia Oralair i placebo u dorosłych pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanym przez alergeny pyłków traw.

Biorąc pod uwagę, iż nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych porównujących efektywność kliniczną Oralair względem refundowanego stosowanego podskórnie produktu Purethal w populacji z alergicznym nieżytem nosa z lub bez zapaleniem spojówek wywołanym przez alergeny pyłków traw, konieczne było, zgodnie z Rozporządzeniem w

sprawie minimalnych wymagań [3], przeprowadzenie systematycznego wyszukiwania dla wskazanego komparatora celem identyfikacji badań umożliwiających przeprowadzenie analizy pośredniej. Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury w wyniku, którego zidentyfikowano łącznie 1 randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia: *Brewczynski 1999,* oceniające efektywność kliniczną refundowanego stosowanego podskórnie produktu Purethal względem placebo w leczeniu pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanym przez alergeny pyłków traw.

W ramach analizy efektywności praktycznej przedstawiono wyniki badań obserwacyjnych: 1) dane porównawcze (Oralair vs non-AIT): *Zielen 2018/Dellivier 2017* oraz 2) dane nieporównawcze: *Antolin-Amerigo 2017*, *Klein 2021*, *Pfaar 2015*, *Shah-Hosseini 2015/Shah-Hosseini 2017*, *Eberle 2014*.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa polegała na identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych ocenianej interwencji na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Center.

Wyniki analizy głównej

Porównanie Oralair vs. placebo

Analiza wykazała statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść Oralair w następujących punktach końcowych:

- Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS: w I roku – wynik uzyskany jako metaanaliza danych z 4 badań (*Wahn 2009, Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012*); w II i w III roku (*Didier 2011*);
- Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS): w I roku – wynik uzyskany jako metaanaliza danych z 4 badań (*Wahn 2009, Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012*); w II i w III roku (*Didier 2011*);
- Średnia nasilenia objawów i zużycia leków (CS): w I roku – wynik uzyskany jako metaanaliza danych z 3 badań (*Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012*); w II i w III roku (*Didier 2011*);
- Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAdSS): w I roku (*Cox 2012*); w III roku (*Didier 2011*);
- Odsetek dni z użyciem leków objawowych: dane dla I roku z badań *Wahn 2009* i *Didier 2007*;
- Jakość życia (średnia liczba punktów w skali RQLQ): w I roku – wynik uzyskany jako metaanaliza danych z 3 badań (*Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012*); w II i w III roku (*Didier 2011*).

Odsetek dni wolnych od objawów: z przyczyn metodologicznych brak możliwości weryfikacji czy różnice pomiędzy grupami są znamienne statystycznie. Natomiast wartości liczbowe wskazują, iż odsetek dni wolnych od objawów był wyższy w grupie Oralair niż w placebo (odpowiednio: 22,6%, vs. 12,7% w badaniu *Wahn 2009* oraz ~15,7% vs ~2,9% w próbie *Didier 2007*).

Odsetek dni wolnych od objawów i bez użycia leku objawowego: wyższy w grupie Oralair aniżeli w placebo (odpowiednio 37,9% vs. 26,4%). Nie podano czy różnica między grupami była istotna statystycznie.

Statystycznie istotne różnice na korzyść placebo wykazano w przypadku następujących punktów końcowych:

- Przerwanie leczenia ogółem: w I roku – wynik uzyskany jako metaanaliza danych z 4 badań (*Wahn 2009, Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012*);
- Przerwanie leczenia z powodu AEs: w I roku – wynik uzyskany jako metaanaliza danych z 3 badań (*Wahn 2009, Didier 2007, Cox 2012*);
- Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs ogółem): w I roku – wynik uzyskany jako metaanaliza danych z 4 badań (*Wahn 2009, Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012*); w II i w III roku (*Didier 2011*);
- TEAEs ogółem związane z leczeniem: w I roku (*Cox 2012*);
- Łagodne TEAEs ogółem: w I roku – wynik uzyskany jako metaanaliza danych z 2 badań (*Didier 2007, Cox 2012*);

- Łagodne TEAEs ogółem związane z leczeniem: w I roku (*Cox 2012*);
- Umiarkowane TEAEs ogółem: w I roku – wynik uzyskany jako metaanaliza danych z 2 badań (*Didier 2007, Cox 2012*);
- Umiarkowane TEAEs ogółem związane z leczeniem: w I roku (*Cox 2012*);
- TEAE w miejscu podania: w I, II i III roku (*Didier 2011*);
- Świąd jamy ustnej, obrzęk ust, podrażnienie gardła: w I roku – wynik uzyskany jako metaanaliza danych z 2 badań (*Wahn 2009, Didier 2007*).

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami stwierdzono podczas analizy następujących punktów końcowych:

- Zgony: w badaniu *Cox 2012* zaraportowano brak zgonów w obu grupach (brak zatem różnic pomiędzy Oralair i placebo w zakresie rozpatrywanego punktu końcowego). W próbach klinicznych *Wahn 2009, Didier 2007* i *Didier 2011* nie podano informacji o zgonach;
- Przerwanie leczenia ogółem: w II i III roku (*Didier 2011*);
- Przerwanie leczenia z powodu utraty pacjentów z okresu obserwacji: po I roku – wynik metaanalizy danych z 2 badań (*Didier 2007, Cox 2012*);
- Przerwanie leczenia z powodu z powodu wycofania zgody pacjenta na dalszy udział w badaniu: po I roku – wynik metaanalizy danych z 3 badań (*Wahn 2009, Didier 2007, Cox 2012*);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs): w I roku – wynik uzyskany jako metaanaliza danych z 4 badań (*Wahn 2009, Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012*); w II i w III roku (*Didier 2011*);
- Poważne TEAEs ogółem: w I roku - wynik uzyskany jako metaanaliza danych z 3 badań (*Wahn 2009, Didier 2007, Cox 2012*);
- Poważne TEAEs ogółem związane z leczeniem (*Cox 2012*);
- Kaszel: w I roku (*Wahn 2009*);
- Zapalenie nosogardzieli: w I roku – wynik 2 badań (*Wahn 2009, Didier 2007*);
- Obrzęk języka, świąd ucha, ból głowy, świąd, reakcja systemowa związana z leczeniem – nieżyt nosa: w I roku (*Didier 2007*);
- Reakcja anafilaktyczna: brak zdarzeń w I roku (*Didier 2007, Cox 2012*).

Porównanie Purethal vs. placebo

Statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść produktu leczniczego Purethal wykazano w badaniu *Brewczynski 1999* w przypadku punktu końcowego nasilenie objawów (SS).

Brak różnic pomiędzy grupami odnotowano w następujących punktach końcowych: 1) zużycie leków stosowanych doraźnie (MS), 2) zgony (brak zdarzeń w obu grupach), 3) przerwanie leczenia ogółem.

Dodatkowo w badaniu raportowano liczbę zdarzeń niepożądanych w miejscu podania oraz zdarzeń niepożądanych o charakterze ogólnoustrojowym. Brak możliwości weryfikacji czy różnice pomiędzy grupami były statystycznie istotne (liczba zdarzeń zamiast liczby pacjentów z AEs), podano natomiast, iż częstość występowania zdarzeń w miejscu podania w pierwszym roku była wyższa w grupie Oralair, miały one charakter przemijający.

Porównanie Oralair vs. Purethal

Przeprowadzona analiza porównawcza wskazuje na **brak jest znamiennych statystycznie różnic pomiędzy Oralair a produktem leczniczym Purethal** w zakresie kluczowych punktów końcowych oceny skuteczności AIT, tj. **nasilenia objawów obserwowanych** podczas trwania sezonu pylenia traw oraz **zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie**.

W badaniu *Cox 2012* (dla Oralair) oraz *Brewczynski 1999* (dla Purethal) zaraportowano brak zgonów w obu grupach. W próbach klinicznych *Wahn 2009, Didier 2007* i *Didier 2011* (dla Oralair) nie podano informacji o zgonach. Brak jest zatem różnic pomiędzy Oralair a komparatorem w postaci produktu leczniczego Purethal w zakresie rozpatrywanego punktu końcowego w postaci zgonów.

W ramach przeprowadzonej analizy porównawczej wykazano także **brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania przerwania leczenia ogółem** pomiędzy porównywanymi grupami.

Utrzymanie efektu leczenia po zakończeniu terapii Oralair

Dostępne są dane wskazujące, iż efekt leczenia po zakończeniu 3-letniej terapii Oralair utrzymuje się dłużej, tj. wyniki dla dwóch dodatkowych sezonów pylenia (czwarty i piąty z kolei sezon pylenia) po zakończeniu leczenia (*Didier 2013, Didier 2015*).

W rok po zakończeniu leczenia Oralair różnica średnich nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS była istotna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji vs. placebo. Różnica zarówno w rok jak i dwa lata po zakończeniu terapii jest większa od wartości rekomendowanej przez WAO, która za minimalnie klinicznie istotną różnicę uznaje 20% poprawę względem PLC. Oznacza to, że uzyskany w czasie trzech lat leczenia Oralair efekt zdrowotny utrzymuje się na nadal na wysokim, rekomendowanym poziomie pomimo braku kontynuacji leczenia odczulającego.

Średnia zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie była istotnie statystycznie niższa w grupie Oralair aniżeli w PLC.

W badaniu *Didier 2015* średnia nasilenia objawów i zużycia leków (CS) była znamiennie statystycznie niższa w grupie Oralair zarówno w czwartym jaki i piątym roku badania.

W czwartym roku średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków była również istotnie statystycznie niższa w grupie pacjentów leczonych Oralair.

Korzystny wpływ terapii Oralair na jakość życia utrzymał się w roku po zakończeniu trzyletniej terapii również w zakresie jakości życia (ocena wg RQLQ - istotne statystycznie różnice względem placebo).

Profil bezpieczeństwa w czasie IV i V roku trwania badania (odpowiednio I. oraz II. rok po zakończeniu leczenia) był spójny. Nie zaraportowano przypadków nieprzewidzianych zdarzeń niepożądanych a utraty pacjentów z badania nie były związane z AEs. Nie odnotowano przypadków schorzeń o podłożu autoimmunologicznym, które zostałyby uznane jako związane z leczeniem.

Wyniki analizy efektywności praktycznej

W warunkach rzeczywistej praktyki wykazano, iż skuteczność terapii Oralair jest wysoka a profil bezpieczeństwa dobry, co potwierdza wyniki uzyskane w ramach badań klinicznych z randomizacją.

W badaniu *Zielen 2018/Dellivier 2017* spadek średniej liczby recept na leki podawane z powodu alergicznego nieżytu nosa, wskazujący na redukcję ANN po zaprzestaniu leczenia, zaobserwowany w długim 6-letnim okresie obserwacji był istotnie większy w grupie Oralair w porównaniu z grupą bez AIT. W trakcie leczenia oraz w najdłuższym okresie obserwacji odnotowano także: 1) zmniejszone ryzyko wystąpienia astmy (mierzone na podstawie wystawionych recept na SABA lub ICS) wśród pacjentów, u których wcześniej astma nie była zdiagnozowana (statystycznie istotne różnice na korzyść Oralair vs brak AIT) oraz 2) poprawę kontroli astmy w populacji pacjentów z astmą (znamienne statystycznie różnice na korzyść Oralair w czasie terapii). Wyniki retrospektywnej długoterminowej analizy *Zielen 2018/Dellivier 2017* wykazują korzyści ze stosowania Oralair poprzez wolniejszy postęp alergicznego nieżytu nosa, zmniejszone ryzyko występowania astmy w populacji bez astmy i wolniejszy postęp rozwoju astmy w populacji astmatycznej w warunkach rzeczywistych.

Pacjenci z ANN leczeni Oralair w ramach badania *Antolin-Amerigo 2017* wykazali korzystny poziom HRQoL (ocena wg RQLQ, AdolRQLQ i PRQLQ) i zadowolenia z leczenia, z jednoczesną poprawą ANN (objawy zmieniły się z trwałych na okresowe u 61% pacjentów; podczas gdy nasilenie zmniejszyło się z ciężkiego lub umiarkowanego do łagodnego u 49% pacjentów) i objawowego stosowania leków (ogólnoustrojowe leki przeciwhistaminowe, miejscowe leki przeciwhistaminowe i donosowe kortykosteroidów)., co przełożyło się na wysoki poziom przestrzegania leczenia i pozytywne nastawienie do analizowanej interwencji.

Dzieci, młodzież i dorośli leczeni produktem Oralair w przypadku nieżytu nosa wywołanego pyłkami traw w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej w okresie obserwacji badania *Klein 2021* zgłaszali znaczne korzyści istotne dla pacjenta, przy czym największe korzyści dotyczyły zmniejszenia obciążenia leczeniem i osiągnięcia lepszych warunków fizycznych i psychospołecznych. Korzyści obserwowano niezależnie od profilu klinicznego pacjentów. Pomyślne osiągnięcie

samodzielnie zdefiniowanych celów leczenia jest ważnym czynnikiem, który może korzystnie wpłynąć na przestrzeganie leczenia.

W badaniu *Pfaar 2015* leczenie z użyciem Oralair wiązało się z łagodzeniem objawów nosowych (u ~85% pacjentów odnotowano mniej nasilone objawy lub bez objawów w porównaniu z poprzednim sezonem), ocznych (wskaźnik odpowiedzi ~77%), oskrzelowych (~73%) i skórnych (~72%) oraz zmniejszonym objawowym stosowaniem leków (liczba pacjentów potrzebujących przyjmowania leków objawowych zmniejszyła się o 36,6% w trakcie leczenia). Zgłaszana przez pacjentów ulga w objawach sugeruje, że stosowanie SLIT, w postaci produktu leczniczego Oralair, wiązało się z wystąpieniem istotnych korzyści klinicznych.

W badaniu *Shah-Hosseini 2015/Shah-Hosseini 2017* średni wynik RC obniżył się znacząco (z 4,06 ± 1,47 w sezonie poprzedzającym leczenie tabletkami Oralair do 1,45 ± 1,19 w drugim sezonie terapii). Stanowiło to statystycznie istotną poprawę o 65,5% w trakcie badania. Trwałą skuteczność leczenia w drugim sezonie potwierdził również spadek odsetka pacjentów przyjmujących leki objawowe, z ~84% w sezonie poprzedzającym SLIT do ~43% w drugim sezonie podawania Oralair. Zdecydowana większość (97%) pacjentów, którzy pozostali w badaniu do końca drugiego sezonu, „zawsze" lub „przeważnie" przyjmowała AIT zgodnie z instrukcją. Pod koniec drugiego roku 91% pozostałych pacjentów wyraziło chęć kontynuowania leczenia.

W badaniu Antolin-Amerigo 2017 29 % pacjentów doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego podczas terapii Oralair, przy czym najczęstszymi AEs były: świąd jamy ustnej (~32%), podrażnienie gardła (18%), świąd ucha (~12%), obrzęk języka (~11%) i obrzęk jamy ustnej (~9%). Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 4% pacjentów, a żadne z nich nie było spowodowane poważnymi AEs.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (ADRs) w okresie badania *Pfaar 2015* były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (27,5%) i zaburzenia oddechowe (13,6%). Większość miejscowych ADRs to reakcje łagodne do umiarkowanych, takie jak parestezje jamy ustnej, podrażnienie gardła i świąd jamy ustnej. Leczenie farmakologiczne AEs obejmowało głównie leki objawowe. Ok. 90% badaczy i pacjentów oceniło tolerancję na Oralair jako dobrą lub bardzo dobrą.

Większość (93%) AEs w badaniu *Shah-Hosseini 2015/Shah-Hosseini 2017* wystąpiła w pierwszym roku leczenia. ~68% ADRs miała charakter łagodny do umiarkowanego. Spośród zgłoszonych ADRs ~79% ustąpiło już w momencie dokumentowania.

W ramach badania *Eberle 2014* najczęściej raportowanymi AEs były: podrażnienie gardła (19% wszystkich zdarzeń wg MedDRA), parestezje w obrębie jamy ustnej (8%), świąd ust (~7%) oraz obrzęk ust (~6%). Niespełna 80% z wszystkich obserwowanych działań niepożądanych miało charakter łagodny do umiarkowanego. ~84,7% pacjentów oceniło bezpieczeństwo stosowania produktu Oralair jako dobre lub bardzo dobre. Wyniki badania *Eberle 2014* wskazują, iż w rutynowej praktyce klinicznej przedsezonowe i współsezonowe leczenie tabletką podjęzykową Oralair jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez dzieci i młodzież (co potwierdza wyniki uzyskane w ramach badań RCT).

Wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, prowadzącymi do przedwczesnego przerwania leczenia, wg danych ujętych w ChPL Oralair, są zdarzenia związane z reakcjami w miejscu podania (np. świąd i podrażnienie gardła). Działania te mają z reguły przebieg łagodny lub umiarkowany.

Na stronach URPLWMiPB, WHO-UMC (wraz z bazą Vigiaccess) oraz MHRA nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Oralair w analizowanym wskazaniu terapeutycznym. Na stronie EMA nie odnaleziono żadnych nowych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem Oralair.

Na stronie FDA odnaleziono informacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem produktu Oralair. W raporcie FDA z 2023 roku wskazano, iż zakres i nasilenie zdarzeń niepożądanych były zgodne z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa w badaniach dotyczących Oralair i wymienionych w ChPL. Nie zgłoszono żadnych zgonów w okresie kontroli bezpieczeństwa. Nie zidentyfikowano żadnej nietypowej częstości ani innych trendów dotyczących zdarzeń niepożądanych, które mogłyby sugerować nowe obawy dotyczące bezpieczeństwa.

Podsumowując, przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że podawanie Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw, jest bardzo dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa uznany jest jako bardzo dobry.

Wnioski końcowe

W ramach przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej wykazano, iż **Oralair, stosowany w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw, stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną**.

Przeprowadzone **porównanie pośrednie**, którego celem było określenie skuteczności produktu leczniczego **Oralair vs. Purethal** (refundowana w Polsce immunoterapia podawana podskórnie SCIT) **wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic zarówno w skuteczności** (nasilenie objawów, zużycie leków stosowanych doraźnie) **jak również w bezpieczeństwie leczenia** (przerwanie leczenia ogółem, zgony - brak zdarzeń).

Profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji został gruntownie oceniony. Wyniki analizy danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania Oralair potwierdzają, iż jest on produktem leczniczym charakteryzującym się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa.

Wyniki zaczerpnięte z największych i najbardziej reprezentatywnych **badań z rzeczywistej praktyki, potwierdziły rezultaty osiągane w próbach klinicznych z randomizacją w zakresie kluczowych efektów zdrowotnych oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Oralair**.

Obecnie, w warunkach polskich, ze środków publicznych nie jest finansowany żaden produkt do podawania podjęzykowego w ANN spowodowanym alergią na pyłki traw. Doprowadziło to do ograniczenia możliwości indywidualizacji leczenia. **Istnieje zatem znaczna niezaspokojona potrzeba medyczna** w zakresie dostępności produktów o alternatywnych drogach podania.

Należy podkreślić, że zarówno **alergiczny nieżyt nosa jak i alergiczne zapalenie spojówek niekorzystnie wpływają na jakość życia pacjentów**, zmniejszają wydajność nauki, produktywność w pracy, stanowią czynnik obciążający ekonomicznie.

AIT, w tym Oralair, może przyczynić się do zapobiegania rozwojowi nowych alergii i zmniejszyć ryzyko rozwoju astmy u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. Wpływ ocenianej interwencji na poprawę jakości życia pacjentów, zmniejszenie ryzyka rozwoju astmy czy redukcję kosztów leczenia – zarówno z perspektywy płatnika, jak i w ujęciu społecznym, jest więc bezsporny.

Mając na uwadze istniejącą niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną w związku z brakiem refundowanej, skutecznej i bezpiecznej immunoterapii alergenowej w postaci SLIT w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek, wywołanego przez alergeny pyłków traw, **refundacja produktu leczniczego Oralair przyczyni się do zwiększenia wachlarza dostępnych preparatów, a tym samym poprawy stanu klinicznego oraz jakości życia pacjentów z ANNiS**.

1. Metodyka analizy

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczącymi oceny technologii medycznych [1], wytycznymi *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [5] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków – Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań dla analiz uwzględnianych we wnioskach refundacyjnych [3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymaganiami AOTMiT niniejsza analiza obejmuje:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu danych klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane* Collaboration [5],
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono według metodyki przeglądu systematycznego stosowanej w raportach HTA w następujących etapach:

- Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:

  (P – *population*) grupy pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny,

  (I – *intervention*) interwencji zdrowotnej (procedury lub produktu leczniczego z określonym sposobem dawkowania i innymi cechami definiującymi technologię medyczną będącą przedmiotem decyzji),

  (C – *comparators*) interwencji porównawczych, czyli komparatorów (technologii, które w największym stopniu zostaną zastąpione przez ocenianą interwencję, tzw. „aktualna praktyka"),

  (O – *outcomes*) efektów zdrowotnych będących przedmiotem oceny (klinicznie istotnych wyników, których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia),

  (S – *study design*) rodzajów badań, które pozwalają uzyskać wiarygodne dane na temat efektywności klinicznej ocenianej interwencji (najlepszą ocenę skuteczności zapewniają dobrze zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją; w ocenie bezpieczeństwa istotny jest także długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

  Analizę problemu decyzyjnego przedstawiono w osobnym dokumencie [12];

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, które obejmuje:

  - sformułowanie kryteriów włączenia i wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS,
  - konstrukcję strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego,
  - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu,
  - systematyczną selekcję badań naukowych na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji;
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników;
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy;
- Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu,
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*);
- Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych,
  - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [6];
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych;
- Wnioski końcowe.

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

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu Oralair będącego przedstawicielem podjęzykowej immunoterapii alergenowej z refundowanym przedstawicielem podskórnej immunoterapii alergenowej produktem Purethal w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw wśród dzieci (w wieku powyżej 5 lat), młodzieży oraz dorosłych do 65

roku życia z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórnego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw.

Opracowanie wykonano na zlecenie firmy Stallergenes sp. z o.o.

1.3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań opracowano na podstawie schematu PICOS.

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego – schemat PICOS

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dzieci (od 5 roku życia), młodzież oraz dorośli (do 65 roku życia), u których zdiagnozowano alergiczny nieżyt nosa z lub bez zapalenia spojówek, na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i/lub obecności swoistych IgE w surowicy skierowanego przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (*Pooideae*).	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia (np. całoroczny nieżyt nosa)
Interwencja	Produkt leczniczy Oralair (rozpoczęcie leczenia na okres czterech miesięcy przed planowanym sezonem pylenia traw do zakończenia sezonu pylenia). Leczenie w warunkach naturalnej ekspozycji na alergeny pyłków traw.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia dawkowanie, sposób podania, warunki prowadzenia badania (sztuczna komora alergenowa)
Komparator	Produkt leczniczy Purethal (zawierający alergeny traw)	Inne niż definiowane w kryteriach włączenia, brak nazwy wykorzystanego w badaniach produktu leczniczego
Punkty końcowe	**Skuteczność kliniczna:** • Ocena nasilenia objawów w sezonie pylenia • Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie • Nasilenie objawów i zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie • Odsetek dni wolnych od objawów • Odsetek dni z użyciem leku objawowego **Jakość życia** **Bezpieczeństwo:** • Zgony • Przerwanie leczenia ogółem • Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) • Zdarzenia niepożądane • Poszczególne/pozostałe zdarzenia niepożądane • Parametry laboratoryjne i życiowe	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Typy badań	Analiza główna: ▪ Badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (DBRCT). Przegląd badań wtórnych: ▪ Przeglądy systematyczne (z lub bez metaanalizy) spełniające kryteria PICOS co najmniej w zakresie populacji i interwencji oraz komparatora (Purethal)* Analiza efektywności praktycznej: ▪ Prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne**	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

Status publikacji	Badania opublikowane, publikacja w języku polskim i angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym języku)	Badania dostępne wyłącznie jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty, postery), oraz badania opublikowane w innych niż wskazane językach

*Przeglądy systematyczne, spełniające kryteria włączenia dla populacji (alergiczny nieżyt nosa wywołany przez pyłki traw) porównujące efektywność kliniczną Oralair względem podskórnej immunoterapii alergenowej (Purethal); uwzględniano również przeglądy systematyczne dla porównania Oralair vs placebo z ostatnich 3 lat

**Opublikowane w formie pełnego tekstu badania obserwacyjne oceniające efektywność praktyczną Oralair w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw z N >500 pacjentów

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head to head* bezpośrednio porównujących efekty leczenia Oralair względem Purethal w omawianym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę brak badań porównujących efektywność kliniczną Oralair względem Purethal w przedmiotowym wskazaniu, konieczne było, zgodnie z zapisami zawartymi w wytycznych AOTMIT przeprowadzenie przeglądu systematycznego literatury dla komparatora, celem identyfikacji badań pozwalających na podjęcie próby porównania pośredniego, przez wspólne ramie referencyjne (w tym przypadku placebo).

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej dla komparatora sformułowane w oparciu o schemat PICOS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego (PICOS) – porównanie pośrednie

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dzieci (od 5 roku życia), młodzież oraz dorośli (do 65 roku życia), u których zdiagnozowano alergiczny nieżyt nosa z lub bez zapalenia spojówek, na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i/lub obecności swoistych IgE w surowicy skierowanego przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (*Pooideae*).	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Produkt leczniczy Purethal (zawierający alergeny traw)	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Placebo (PLC) (z/bez możliwości podania doraźnie leczenia objawowego)	Inne niż PLC
Punkty końcowe	**Skuteczność kliniczna:** • Ocena nasilenia objawów w sezonie pylenia • Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie • Nasilenie objawów i zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie • Odsetek dni wolnych od objawów • Odsetek dni z użyciem leku objawowego **Jakość życia** **Bezpieczeństwo:** • Zgony • Przerwanie leczenia ogółem • Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) • Zdarzenia niepożądane • Poszczególne/pozostałe zdarzenia niepożądane • Parametry laboratoryjne i życiowe	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Typy badań	Randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie zaślepionej próby	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

Status publikacji	Badania opublikowane, publikacja w języku polskim i angielskim (w uzasadnionych przypadkach, tj. braku badań opublikowanych w j.ang. lub j. pol., włączano publikacje także w innym języku)	Badania dostępne wyłącznie jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty, postery)

Poszerzona analiza bezpieczeństwa:

- profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Oralair;
- informacje dotyczące bezpieczeństwa dostępne na stronach URPL, EMA, FDA, WHO-UMC itp.

Podczas wyszukiwania badań pierwotnych uwzględniono również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono także konsultacje z producentem leku.

1.4. Metody identyfikacji badań

Niniejszy przegląd systematyczny powstał w oparciu o aktualizację istniejącego już wyszukiwania i selekcji opisanych w dokumencie „Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej", przeprowadzonego w dniu 11.05.2015 r [21].

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Oralair stosowany w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek.

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące elektroniczne bazy danych:

- *MEDLINE* przez Ovid;
- *EMBASE* przez Ovid;
- *Cochrane Library* przez Ovid (bazy *Cochrane Database of Systematic Reviews*).

Strategie wyszukiwania publikacji w bazach *MEDLINE*, *EMBASE* oraz *Cochrane Library* (przez Ovid) zamieszczono w załączniku (rozdział 14.1).

Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (Oralair) to 25.04.2025 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*").

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

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne,

opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez dwoje analityków ([redacted]), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji, gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem trzeciego analityka ([redacted]). Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

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

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - *MEDLINE* przez Ovid;
  - *Cochrane Library* przez Ovid (baza *Cochrane Central Register of Controlled Trials*);
  - *EMBASE* przez Ovid;
- rejestry badań klinicznych:
  - http://www.clinicaltrials.gov;
  - http://www.clinicaltrialsregister.eu.

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

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku (rozdział 14.1).

Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych to 25.04.2025 r dla ocenianej interwencji (Oralair) oraz komparatora (Purethal). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*").

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez dwoje analityków ([redacted]). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między

analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je z udziałem trzeciego analityka ([redacted]) na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji – włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym), zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1].

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

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia niepublikowanych badań dotyczących ocenianej interwencji (Oralair) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych: *www.clinicaltrials.gov* oraz *www.clinicaltrialsregister.eu*. Wyszukiwanie wykonano zgodnie z formatem bazy danych, wpisując w oknie dialogowym słowa kluczowe: Oralair OR "300 IR" OR "5-grass pollen tablets" OR "5 grass pollen tablets" OR "5-grass pollen" OR "5 grass pollen" OR "five-grass pollen" OR "five-grass-pollen" OR "5GP tablets" OR Aitgrys.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 34 rekordy (22 w *Clinicaltrials.gov* oraz 12 w bazie *Clinicaltrialsregister.eu*), w tym 26 zakończonych (17 w bazie *Clinicaltrials.gov* oraz 9 w bazie *Clinicaltrialsregister.eu*).

Zidentyfikowano cztery badania (oraz jedno *extension study*) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej.

Poniżej przedstawiono zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu w zakresie populacji oraz interwencji, które mogłyby stanowić podstawę kwalifikacji do analiz dodatkowych.

Tabela 3. Zestawienie badań odnalezionych w rejestrach badań klinicznych (data wyszukiwania: 25.04.2025 r.)

Identyfikator badania	Rodzaj badania / status badania	Populacja	Interwencje	Komentarz
NCT00367640 *VO34.04* *EudraCT Number*: **2004-001910-15**	RCT, fazy 2 i 3, typu *double-blind*, z grupą kontrolną placebo/ zakończone (dostępne wyniki)	Dorośli pacjenci (18-45 lat) z alergicznym nieżytem nosa i spojówek, wywołany pyłkami traw (trwającym co najmniej dwa ostatnie sezony pylenia) (N=628)	Oralair 100 IR *vs.* Oralair 300 IR *vs.* Oralair 500 IR *vs.* placebo	Badanie VO34.04, opublikowane *Didier 2007* [25] Punkty końcowe: skuteczność i bezpieczeństwo SLIT **Włączone do analizy głównej raportu**
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00367640?cond=NCT00367640&rank=1 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-001910-15/CZ			
NCT *Brak* *EudraCT Number:* **2005-002501-23**	RCT, faza 3, *double-blind*, z grupą kontrolną placebo/ zakończone (brak wyników w clinicaltrialsregister.eu)	Dorośli pacjenci (18-46 lat) z alergicznym nieżytem nosa i spojówek, wywołany pyłkami traw (trwającym co najmniej dwa ostatnie sezony pylenia) (N=628)	Oralair 300 IR *vs.* placebo	Badanie V040.05 (*extension study*) stanowiące przedłużenie obserwacji badania VO34.04, *Didier 2007* [25] Punkty końcowe: skuteczność, efekt przeniesienia (ang. *carry-over*) i bezpieczeństwo SLIT

Identyfikator badania	Rodzaj badania / status badania	Populacja	Interwencje	Komentarz
				Włączone do analizy głównej raportu
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-002501-23/DE			
NCT00409409 *VO52.06* *EudraCT Number*: **2006-003006-26**	RCT, faza 3, *double-blind*, z grupą kontrolną placebo/ zakończone (dostępne wyniki)	Pacjenci w wieku 5-17 lat (populacja pediatryczna) z alergicznym nieżytem nosa i spojówek, wywołany pyłkami traw (trwającym co najmniej dwa ostatnie sezony pylenia) (N=278)	Oralair 300 IR *vs.* placebo	Badanie VO52.06, opublikowane *Wahn 2009* [31] Punkty końcowe: skuteczność i bezpieczeństwo SLIT **Włączone do analizy głównej raportu**
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00409409?intr=NCT00409409&rank=1 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003006-26/DE			
NCT00418379 *VO53.06* *EudraCT Number*: **2006-003258-98**	RCT, faza 3, *double-blind*, z grupą kontrolną placebo/ zakończone (dostępne wyniki)	Dorośli pacjenci (18-50 lat) z alergicznym nieżytem nosa i spojówek, wywołany pyłkami traw (trwającym co najmniej dwa ostatnie sezony pylenia) (N=633 jako liczba zakwalifikowanych obecnie uczestników wg clinicaltrials.gov); (N= 780, jako planowana wartość docelowa wg clnicaltrialsregister.eu)	Oralair 300 IR (4M)* *vs.* Oralair 300 IR (2M)* *vs.* placebo	Badanie VO53.06, opublikowane *Didier 2011* [27]. Do badania przypisano również publikacje: *Didier 2013* [28], stanowiąca przedłużenie obserwacji po zakończeniu leczenia oraz *Didier 2015* [29]. Punkty końcowe: skuteczność, efekt przeniesienia (ang. *carry-over*) i bezpieczeństwo SLIT **Włączone do analizy głównej raportu**
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00418379?intr=NCT00418379%20&rank=1 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003258-98/CZ			
NCT00955825 *VO61.08 USA* *EudraCT Number*: Brak	RCT, faza 3, *double-blind*, z grupą kontrolną placebo/ zakończone (dostępne wyniki)	Dorośli pacjenci (18-65 lat) z alergicznym nieżytem nosa i spojówek, wywołany pyłkami traw (trwającym co najmniej dwa ostatnie sezony pylenia) (N=473)	Oralair 300 IR *vs.* placebo	Badanie VO61.08 USA, opublikowane *Cox 2012* [30] Punkty końcowe: skuteczność i bezpieczeństwo SLIT **Włączone do analizy głównej raportu**
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00955825?intr=NCT00955825%20&rank=1			

*(4M) – 4. miesiące przed sezonem pylenia; (2M) - 2 miesiące przed sezonem pylenia

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji oraz metodyki badań pierwotnych. Następnie w publikacjach naukowych poszukiwano wyników przedstawionych w formie:

- Danych jakościowych:
    - kryteria włączenia pacjentów do badania;

  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione, itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji.

- Danych ilościowych:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy, lub parametry OR/HR;
  - dla zmiennych ciągłych: wartości średnie z miarami rozrzutu, wyjściowe i w okresie obserwacji, średnia zmiana oraz dane dotyczące różnic między grupami, wielkości efektu i istotności statystycznej różnic.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostały przeprowadzone niezależnie przez dwoje analityków przy użyciu ujednoliconych formularzy.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [5]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest:

- określenie, w jakim stopniu można ufać wynikom poszczególnych badań i metaanaliz.
- ograniczenie wpływu badań obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzanie analiz wrażliwości.

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

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwoje analityków przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku (rozdział 14.5). Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (RoB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [5, 10] oraz w publikacji *Sterne 2019* [7].

Skala RoB2 pozwala na ocenę wpływu metodologii zastosowanej w badaniach klinicznych na jego wiarygodność w zakresie kilku kluczowych aspektów badania, pogrupowanych w ramach 5 domen uwzględniających:

- **Domena 1:** Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji (sposób generowania kodu, który pozwala na losowy przydział pacjentów do poszczególnych ramion terapeutycznych w procesie randomizacji oraz ukrycie kodu alokacji pacjentów, ocena

heterogeniczności populacji w poszczególnych ramionach terapeutycznych pod względem kluczowych z punktu widzenia rozpatrywanego problemu zdrowotnego cech demograficznych oraz klinicznych pacjentów);

- **Domena 2:** Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych/ zaplanowanych interwencji (zaślepienie uczestników oraz personelu uczestniczącego w badaniu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych);
- **Domena 3**: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z brakujących danych (analiza kompletności wyników);
- **Domena 4:** Ryzyko błędu systematycznego związane z metodą pomiaru wyników dla ocenianego punktu końcowego (ocena metody pomiaru punktu końcowego, porównywalność stosowanych metod i kryteriów we wszystkich ocenianych ramionach terapeutycznych);
- **Domena 5:** Ryzyko błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowanie wyników (analiza wyników z określonym pierwotnie protokołem badania).

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje uwzględnione w publikacji i dodatkowych materiałach źródłowych uwzględnionych w przeglądzie. Udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach każdej domeny dla punktu końcowego.

Ryzyko błędu systematycznego w przypadku każdej z domen definiowane jest jako niskie, pośrednie (pewne ograniczenia, ang. *some concerns*) lub wysokie.

Końcowa ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej ocenianej próby klinicznej uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen przy założeniu, iż najniżej oceniona domena determinuje całościową ocenę w skali RoB2 [5, 7, 10].

Jakość przeglądów systematycznych została oceniona w ramach rekomendowanej przez AOTMiT skali AMSTAR II (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews II*) [8].

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

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [9]. Jest to narzędzie rekomendowane przez wytyczne AOTMiT do oceny badań jednoramiennych. Skala ta składa się z ośmiu domen oceniających różne aspekty badania, a współczynnik wiarygodności może przyjąć wartość od 0 do 8 punktów, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania.

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzano wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów lub streszczeń konferencyjnych).

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w załączniku (rozdział 14.5).

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna odnosi się do stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono na podstawie następujących elementów:

- reprezentatywność badanej próby dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- zgodność interwencji badanej z interwencją stosowaną w praktyce (np. możliwość zapewnienia w polskim systemie zdrowotnym elementów opieki medycznej podobnych do tych w badaniu klinicznym);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu zaobserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

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

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonano przy użyciu specjalnie przygotowanych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Excel*. Formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności zostały wprowadzone zgodnie z zalecanymi metodami [5, 15]. Metaanalizę dla porównań bezpośrednich oraz analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono na podstawie wytycznych opracowanych przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* [5].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny") przyjęto iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) przy czym, jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszela [5], z wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych" (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych" są jednak łatwiejsze w interpretacji [5].

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

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (ang. *mean difference*; *difference in means,* MD) – dla średnich zmian względem

wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia"

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia" (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane z poziomu pacjenta, tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość *p*).

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [5]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodejmowaniu metaanalizy wyników oraz jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy, (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

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

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

1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [5] rozróżnia się następujące rodzaje heterogeniczności, zależnie od źródła zróżnicowania wyników:

- Heterogeniczność kliniczna: wynikająca z różnic w kryteriach włączenia, charakterystyce pacjentów lub interwencjach oraz definicjach ocenianych punktów końcowych;
- Heterogeniczność metodologiczna: spowodowana różnicami w schematach badawczych i innych czynnikach wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- Heterogeniczność statystyczna: zróżnicowanie wyników leczenia, badane metodami statystycznymi, które wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochrane oraz I^2 [5]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości p <0,1. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect / common effect model*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwana w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [5].

Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) jest możliwe tylko w sytuacji, gdy badania (1) nie wykazują istotnego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego oraz (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (chyba że liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka). Dla takiego modelu, w przypadku danych dychotomicznych, metaanalizę przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela, a dla danych ciągłych metodą odwrotnej wariancji. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, mimo braku istotnych różnic w metodologicznej i klinicznej charakterystyce badań (czyli w sytuacji, gdy źródło heterogeniczności jest trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimonian-Lairda (*random effect*) [5, 16].

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

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

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimonian-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [5]. W przypadku, gdy w każdym z badań włączonych do

metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie zeru) liczby zdarzeń, uwzględniono wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto działa poprawnie przy małej (lub dużej) liczbie zdarzeń, niewielkim efekcie interwencji oraz grupach o zrównoważonej liczebności w większości badań. W innych przypadkach oczekiwana wartość OR jest zaburzona (zbliża się do wartości 1).

Meta-analiza metodą Peto została przeprowadzona, gdy spełnione były następujące warunki:

- w każdym badaniu odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, nie przekroczył 1%;
- efekt interwencji był względnie mały, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$;
- zachowano równowagę grup zarówno w ramach pojedynczych badań, jak i w łącznych wielkościach grup.

Pozostałe parametry efektywności (tj. ryzyko względne oraz parametry bezwzględne) obliczono z wykorzystaniem metody Mantela-Haenszela, ponieważ metoda Peto jest stosowana wyłącznie do obliczania OR.

1.8.5. Porównanie pośrednie

W przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, efektywność kliniczną planowano ocenić stosując metodę porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora – tzw. analiza metodą porównania pośredniego Buchera [11].

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo lub aktywna interwencja). Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Zidentyfikowane różnice należy przedstawić w formie zestawienia tabelarycznego. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne [13, 14].

Heterogeniczność metodologiczna może dotyczyć sposobu przedstawienia wyników dot. różnicy średnich zmian. Mogą one zostać przedstawione w postaci średnich arytmetycznych lub średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów. Jej istota tkwi w podziale (stratyfikacji) badanej populacji, następnie obliczeniu średniej różnicy w każdej grupie podziału i ostatecznie średniej ze wszystkich średnich różnic poszczególnych grup podziału. Obliczenia wykonane tą metodą mogą dawać nieporównywalne wyniki do rezultatów osiągniętych metodą średniej arytmetycznej oszacowanej w oparciu o dane wyjściowe tej samej grupy pacjentów. Zatem, w przypadku różnic metodologicznych w sposobie raportowania wyników dla ocenianych punktów końcowych w poszczególnych porównaniach bezpośrednich przeprowadzenie porównania pośredniego w sposób wiarygodny nie jest możliwe.

2. Wyniki przeglądu badań wtórnych – opublikowane przeglądy systematyczne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, aby odnaleźć badania z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności przypisuje się przeglądom systematycznym (z metaanalizą lub bez niej), które są zgodne z problemem klinicznym pod względem punktów końcowych, populacji i komparatora, pod warunkiem ich aktualności oraz zgodności z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- Cochrane Library przez Ovid (baza Cochrane Database of Systematic Reviews),
- *MEDLINE* przez Ovid,
- EMBASE przez Ovid.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w wymienionych bazach medycznych przeprowadzono w dniu 25.04.2025 r. W wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły zamieszczone w bazach do daty wyszukiwania („*present*”).

Poniżej przedstawiono opublikowane badania wtórne spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa przeglądy systematyczne:

- *Dranitsaris 2014* [23], którego nadrzędnym celem było porównanie efektywności klinicznej immunoterapii alergenowej stosowanej podjęzykowo produktu leczniczego Oralair z innym przedstawicielem SLIT – Grazax oraz z immunoterapią stosowaną podskórnie (SCIT) wśród pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw;
- *Di Bona 2024* [24], którego celem było potwierdzenie skuteczności podjęzykowej tabletki SLIT - Oralair (300 IR) poprzez metaanalizę badań z randomizacją i grupą kontrolną (RCT) z udziałem pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i spojówek z lub bez łagodnej/przemijającej astmy.

Tabela 4. Wyniki przeglądu badań wtórnych - Dranitsaris 2014 raz Di Bona 2024

Autor	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Dranitsaris 2014 **Podtyp wg AOTMiT:** IA **Ocena w skali AMSTAR-2**: Krytycznie niska	**Cel:** Analiza pośrednia podwójnie zaślepionych badań kontrolowanych placebo (DBRTC) przeprowadzona w celu porównania skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów opieki związanych ze stosowaniem preparatów Oralair, Grazax i SCIT. **Synteza wyników:** ilościowa. **Bazy informacji medycznej:** PubMed, Embase, Cochrane Database. **Data ostatniego przeszukania:** grudzień 2012 r.	**Populacja:** Pacjenci z sezonowym alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw. **Oceniane interwencje:** • Oralair • Grazax • immunoterapia stosowana podskórnie (SCIT) • Placebo **Punkty końcowe:** ocena nasilenia objawów, ryzyko przerwania leczenia, parametry kosztowe. **Rodzaj badań:** podwójnie zaślepione RCT z grupą kontrolą w postaci placebo.	**Włączone badania:** Przegląd systematyczny: 20 badań RCT, w tym 5 badań typu DBRCT: *Didier 2007, Mosges 2007, Horak 2009, Halken 2010 (do badania Wahn 2009) oraz Didier 2011*. **Najważniejsze wyniki i wnioski:** • Punkty końcowe: zmiana DSS, ryzyko przerwania leczenia, parametry kosztowe. • Wyniki porównania pośredniego (z użyciem metody meta-regresji) wskazują, iż leczenie produktem Oralair w dawce 300 IR w porównaniu z SCIT związane jest z mniejszym nasileniem objawów choroby w czasie sezonu pylenia traw. • Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie utraty pacjentów z badania z powodu AE pomiędzy obiema grupami. **Zidentyfikowane ograniczenia przeglądu vs niniejsza analiza:** • Autorzy niniejszego przeglądu włączyli 3 z 5 badań włączonych przez autorów opisanego przeglądu. Nie włączono badania *Mosges 2007*, ze względu na fakt, iż pacjenci w badaniu w ramach leczenia inicjującego przyjmowali krople Staloral. Leczenie Oralair 300 IR prowadzono dopiero na etapie leczenia podtrzymującego. Nie włączono również próby klinicznej *Horak 2009*, która prowadzona była w „sztucznych warunkach" ekspozycji na alergeny pyłków traw, co nie odzwierciadla naturalnych (zmiennych) warunków obserwowanych w naturze i może przekładać się na uzyskane efekty terapeutyczne. • Wyniki wyszukiwania przeprowadzonego w przeglądzie *Dranitsaris 2014* potwierdziły kompletność wyszukiwania własnego dla produktu leczniczego Oralair – nie odnaleziono innych badań spełniających kryteria włączenia do analizy własnej, które nie zostałyby zidentyfikowane w wyszukiwaniu własnym.

Autor	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Di Bona 2024 **Podtyp wg AOTMiT:** IA **Ocena w skali AMSTAR-2**: Umiarkowana	**Cel:** Przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT, przeprowadzony w celu potwierdzenia skuteczności podjęzykowej tabletki SLIT – Oralair **Synteza wyników:** ilościowa. **Bazy informacji medycznej:** PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, ISI Web of Science, ClinicalTrial.gov **Data ostatniego przeszukania:** listopad 2023 r.	**Populacja:** Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa i spojówek z lub bez łagodnej/przemijającej astmy **Oceniane interwencje:** • Oralair (300 IR) • Placebo **Punkty końcowe:** ocena nasilenia objawów (SS), zmniejszenie stosowania leków mających na celu złagodzenie objawów, mierzone za pomocą wyniku leków (MS); system punktacji integrujący SS i MS, dzienny wynik łączony (DCS); oraz zdarzenia niepożądane (AE). **Rodzaj badań:** Cztery badania RCT z grupą kontrolą w postaci placebo, jedno badanie *Horak 2009* (VO56.07A), oparte na danych zebranych w komorze prowokacyjnej z alergenem w Austrii.	**Włączone badania:** Przegląd systematyczny: 5 badań typu RCT: *Didier 2007, Wahn 2009, Horak 2009, Cox 2012* oraz *Didier 2015*. **Najważniejsze wyniki i wnioski:** • Punkty końcowe: ocena nasilenia objawów, zmniejszenie stosowania leków, dzienny wynik łączony oraz zdarzenia niepożądane. • Jedno badanie przeprowadzono u dzieci (*Wahn 2009*, VO52.06, średni wiek 10,9 lat) a pozostałe na populacji dorosłych. • Wyniki 5 RCT obejmujących 1468 pacjentów wykazały znaczącą redukcję SS (SMD, -0,36; 95% CI, -0,52 do -0,19; P <0,05) i MS (SMD, -0,29; 95%CI, -0,40 do -0,19; P <0,05) w porównaniu z placebo. Różnica -0,36 SMD dla SS odpowiada MD wynoszącej -1,26 punktów SS, większej niż minimalna istotna różnica. • Stwierdzono statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść placebo, związane z bezpieczeństwem (TEAEs, przerwanie leczenia z powodu AEs). • Największy efekt zaobserwowano w badaniu *Horak 2009*, w oparciu o wyniki w komorze prowokacyjnej z alergenem, na które nie wpływa ekspozycja na inne pyłki obecne w sezonie pylenia traw. Ponadto, ponieważ w tym badaniu nie dopuszczono leków łagodzących objawy w okresie leczenia, w przeciwieństwie do innych RCT, zaobserwowany efekt można uznać za prawdziwy efekt tabletki 300 IR 5-grass SLIT w porównaniu z placebo. **Zidentyfikowane ograniczenia przeglądu:** • Ograniczeniem może być mała liczba badań: 4 RCT oraz 1 RCT przeprowadzone w komorze prowokacyjnej z alergenem. Jednak niewielki stopień heterogeniczności wyników poszczególnych badań, wykazujących spójne wyniki, oraz duża wielkość próby, prowadząca do zbiorczej analizy ponad 1450 pacjentów (708 w ramieniu leczenia aktywnego, 760 w ramieniu placebo), sugerują, że wyniki są solidne i mało prawdopodobne, aby zostały istotnie zmienione przez nowe wyniki badań.

3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu head-to-head bezpośrednio porównujących ocenianą interwencją (Oralair) z wybranym w drodze analizy problemu decyzyjnego komparatorem (Purethal). Zdecydowano, zatem o próbie porównania pośredniego przez wspólną referencję – tj. placebo.

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

- *Didier 2007* [25], *Horak 2009* [33], *Didier 2009* [26], *Mailing 2010* [34];
- *Didier 2011* [27], *Didier 2013* [28], *Didier 2015* [29];
- *Cox 2012* [30].

podczas gdy jedno badanie oceniało efektywność kliniczną Oralair z placebo w populacji dzieci: *Wahn 2009* [31] (wraz z publikacją *Halken 2010* [32]).

Po stronie badań dla komparatora zidentyfikowano jedno badanie typu DBRCT bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną Purethal względem placebo: *Brewczynski 1999* [35].

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

- Bezpośredniej oceny efektywności klinicznej Oralair w porównaniu z placebo (PLC) – Rozdział 4;
- Bezpośredniej oceny porównawczej efektywności Purethal w porównaniu z placebo (PLC) – Rozdział 14.2;
- Porównania pośredniego efektywności klinicznej Oralair względem Purethal we wnioskowanej populacji chorych – Rozdział 5;

Dodatkowo przedstawione zostaną wyniki zidentyfikowanych badań obserwacyjnych dostarczających danych z poziomu efektywności praktycznej produktu Oralair. W ramach niniejszej analizy uwzględniono sześć badań RWE dla ocenianej interwencji w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw, w tym: 1) dane porównawcze (Oralair vs non-AIT): *Zielen 2018/Dellivier 2017* [36, 37] oraz 2) dane nieporównawcze: *Antolin-Amerigo 2017* [38], *Klein 2021* [39], *Pfaar 2015* [40], *Shah-Hosseini 2015/Shah-Hosseini 2017* [41, 42], *Eberle 2014* [43].

4. Porównawcza analiza efektywności klinicznej Oralair vs placebo w populacji chorych z alergicznym nieżytem nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanym przez alergeny pyłków traw

4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno, pierwotne badanie o akronimie V052 z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, w którym porównano bezpośrednio efektywność kliniczną stosowanego podjęzykowo produktu leczniczego Oralair z podawanym w tej samej postaci placebo, w populacji dzieci i młodzieży z sezonowym alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłki traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby. Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnego tekstu artykułu *Wahn 2009* [31], a dodatkowe dane w publikacji *Halken 2010* [32] uwzględnionych w niniejszym przeglądzie.

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

- wyniki V034 w publikacjach *Didier* 2007 [25], Horak *2009* [33], *Didier 2009* [26], *Mailing 2010* [34] – cztery publikacje dotyczące jednego badania randomizowanego, w którym uczestniczyli dorośli (dalej używano nazwy *Didier 2007*);
- wyniki V053 w publikacji *Didier 2011* [27], *Didier 2013* [28] oraz *Didier 2015* [29] – trzy publikacje dotyczące jednego badania randomizowanego, w pierwszej z nich opublikowano wyniki po 3 latach (3 sezonach pylenia) leczenia, dwie z nich stanowią przedłużenie obserwacji po zakończeniu leczenia;
- wyniki V061 w publikacji *Cox 2012* [30]*;*

uwzględnionych w niniejszym przeglądzie.

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

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

Pod względem metodologicznym badania: *Wahn 2009, Didier 2007*, *Didier 2011* oraz *Cox 2012* prezentują najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (wieloośrodkowe, poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją typu *double-blind* – podtyp IIA wg wytycznych

HTA) i zostały one wybrane jako główne źródło danych na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej. Ich wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.

Pełną charakterystykę populacji włączonej oraz metodyki włączonych badań przedstawiono w rozdziale Charakterystyka badań włączonych do analizy.

4.2. Ocena heterogeniczności badań

Analiza heterogeniczności pozwala ocenić, czy porównanie za pośrednictwem zidentyfikowanych badań jest metodycznie uzasadnione. Weryfikuje się zgodność badań pod względem kluczowych parametrów, takich jak charakterystyka populacji, definicje punktów końcowych, czas obserwacji oraz metodologia badawcza. Analiza obejmuje również ocenę potencjalnych źródeł różnic między badaniami, które mogłyby wpłynąć na wiarygodność porównania. W przypadku istotnych rozbieżności porównanie mogłoby zostać uznane za niewiarygodne.

Analizę heterogeniczności klinicznej, metodologicznej i statystycznej przeprowadza się, gdy zidentyfikowano co najmniej dwie próby kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy głównej przeglądu.

Heterogeniczność metodologiczna

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTMiT przy użyciu narzędzia RoB2, we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach dla Oralair, tj. *Wahn 2009*, *Didier 2007, Didier 2011 i Cox 2012*, ryzyko błędy systematycznego oceniono jako niskie, oznacza to, iż są to próby kliniczne wysokiej wiarygodności (dobrze opisana i prawidłowo przeprowadzona randomizacja i zaślepienie, dostępna dokładna informacja o utracie pacjentów z badania).

Próby kliniczne *Wahn 2009*, *Didier 2007, Didier 2011* i *Cox 2012*, są wieloośrodkowymi próbami klinicznymi, jednorodne pod względem procedury randomizacji oraz zaślepienia. W każdym z badań zamieszczono opis zastosowanej metody randomizacji. W eksperymencie *Wahn 2009* użyto randomizacji blokowa w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: grupa przyjmująca raz dziennie SLIT – Oralair 300 IR, grupa przyjmująca raz dziennie SLIT – placebo. Randomizacja była stratyfikacja ze względu na ośrodek. W badaniu *Didier 2007* blokową procedurę randomizacji przeprowadzono w stosunku 1:1:1:1 do 4 grup interwencyjnych Oralair 100 IR, 300 IR, 500 IR, placebo, a lista kodów randomizacyjnych została wygenerowana komputerowo. W badaniu *Didier 2011* przeprowadzono randomizację w stosunku 1:1:1 do 3 grup: Oralair 300 IR z leczeniem rozpoczynającym się 2 miesiące przed sezonem pylenia (2M), 300 IR z leczeniem rozpoczynającym się 4 miesiące przed sezonem pylenia (4M), placebo [dane z Didier 2013]. W badaniu *Cox 2012* zastosowano randomizację blokową (wielkość bloku: 4 pacjentów) w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: grupa przyjmująca raz dziennie Oralair 300 IR, grupa przyjmująca raz dziennie placebo. Lista kodów randomizacyjnych została wygenerowana komputerowo. Biorąc pod uwagę kryteria włączenia, w analizie zaprezentowano wyniki tylko dla wnioskowanej dawki terapeutycznej 300 IR, przy rozpoczęciu leczenia 4 miesiące przed sezonem pylenia, zgodnie z ChPL.

W badaniu *Wahn 2009* analiza ITT jest zachowana zarówno w ocenie skuteczności jaki bezpieczeństwa. Dodatkowo autorzy przedstawili wyniki dla populacji PP.

W ocenie skuteczności klinicznej w badaniu *Didier 2007* podstawowym zbiorem danych była populacja ITT oraz PP (zachowana reguła ITT (*intention-to-treat*)). W badaniu *Didier 2011* podstawowym zbiorem danych do oceny skuteczności była populacja FAS (ang. *full analysis set*), czyli wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego produktu leczniczego i mieli wynik dla choć jednego punktu końcowego AdSS

(wartości nasilenia objawów skorygowanej zużyciem leków w skali RTSS) podczas sezonu pylenia w trakcie przyjmowanego leczenia (niezachowana reguła ITT). 2 pacjentów w ramieniu Oralair 300 IR (4M) oraz 1 pacjent w ramieniu PLC, którzy byli leczeni w trzecim roku trwania badania, nie spełnili tego kryterium i zostali wyłączeni z populacji FAS.

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

Mimo, iż w badaniu *Didier 2007* do oceny skuteczności przejęto inną populację niż w badaniach *Didier 2011* i *Cox 2012,* uznano, że ze względu na mały odsetek pacjentów utraconych w badaniu po randomizacji (w populacji FAS) oraz biorąc pod uwagę specyfikę punktów końcowych, w których utrata pacjentów nie powinna znacząco wpływać na wynik, uznano te populację za wystarczająco jednorodne do przeprowadzenia metaanalizy. Analogicznie potraktowano odmienną populację (dzieci i młodzież) zakwalifikowaną do próby *Wahn 2009*, względem populacji dorosłych włączonych do pozostałych badań uwzględnionych w niniejszej analizie po stronie Oralair.

W badaniu *Didier 2007* i *Cox 2012* analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu *Didier 2011* autorzy nie zdefiniowali populacji do oceny bezpieczeństwa, jednak w opinii analityka populacja ta w pierwszym roku trwania badania objęła wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT), w drugim roku wszystkich, którzy przystąpili do kontynuacji leczenia w drugim sezonie, a w trzecim roku wszystkich, którzy przystąpili do kontynuacji leczenia w trzecim sezonie.

Okres obserwacji w próbach klinicznych *Didier 2007* i *Cox 2012* obejmował 4 miesiące przed sezonem pylenia, sezon pylenia oraz 2 tygodniowy *follow-up* po zakończeniu sezonu pylenia. W badaniu *Didier 2007* średni czas trwania leczenia przed sezonem pylenia był podobny w 4 grupach leczonych (121,4 ± 31,1 do 128,6 ± 15,4 dni w populacji bezpieczeństwa). Średni czas trwania sezonu pylenia wynosił 29,5 ± 9,5 dni. W próbie *Cox 2012* czas trwania leczenia w FAS wynosił średnio 179,8 dni (SD 13,69 dni), co odpowiada średnio 126,6 dni (SD 10,81 dni) przed okresem pylenia i 42,8 dni (SD 15,31 dni) w okresie pylenia. Wartości średnie (SD) były podobne w grupach 300 IR i placebo.

W badaniu *Wahn 2009*, okres obserwacji rozpoczynał się w raz z inicjacją terapii na 4 miesiące przed sezonem pylenia i kontynuowany był w trakcie sezonu (wynosi zatem 1 rok - jeden sezon pylenia). Średni czas trwania leczenia przed sezonem pylenia wynosił 112,6 ± 10,1 dni, a średni czas trwania w sezonie pylenia wynosił 38,6 ± 16,2 dni.

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

Autorzy prób *Wahn 2009*, *Didier 2007*, *Didier 2011* (w publikacji *Didier 2013*) i *Cox 2012* dołączyli opis kalkulacji próby odpowiedniej dla wykazania różnicy między analizowanymi grupami. W żadnych z badań nie

odnaleziono informacji na temat hipotezy badawczej, choć można podejrzewać, iż wszystkie badania pierwotnie zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości Oralair nad PLC w ocenie skuteczności.

W badaniu *Wahn 2009* pierwszorzędowym wynikiem była skuteczność leczenia w zakresie ogólnego wyniku objawów zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (RTSS). Wskazano, iż wielkość próby 117 pacjentów w każdej z grup miałaby 80% mocy wykrycia różnicy między placebo a dawką 300 IR w średnim RTSS, zakładając ogólną wartość wynoszącą 0,05 i SD wynoszące 3,3. Przyjmując 15%-wy wskaźnik rezygnacji, docelowa rekrutacja obejmowała 140 pacjentów w każdej grupie leczenia. Podstawową zmienną skuteczności analizowano przy użyciu analizy ANCOVA z leczeniem i połączonym ośrodkiem badawczym jako głównymi efektami, a RTSS, wiek, płeć, status astmy (obecność lub brak astmy) i status uczulenia pacjenta jako współzmienne.

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

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

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

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

sezonu pylenia, dodano również zmienną towarzyszącą w postaci całkowitej liczby punktów RQLQ na etapie randomizacji.

We włączonych do analizy badaniach (*Wahn 2009*, *Didier 2007, Didier 2011 i Cox 2012*) zastosowano podwójne maskowanie próby (ang. *double-blind*) co zapewnia jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, pozwalając na uniknięcie błędów oraz kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji. Aktywna interwencja była nie do odróżnienia od placebo (tabletki placebo nie zawierały aktywnej substancji, ale poza tym miały identyczny smak i wygląd co tabletka Oralair 300 IR).

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

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

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

Heterogeniczność kliniczna

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

W badaniu *Wahn 2009* kryteria włączenia zdefiniowano precyzyjnie, przy czym główną różnicą pomiędzy tą próbą a pozostałymi włączonymi do niniejszej analizy był fakt kwalifikowania tylko dzieci i młodzieży z sezonowym alergicznym nieżytem nosa i/lub bez zapalenia spojówek wywołanym przez pyłki traw - wiek: od 5 do 17 r.ż, a nie populacji dorosłych.

Proces wyłączania pacjentów do ww. prób klinicznych przebiegał według podobnych kryteriów. Do wszystkich badań włączano osoby obu płci z alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłki traw, trwającym od co najmniej 2 lat, potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórnego (na 5 traw lub tymotkę łąkową). Dodatkowo w *Wahn 2009*, *Didier 2007* i *Cox 2012* wymagano obecności swoistych przeciwciał IgE: przeciw pyłkowi traw (*Didier 2007*) lub specyficznych skierowanych przeciwko tymotce łąkowej (*Wahn 2009*, *Cox 2012*). Z wszystkich badań wyłączono pacjentów z alergicznym nieżyt nosa i (lub) zapaleniem spojówek wywołanym współwystępującą alergią na inne alergeny, która mogła mieć znaczący wpływ na obserwowane objawy w trakcie przebiegu badania lub symptomy ANNiS w trakcie leczenia spowodowane alergenami innymi niż alergeny pyłków traw. Dodatkowo z badania Cox 2012 wyłączono pacjentów z alergią potwierdzoną dodatnim wynikiem testu skórnego na pyłek jakiejkolwiek innej endemicznej trawy występujący w danym regionie podczas sezonu pylenia (w tym *Cynodon dactylon, Paspalum notatum, Sorghum halepense*). Natomiast z próby *Wahn 2009* wykluczono: pacjentów z astmą wymagającą stosowania innych leków niż wziewnych β2-agonistów, z zaawansowaną i/lub stabilną astmą, poważnymi zaburzeniami immunologicznymi lub chorobami autoimmunologicznymi i nowotworowymi.

Do badania *Didier 2007* włączono pacjentów z postacią umiarkowaną do ciężkiej ANNiS, natomiast w kryteriach włączenia do badań *Didier 2011* i *Cox 2012* nie podano stopnia zaawansowania ANNiS. Należy jednak zwrócić uwagę na inny parametr, który stanowił kryterium włączenia do wszystkich włączonych prób klinicznych – nasilenie objawów w skali RTSS wynoszące co najmniej 12 punktów (*Wahn 2009*, *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012*). W badaniu *Didier 2011 i Cox 2012* średnia wartość punktów w skali RRTS oceniająca

nasilenie objawów wynosiła ponad 14 punktów (w badaniu Cox 2012 – ok. 15 pkt). W badaniu *Wahn 2009* nie wskazano średnich wartości wyjściowych w zakresie tego parametru.

Zgodnie z danymi przyjętymi w protokole badania, wartość punktów w skali RTSS na poziomie 14 ma przełożenie na postać umiarkowaną do ciężkiej ANNiS.

Widoczne są pewne różnice dotyczące cech klinicznych w charakterystyce wyjściowej pacjentów uczestniczących we włączonych badaniach. Średnia wieku w badaniu *Didier 2007* i Didier 2011 była podobna, równa ok. 30 lat. Do próby klinicznej *Cox 2012* włączono starszych pacjentów, średni wiek pacjentów wynosił ok. 37-38 lat. Badanie *Cox 2012* było najbardziej zrównoważone pod względem płci, w badaniach Didier 2007, *Didier 2011* i *Wahn 2009* większy odsetek stanowili mężczyźni. W próbie *Wahn 2009* średnia wieku wynosiła 10-11 lat.

Do wszystkich analizowanych badań włączono pacjentów z astmą, ale wyłącznie chorych leczonych β2-agonistami. Największy odsetek pacjenci z astmą stanowili w badaniu *Wahn 2009*, ok. 21% i *Cox 2012*, ok. 20%. W badaniu *Didier 2007* było ich dwukrotnie mniej, ok. 10%, a w badaniu *Didier 2011* ok. 15%.

We wszystkich włączonych badaniach, znajdowali się zarówno pacjenci z alergią monowalentną jak i poliwalentną. W badaniu *Cox 2012* oraz *Wahn 2009* przeważali chorzy z alergią poliwalentną – stanowili oni odpowiednio: ponad 75% i ~59% włączonych do badania pacjentów. W próbie klinicznej *Didier 2007* odsetek pacjentów z alergią mono- i poliwalentną był podobny, a w badaniu *Didier 2011* nieznacznie więcej włączono pacjentów z alergią poliwalentna (ok. 60%).

Analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą sposobem podawania, a nieznacznie różniły się dawkowaniem Oralair. Tabletka placebo miała wygląd i smak podobny do tabletki Oralair, a więc były nierozróżnialna dla pacjenta. Każdy pacjent przyjmował jedną tabletką dziennie. W badaniu *Didier 2007* przez pierwsze 3 dni następowała eskalacja dawki do osiągnięcia finalnej dawki terapeutycznej, w pozostałych badaniach *Didier 2011*, *Cox 2012 i Wahn 2009* pacjenci od razu przyjmowali dawkę docelową. W każdym z badań Oralair stosowano w zarejestrowanej dawce 300 IR. Różnice w badaniu *Didier 2011* dotyczyły momentu rozpoczęcia terapii – w jednym ramieniu podawano pacjentom Oralair 300 IR 2 miesiące przed spodziewanym rozpoczęciem sezonu pylenia, w drugim 4 miesiące przed rozpoczęciem. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono tylko dla ramienia zgodnego z ChPL, czyli uwzględniającej rozpoczęcie terapii 4 miesiące przed sezonem pylenia. Różnica w badaniu *Cox 2012* polegała z kolei na stosowaniu różnych dawek Oralair w poszczególnych ramionach. Poza ramieniem 300 IR, jednej z grup pacjentów podawano Oralair w dawce 100 IR, a kolejnej grupie w dawce 500 IR. W analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono jedynie dane dla zarejestrowanej dawki terapeutycznej 300IR. Dawkę 100 IR jako dawkę inicjującą stosowaną przez 1 dzień, wykluczono z analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

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

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

4.3. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS);

- Współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS);
- Średnia nasilenia objawów i zużycia leków (CS);
- Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAdSS);
- Odsetek dni z użyciem leków objawowych;
- Odsetek dni wolnych od objawów;
- Odsetek dni wolnych od objawów i bez użycia leku objawowego;
- Jakość życia.

Analiza skuteczności dla ocenianych punktów końcowych była przeprowadzona:

- W badaniu *Wahn 2009* dla populacji ITT (*intention-to treat*), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji;
- W badaniu *Didier 2007* dla populacji ITT;
- W badaniu *Didier 2011* dla populacji FAS (*full analysis set*), czyli wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego produktu leczniczego i mieli wynik dla choć jednego AdSS (średniej nasilenia objawów skorygowanej zużyciem leków) podczas sezonu pylenia w trakcie przyjmowanego leczenia;
- W badaniu *Cox 2012* dla populacji FAS, czyli wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego produktu leczniczego i mieli wynik dla choć jednego CS (średniej nasilenia objawów i zużycia leków) podczas sezonu pylenia w trakcie przyjmowanego leczenia.

Definicje ocenianych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań włączonych do analizy.

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

W próbie klinicznej *Wahn 2009* jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano średnią nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS). Wartość ARTSS definiowana jest jako uśredniona wartość RTSS dla wszystkich dni sezonu pylenia i wyliczana według wzoru: ARTSS = suma dziennych wartości RTSS/liczba dni. Autorzy badania *Wahn 2009* przedstawili wyniki bazując na danych dla populacji ITT (wyniki wykorzystane w ramach niniejszej analizy) oraz PP.

W badaniu *Didier 2007* pierwszorzędowym punktem końcowym było nasilenie objawów w sezonie pylenia w skali RTSS. Wyniki dla poszczególnych ramion przedstawiono w postaci średnich oraz median dla sezonu pylenia. W badaniu przedstawiono wyniki po 1 sezonie pylenia (I. rok).

W pracy *Didier 2011* oceniano średnią nasilenia objawów w sezonie pylenia mierzoną w skali RTSS (ARTSS) (składowa głównego punktu końcowego AAdSS). W publikacji przedstawiono średnią dla trzeciego roku leczenia. Dodatkowo wyniki z tego samego badania (VO53) dla roku pierwszego i drugiego przedstawiono w publikacji *Didier 2015*.

W publikacji *Didier 2015* nie raportowano średniej nasilenia objawów dla sezonu pylenia (średniej sezonowej), a jedynie dzienne nasilenie objawów w skali RTSS w sezonie pylenia (*daily RTSS*), które przedstawiono w postaci średniej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów (średnia dzienna).

Podobnie w publikacji *Cox 2012* raportowano jedynie dzienne nasilenie objawów w skali RTSS w sezonie pylenia (*daily RTSS*), które przedstawiono w postaci średniej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów (średnia dzienna). W badaniu *Cox 2012* zaprezentowano wyniki po 1. sezonie pylenia (I. rok).

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

Autorzy badań (dla populacji dorosłych) przedstawili wyniki bazując na danych dla populacji ITT i/lub FAS.

Szczegółowe dane dotyczące rozpatrywanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS) – *Wahn 2009*, *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p*	Względna różnica
I. rok						
Wahn 2009 [+]	**Oralair 300 IR**	131	3,25 (2,860)	Z badania 1,13** (-1,80; -0,46) Obliczone -1,26 (-1,96; -0,56)	<0,001	-28,0%
	PLC	135	4,51 (2,931)			
Didier 2007 [+]	**Oralair 300 IR**	136	3,58 (2,98 2,98)	Z badania 1,39 (-2,09; -0,69) Obliczone -1,35 (-2,07; -0,63)	<0,001	-28,2%*
	PLC	148	4,93 (3,23 3,23)			
Cox 2012 [++]	**Oralair 300 IR**	208	3,21** (4,54*)	Z badania 0,95 (-1,59; -0,31) Obliczone -0,95 (-1,80; -0,10)	0,029	-22,9%
	PLC	228	4,16** (4,51*)			
Didier 2011 [^]	**Oralair 300 IR**	188	3,84** (0,23[0])	Obliczone -0,47* (-1,12;0,18)	0,157	-11,0%
	PLC	205	4,31** (0,24[0])			
Wynik metaanalizy		Inverse variance fixed effects model Polled effect size WMD = -0,986 (-1,346;-0,626) P value <0,001				
Ocena heterogeniczności		Test Q Cochrana = 3,989 (df = 3) p = 0,263 I^2(inconsistency) = 24,8%				
II. rok						
Didier 2011 [^]	**Oralair 300 IR**	160	2,61** (0,23[0])	Obliczone -1,20* (-1,91; -0,49)	<0,001	-31,4%
	PLC	172	3,81** (0,28[0])			
III. rok						
Didier 2011 [++]	**Oralair 300 IR**	149	2,67** (3,63*)	Z badania -1,37 (-2,03; -0,71) Obliczone -1,36 (-2,173; -0,547)	<0,001	-33,9%
	PLC	165	4,03** (3,71*)			

[+]wyniki przedstawione dla populacji ITT; [++]wyniki przedstawione dla populacji FAS; * obliczono na podstawie dostępnych danych; **obliczona przez autorów metodą najmniejszych kwadratów; ^ na podstawie danych z publikacji *Didier 2015;* [0]dane dla SE zostały odczytane z wykresu

We wszystkich analizowanych badaniach (z wyjątkiem danych dla I roku z badania *Didier 2011*), różnica średnich nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS jest istotna statystycznie na korzyść Oralair 300 IR. W większości przypadków, tj. w próbach *Wahn 2009*, *Didier 2007* dla I roku oraz *Didier 2011* dla II i III roku, różnica ta jest również istotna klinicznie – zgodnie z zakresem podanym w publikacji *Devillier 2014*, minimalna istotna klinicznie różnica ok. 1 punkt w skali RTSS [19].

Względna istotna statystycznie różnica w średniej nasilenia objawów w skali RTSS względem PLC wynosi od 22,9% w *Cox 2012, 28,2% w Didier 2007* dla pierwszego roku, a w kolejnych latach ulega zwiększeniu do 31,4% w drugim roku i 33,9% w trzecim roku leczenia Oralair 300 IR (*Didier 2011)*. Różnica ta jest większa od wartości rekomendowanej przez WAO, która za minimalnie istotną różnicę uznaje 20% poprawę względem PLC [20]. W próbie klinicznej *Didier 2007* zaraportowano również różnicę w medianie nasilenia objawów w skali RTSS względem PLC, która wynosi 37,0%. W badaniu *Didier 2011* (publikacja *Didier 2015*) w pierwszym roku leczenia, mimo braku istotności statystycznej różnicy między Oralair 300 IR i PLC można zaobserwować również trend w kierunku przewagi Oralair.

Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica średnich nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS dla pierwszego roku wynosi -0,986 (95% CI:-1,346;-0,626) i jest znamienna statystycznie na korzyść Oralair 300 IR. Nie stwierdzono znaczącej heterogeniczności wyników (Test Q Cochrana = 3,989 (df = 3) p = 0,263). Różnica ta jest również istotna klinicznie. Graficzny wynik metaanalizy średniej nasilenia objawów w sezonie pylenia mierzonej w skali RTSS na podstawie danych z badań *Wahn 2009*, *Didier 2007*, *Cox 2012* i *Didier 2011*, dla pierwszego roku obserwacji dla porównania Oralair 300 IR vs PLC, przedstawiono w załączniku Wyniki metaanaliz w formie graficznej (wykresy forest plot).

4.3.2. Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS)

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

Autorzy badania *Didier 2007* i publikacji *Didier 2009* przedstawili wyniki dla współczynnika RMS – zużycia leków objawowych stosownych doraźnie, ważonego rodzajem leku. Współczynnik ten jest średnią dziennych RMS w sezonie pylenia. Wyniki dla badania *Didier 2007* zostały zaprezentowane po rekomendacji WAO [20] w publikacji *Didier 2009*.

W próbie klinicznej *Didier 2011* (publikacja *Didier 2015*) i badaniu *Cox 2012* zaprezentowano wyniki dla średniego dziennego RMS w sezonie pylenia. Średnia ta również odzwierciedla średnie dzienne zużycie leków ważone rodzajem leku, różni się jedynie sposobem obliczenia. Zaprezentowane w poszczególnych publikacjach średnie są porównywalne, ponieważ korzystają z tej samej skali (0-3 pkt zależnie od leku) i podobnej reguły punktacji dla poszczególnych rodzajów leków objawowych stosowanych doraźnie. W publikacji *Didier 2015* zaprezentowano wyniki dla badania VO53 (*Didier 2011*), dla pierwszego i drugiego roku leczenie Oralair 300 IR, które nie zostały wcześniej opublikowane.

Szczegółowe dane dotyczące rozpatrywanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie – *Wahn 2009*, *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p*	Względna różnica
I. rok						
Wahn 2009 [+]	**Oralair 300 IR**	131	0,60 (0,611)	Z badania -0,20** (-0,34; -0,06) Obliczone -0,19 (-0,34; -0,04)	0,014	-
	PLC	135	0,79 (0,647)			
Didier 2007 [+]	**Oralair 300 IR**	136	0,28 (0,39)^	-0,15*^ (-0,25; -0,05)	0,004	-34,9%*^
	PLC	148	0,43 (0,49)^			
Cox 2012 [++]	**Oralair 300 IR**	208	0,11** (0,39*)	-0,09 (-0,15; -0,04)	0,016	-46,5%
	PLC	228	0,20** (0,39*)			
Didier 2011 [^^]	**Oralair 300 IR**	188	0,49 (0,047[0])	-0,14* (-0,24; -0,04)	0,007	-22,5%
	PLC	205	0,63 (0,021[0])			
Wynik metaanalizy		Inverse variance fixed effects model Polled effect size WMD = -0,125 (-0,174;-0,077) P value <0,001				
Ocena heterogeniczności		Test Q Cochrana = 1,899 (df = 3) p = 0,594 I^2(inconsistency) = 0,00%				
II. rok						
Didier 2011 [^^]	**Oralair 300 IR**	160	0,26 (0,039[0])	-0,23 (-0,34; -0,12)	<0,001	-46,6%
	PLC	172	0,49 (0,040[0])			
III. rok						
Didier 2011 [++]	**Oralair 300 IR**	149	0,31** (0,51*)	-0,16 (-0,28; -0,05)	0,006	-33,4%
	PLC	165	0,47** (0,53*)			

[+]wyniki przedstawione dla populacji ITT; [++]wyniki przedstawione dla populacji FAS; * obliczono na podstawie dostępnych danych; **obliczona przez autorów metodą najmniejszych kwadratów; ^ na podstawie danych z publikacji *Didier 2009;* ^^ na podstawie danych z publikacji *Didier 2015;* [0] dane dla SE zostały odczytane z wykresu

Średnia zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie we wszystkich analizowanych badaniach jest istotnie statystycznie niższa w grupie Oralair 300 IR. Spadek zużycia leków objawowych względem PLC wynosi w pierwszym roku od 22,5% w badaniu *Didier 2011*, przez 34,9% w badaniu *Didier 2007* do 46,5% w badaniu *Cox 2012*. W kolejnych latach spadek ten utrzymuje się na poziomie 46,6% w drugim roku, i 33,4% w trzecim roku leczenia Oralair 300 IR.

Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica współczynników RMS (średnich zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie) wynosi -0,13 (95% CI: -0,17; -0,08) i jest znamienna statystycznie na korzyść Oralair 300 IR. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników (Test Q Cochrana = 1,899, df=3, p=0,594). Graficzny wynik metaanalizy średniego RMS w I. roku (jeden sezon pylenia) na podstawie wyników badań, *Wahn 2009*, *Didier 2007* (opublikowanych w *Didier 2009), Didier 2011* (opublikowanych w *Didier 2015*) i *Cox 2012* dla porównania Oralair 300 IR vs PLC przedstawiono w załączniku Wyniki metaanaliz w formie graficznej (wykresy forest plot).

4.3.3. Średnia nasilenia objawów i zużycia leków (CS)

Średnia nasilenia objawów i zużycia leków zaraportowana została, jako CS (ang. *combined score*) w badaniu *Didier 2007, Didier 2011* (w publikacji *Didier 2015*) oraz *Cox 2012*. W badaniu *Didier 2007* wyniki dla CS zostały opublikowane po rekomendacji WAO w publikacji *Didier 2009*. W próbie klinicznej *Cox 2012* i *Didier 2011* (publikacja *Didier 2015*), podobnie jak w przypadku średniej nasilenia objawów (ARTSS) oraz zużycia leków (RMS), średnią wartość CS obliczono jako średnią dzienną dla całego sezonu pylenia.

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

Szczegółowe dane i wyniki z poszczególnych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Średnia nasilenia objawów i zużycia leków – *Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica
I. rok						
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	136	0,44 (0,36)	-0,19* (-0,28; -0,10)	<0,001	-30,2%*
	PLC	148	0,63 (0,39)			
Cox 2012[++]	**Oralair 300 IR**	208	0,32** (0,48)	-0,13 (-0,22; -0,04)	0,0047	-28,2%
	PLC	228	0,45** (0,48)			
Didier 2011[^]	**Oralair 300 IR**	188	0,56 (0,031[o])	-0,11 (-0,21; -0,01)	<0,005	-16,4%
	PLC	205	0,67 (0,039[o])			
Wynik metaanalizy		Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size WMD = -0,15 (95% CI: -0,20;-0,09) Z test p (theta=1) <0,0001				
Ocena heterogeniczności		Test Q Cochrana = 1,6356 (df = 2) p = 0,4448 I^2(inconsistency) = 0,00%				
II. rok						
Didier 2011[^]	**Oralair 300 IR**	160	0,35 (0,031[o])	-0,21 (-0,31; -0,11)	<0,0001	-38,0%
	PLC	172	0,56 (0,039[o])			
III. rok						
Didier 2011[^]	**Oralair 300 IR**	149	0,31 (0,032[o])	-0,19 (-0,28; -0,10)	<0,0001	-38,3%
	PLC	165	0,50 (0,031[o])			

[+]wyniki przedstawione dla populacji ITT; [++] wyniki przedstawione dla populacji FAS; *obliczono na podstawie dostępnych danych – zmiana względem PLC; **obliczona przez autorów metodą najmniejszych kwadratów; ^ na podstawie danych z publikacji *Didier 2015;* [0] dane dla SE zostały odczytane z wykresu

We wszystkich próbach klinicznych, *Didier 2007, Didier 2011* i *Cox 2012* średnia nasilenia objawów i zużycia leków CS była znamiennie statystycznie niższa w grupie Oralair 300 IR, zarówno w pierwszym roku terapii jak i kolejnych dwóch latach. Stosowanie Oralair 300 IR prowadziło do zmniejszenia nasilenia objawów i zużycia leków o ok. 30% względem PLC, przy czym można zaobserwować wzrost spadku wartości CS w kolejnych latach terapii względem PLC – w trzecim roku sięgał on 38,3%.

Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica CS wynosi -0,15 (95% CI: -0,20; -0,09) i jest znamienna statystycznie na korzyść Oralair 300 IR. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników (Test Q Cochrana = 1,6356, df=2, p=0,4448). Graficzny wynik metaanalizy danych z trzech włączonych prób klinicznych dla średnich nasilenia objawów i zużycia leków w I. roku, dla porównania Oralair 300 IR vs PLC przedstawiono w załączniku Wyniki metaanaliz w formie graficznej (wykresy forest plot).

4.3.4. Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAdSS)

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

W badaniu *Didier 2011* AAdSS przedstawiono w postaci średniej dla trzeciego sezonu pylenia (trzeci rok obserwacji), natomiast w publikacji *Cox 2012* jako średnią dzienną (z wszystkich dni sezonu pylenia). Skorygowanie wartości nasilenia objawów mierzonych w skali RTSS w obu badaniach następowało wg tej samej ogólnie przyjętej reguły adiustowania średniej nasilenia objawów (w skali RTSS) o zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie [22]. Korygowanie wyniku w skali RTSS następuje z powodu wpływu przyjmowanych doraźnie leków na nasilenie objawów (i wynik RTSS) w danym dniu. Korekcja opiera się na założeniu, że rzeczywiste nasilenie objawów w dniu, w którym zastosowano leki jest co najmniej tak samo duże jak w dniu poprzedzającym, w którym leki nie zostały użyte.

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

Wyniki AAdSS otrzymane w próbach klinicznych *Didier 2011* oraz *Cox 2012* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAdSS) – *Didier 2011*, *Cox 2012*

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

**obliczona przez autorów metodą najmniejszych kwadratów

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

4.3.5. Odsetek dni z użyciem leku objawowego

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

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

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Odsetek dni z użyciem leków objawowych – *Wahn 2009 i Didier 2007*

Badanie	Interwencja	N	Średnia	MD (95% CI)	Wartość p
Wahn 2009	**Oralair 300 IR**	131	35,4%	-	0,0146
	PLC	135	46,5%		
Badanie	**Interwencja**	**N**	**Mediana (P25-P75)**	**MD (95% CI)**	**p**
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	136	10,62% (0,0-29,77)	-	<0,0194
	PLC	148	19,72% (0,0-46,67)		

W próbie klinicznej *Wahn 2009*, odsetek dni, w których zastosowano leki objawowe w sezonie pylenia był istotnie statystycznie niższy w grupie Oralair 300 IR i wyniósł 35,4%, podczas gdy w grupie PLC wyniósł 46,5% (p=0,0146).

W badaniu Didier 2007, mediana odsetka dni, w których zastosowano leki objawowe była wyższa w grupie placebo wyniosła 19,72%, podczas gdy w grupie Oralair 300 IR wyniosła 10,62%. Stwierdzono istotną statystycznie różnice między grupami na korzyść Oralair 300 IR (p <0,0194).

4.3.6. Odsetek dni wolnych od objawów

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

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

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Odsetek dni wolnych od objawów - *Wahn 2009 i Didier 2007*

Badanie	Interwencja	N	Średnia	MD (95% CI)	Wartość p*
Wahn 2009	**Oralair 300 IR**	131	22,6%	-	-
	PLC	135	12,7%		
Badanie	**Interwencja**	**N**	**Mediana**	**MD (95% CI)**	**p***
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	136	15,65%	-	-
	PLC	148	2,93%		

*brak informacji o istotności statystycznej różnicy między grupami

W próbie klinicznej *Wahn 2009* średni odsetek dni wolnych od objawów był wyższy w grupie Oralair 300 IR i wyniósł 22,6%, a w grupie PLC wyniósł 12,7%. Autorzy badanie nie podali czy różnica między grupami była istotna statystycznie.

W badaniu *Didier 2007* mediana odsetka dni wolnych od objawów w grupie placebo wyniosła 2,93%, podczas gdy w grupie Oralair 300 IR wyniosła 15,65%. Autorzy badania nie podali czy różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie.

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

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

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Odsetek dni, w których nie zastosowano leku objawowego – *Didier 2011*

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

*brak informacji o istotności statystycznej różnicy między grupami

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

4.3.8. Jakość życia

W próbie klinicznej *Wahn 2009* nie analizowano jakości życia. W pozostałych włączonych badaniach, tj. *Didier 2007*, *Didier 2011* oraz *Cox 2012,* jakość życia była oceniona przy użyciu tego samego kwestionariusza specyficznego dla choroby – RQLQ (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*). We wszystkich badaniach pomiar jakości życia następował w trakcie szczytu sezonu (w *Didier 2007* – wizyta 5.) lub w zakładanym środku sezonu pylenia (*Didier 2011*; *Cox 2012* – wizyta 5.).

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

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

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

Szczegółowe dane i wyniki z poszczególnych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Jakość życia wyrażona średnią liczbą punktów w skali RQLQ podczas szczytu sezonu – *Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Zmiana względna
I. rok						
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	136	-	-0,27 (-0,37; -0,17)	<0,0001	-
	PLC	148	-			
Didier 2011	**Oralair 300 IR**	188	-	-0,31 (-0,50; -0,12)	0,0015	-18,5%
	PLC	205	-			
Cox 2012	**Oralair 300 IR**	208	1,25	-0,32 (-0,55; -0,10)	0,0042	-
	PLC	228	1,58			
Wynik metaanalizy		Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size WMD = -0,28 (95% CI: -0,37; -0,20) Z test p (theta=1) <0,0001				
Ocena heterogeniczności		Test Q Cochrana = 0,2456 (df = 2) p = 0,8845 I^2(inconsistency) = 0,00%				
II. rok						
Didier 2011	**Oralair 300 IR**	-	-	-0,39 (-0,61; -0,17)	<0,0001	-27,0%
	PLC	-	-			
III. rok						
Didier 2011	**Oralair 300 IR**	149#	-	-0,43 (-0,64; -0,19)	0,0003	-30,4%
	PLC	165#	-			

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

brak definicji populacji przyjętej do oceny jakości życia; przyjęto że jest to populacja FAS

W próbach klinicznych *Didier 2007*, *Didier 2011* i *Cox 2012* różnice w średniej liczbie punktów przyznanych w skali RQOL podczas szczytu sezonu pylenia w pierwszym roku terapii były podobne i na korzyść terapii Oralair 300 IR. Różnice te były znamienne statystycznie. Korzystny wpływ Oralair 300 IR na jakość życia

utrzymywał się w kolejnych latach leczenia – zaraportowane różnice między ramionami były coraz większe w kolejnych latach.

Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica średniej liczby punktów w skali RQLQ wynosi -0,28 (95% CI: -0,37; -0,20) i jest znamienna statystycznie na korzyść Oralair 300 IR. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników (Test Q Cochrana = 0,2456, df=2, p = 0,8845). Graficzny wynik metaanalizy danych dotyczących wartości jakości życia wyrażonej średnią liczbą punktów w skali RQLQ podczas szczytu sezonu, dla pierwszego roku dla porównania Oralair 300 IR vs PLC przedstawiono w załączniku Wyniki metaanaliz w formie graficznej (wykresy forest plot).

4.4. Bezpieczeństwo

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

- Zgony;
- Przerwanie leczenia (ogółem, z powodu utraty pacjentów z okresu obserwacji, z powodu AEs, z powodu wycofania zgody pacjenta na dalszy udział w badaniu, nieprzestrzegania zaleceń protokołu, ciąży, z innych/nieokreślonych powodów);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. SAEs);
- Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs ogółem, TEAEs ogółem związane z leczeniem, łagodne TEAEs ogółem, łagodne TEAEs ogółem związane z leczeniem, umiarkowane TEAEs ogółem, umiarkowane TEAEs ogółem związane z leczeniem, poważne TEAEs ogółem, poważne TEAEs ogółem związane z leczeniem;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane – zdarzenia występujące w trakcie trwania leczenia (TEAEs): TEAE w miejscu podania, świąd jamy ustnej, obrzęk ust, podrażnienie gardła, kaszel, zapalenie nosogardzieli, obrzęk języka, świąd ucha, ból głowy, świąd (dowolnego miejsca na ciele), reakcja systemowa związana z leczeniem – nieżyt nosa, reakcja anafilaktyczna;

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

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

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

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

Definicje ocenianych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań włączonych do analizy.

4.4.1. Zgony

W badaniu *Cox 2012* zaraportowano brak zgonów w obu grupach (brak zatem różnic pomiędzy Oralair i placebo w zakresie rozpatrywanego punktu końcowego). W próbach klinicznych *Wahn 2009, Didier 2007* i *Didier 2011* nie podano informacji o zgonach.

Tabela 13. Zgony – Oralair vs PLC *(Cox 2012)* – I rok

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wartość p
Cox 2012	**Oralair 300 IR**	233	0	-	-
	PLC	240	0		

4.4.2. Przerwanie leczenia

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

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

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

Tabela 14. Iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia ogółem oraz z poszczególnych powodów –*Wahn 2009, Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012*

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	Wartość p
Przerwanie leczenia ogółem – I. rok							
Wahn 2009	**Oralair 300 IR**	139	8 (5,8)	2,06 (0,61; 7,01)	-	-	0,247
	PLC	139	4 (2,9)				
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	155	22 (14,2)	2,42 (1,10; 5,29)	2,21 (1,08;4,52)	13 (7; 103)	0,027
	PLC	156	10 (6,4)				
Didier 2011	**Oralair 300 IR**	207	18 (8,70*)	1,30 (0,64; 2,64)	-	-	0,477
	PLC	219	15 (6,85*)				
Cox 2012	**Oralair 300 IR**	233	26 (11,16)	1,65 (0,87; 3,12)	-	-	0,126
	PLC	240	17 (7,08)				

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	Wartość p
Wynik metaanalizy		Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size OR = 1,73 (95% CI: 1,18; 2,54) Polled effect size NNH = 26,00 (15; 82) Z test p (theta=1) =0,005					
Ocena heterogeniczności		Test Q Cochrana = 1,430 (df = 3) p = 0,698 I^2(inconsistency) = 0,00%					
Przerwanie leczenia ogółem – II. rok							
Didier 2011	**Oralair 300 IR**	167^	8 (4,79)	0,87 (0,33; 2,25)	-	-	0,767
	PLC	182^	10 (5,49)				
Przerwanie leczenia ogółem – III. Rok							
Didier 2011	**Oralair 300 IR**	151^	2 (1,32)	2,22 (0,20; 24,68)	-	-	0,518
	PLC	166^	1 (0,60)				
Przerwanie leczenia z powodu AEs							
Wahn 2009	**Oralair 300 IR**	139	7 (5,0)	3,63 (0,74; 17,81)	-	-	0,112
	PLC	139	2 (1,4)				
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	155	6 (3,87)	13,56 (0,76; 241,83)	-	-	0,076
	PLC	156	0 (0)				
Cox 2012	**Oralair 300 IR**	233	15 (6,44)	8,19 (1,85; 36,22)	7,73 (1,79;33,41)	18 (11; 44)	0,006
	PLC	240	2 (0,83)				
Wynik metaanalizy		Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size OR = 6,75 (95% CI: 2,48; 18,38) Polled effect size NNH = 22 (95% CI: 16; 41) Z test p (theta=1) <0,001					
Ocena heterogeniczności		Test Q Cochrana = 0,874 (df = 2) p = 0,646 I^2(inconsistency) = 0,00%					
Wycofanie zgody							
Wahn 2009	**Oralair 300 IR**	139	1 (0,72)	1,00 (0,06; 16,15)	-	-	1,00
	PLC	139	1 (0,72)				
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	155	11 (7,10)	1,91 (0,69;5,30)	-	-	0,214
	PLC	156	6 (3,85)				
Cox 2012	**Oralair 300 IR**	233	4 (1,72)	0,68 (0,19;2,45)	-	-	0,556
	PLC	240	6 (2,50)				
Wynik metaanalizy		Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size OR = 1,26 (95% CI: 0,60; 2,66) Z test p (theta=1) = 0,545					
Ocena heterogeniczności		Test Q Cochrana = 1,553 (df = 2) p = 0,460 I^2(inconsistency) = 0,0%					
Utrata pacjentów z okresu obserwacji							
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	155	2 (1,29)	0,67 (0,11; 4,05)	-	-	0,658
	PLC	156	3 (1,92)				

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	Wartość p
Cox 2012	**Oralair 300 IR**	233	5 (2,15)	2,61 (0,50; 13,59)	-	-	0,255
	PLC	240	2 (0,83)				
Wynik metaanalizy		Fixed effect model (Mantel-Haenszel) Polled effect size OR = 1,43 (95% CI: 0,45; 4,55) Z test p (theta=1) = 0,5403					
Ocena heterogeniczności		Test Q Cochrana = 1,1991 (df = 1) p = 0,2735 I2(inconsistency) = 16,6%					

^część pacjentów nie przystąpiła do kolejnego sezonu leczenia

W badaniu *Wahn 2009* następujące zdarzenia niepożądane w grupie Oralair 300 IR doprowadziły do przerwania leczenia: 1 przypadek dyskomfortu w klatce piersiowej, 1 przypadek pęcherzy błony śluzowej jamy ustnej, 3 przypadki świądu jamy ustnej, 1 przypadek obrzęku jamy ustnej i 1 przypadek wymiotów. Częstość przerwania leczenia ogółem oraz z powodu AEs była wyższa w grupie pacjentów przyjmujących Oralair 300 IR, jednak różnica nie była istotna statystycznie. W każdej z grup, po 1 pacjencie przerwało leczenie z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, różnica między grupami była nieistotna statystycznie.

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

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

Przeprowadzono metaanalizę wyników z poszczególnych badań dla wspólnych punktów końcowych

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia przerwania badania ogółem w I roku wynosi 1,73 (95% CI): 1,18; 2,54) i wykazuje znamienność statystyczną (p=0,005) na korzyść PLC. Nie stwierdzono heterogeniczności otrzymanego wyniku (p=0,698). Graficzne ujęcie metaanalizy wyników badań *Wahn 2009*, *Didier 2007, Didier 2011* (I. rok), *Cox 2012* dla przerwania leczenia ogółem dla okresu obserwacji równego 1 sezon pylenia przedstawiono w załączniku Wyniki metaanaliz w formie graficznej (wykresy forest plot).

Przeprowadzono także metaanalizę wyników 3 badań: *Wahn 2009*, *Didier 2007* i *Cox 2012* dla przerwania leczenia z powodu AEs dla okresu obserwacji równego 1 sezon pylenia. Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu AEs wynosi 6,75 (95% CI: 2,48; 18,38) i wykazuje znamienność statystyczną (p <0,001) na korzyść placebo. Nie stwierdzono heterogeniczności otrzymanego wyniku (p= 0,646). Wyniki metaanalizy przedstawiono na wykresie w załączniku Wyniki metaanaliz w formie graficznej (wykresy forest plot).

Przeprowadzono również metaanalizy wyników dla pozostałych powodów przerwania leczenia, tj. wycofanie zgody (w oparciu o dane z badań *Wahn 2009*, *Didier 2007* i *Cox 2012*) oraz utrata pacjentów z okresu obserwacji (w oparciu o dane z badań *Didier 2007* i *Cox 2012*). Wyniki tych metaanaliz nie wykazały znamiennej statystycznie różnicy między grupami: OR = 1,26 (95% CI: 0,60; 2,66), p=0,545 oraz OR = 1,43 (95% CI: 0,45; 4,55), p=0,540, odpowiednio dla utraty z powodu wycofania zgody oraz utraty pacjentów z okresu obserwacji. Nie stwierdzono heterogeniczności tak otrzymanych wyników. Graficzne ujęcie wyników tych metaanaliz przedstawiono w załączniku Wyniki metaanaliz w formie graficznej (wykresy forest plot).

Dostępne są również wyniki z badania *Didier 2011* dla II i III roku w zakresie punktu końcowego przerwanie leczenia ogółem. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami Oralair oraz placebo.

4.4.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

Autorzy próby klinicznej *Wahn 2009* przedstawili dane dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs).

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące rozpatrywanego punktu końcowego.

Tabela 15. Ciężkie zdarzenia niepożądane, ogółem – *Wahn 2009*, *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012*

Badanie	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	n (%)	OR (95% CI)	Wartość p
I. rok						
Wahn 2009	**Oralair 300 IR**	139	-	2 (1,44)	0,66 (0,11;4,02)	0,654
	PLC	139	-	3 (2,16)		
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	155	1	1 (0,65*)	3,03 (0,12;74,60)	0,498
	PLC	156	0	0		
Didier 2011	**Oralair 300 IR**	207	7	7# (3,38)	7,63 (0,93;62,56)	0,058
	PLC	219	1	1 (0,46)		
Cox 2012	**Oralair 300 IR**	233	2	2 (0,86*)	1,03 (0,14;7,38)	0,976
	PLC	240	3	2 (0,83*)		
Wynik metaanalizy		Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size OR = 1,99 (95% CI: 0,77;5,15) Z test p (theta=1) = 0,155				
Ocena heterogeniczności		Test Q Cochrana = 3,493 (df = 3) p = 0,322 I^2(inconsistency) = 14,10%				
II. rok						
Didier 2011	**Oralair 300 IR**	167^	-	1 (0,6)	1,09 (0,07;17,57)	0,951
	PLC	182^	-	1 (0,5)		
III. rok						
Didier 2011	**Oralair 300 IR**	151^	-	1 (0,7)	0,36 (0,04;3,52)	0,381
	PLC	166^	-	3 (1,8)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ^część pacjentów nie przystąpiła do kolejnego sezonu leczenia; # w tym 3 zdarzenia związane z leczeniem

Analiza statystyczna przeprowadzona w oparciu o dane z badania *Wahn 2009* wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy porównywanymi grupami. W grupie Oralair 300 IR u jednego pacjenta nastąpiło zaostrzenie astmy, a u drugiego zdiagnozowano chłoniaka Burkitta. Miał on objawy niedrożności przewodów nosowych (ang. *nasal congestion*) jeszcze przed przyjęciem pierwszej dawki Oralair 300 IR, co zostało przyjęte przez badacza za pierwszy objaw chłoniaka Burkitta. Żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane za związane z leczeniem. W grupie placebo wystąpiły

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

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

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

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

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

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

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

Wszystkie zdarzenia odnotowane w próbie *Cox 2012* zostały uznane przez badacza za niezwiązane z badaną interwencją.

Obliczony w wyniku metaanalizy danych z czterech badań iloraz szans wystąpienia co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego w pierwszym roku wynosi 1,99 (95% CI: 0,77;5,15; p = 0,155), co oznacza, że różnica między grupami nie jest istotna statystycznie. Nie stwierdzono znaczącej heterogeniczności statystycznej uzyskanego wyniki. Graficznie wynik metaanalizy przedstawiono w załączniku Wyniki metaanaliz w formie graficznej (wykresy forest plot).

4.4.4. Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniach *Wahn 2009*, *Didier 2007*, *Didier 2011* i *Cox 2012* oceniano częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem występujących w trakcie trwania terapii (TEAEs). TEAE zostało zdefiniowane jako zdarzenie AEs, które wystąpiło w trakcie lub po przyjęciu pierwszej dawki leku.

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

W badaniu *Cox 2012* zaraportowano także jaka cześć poszczególnych typów TEAEs miała związek z leczeniem.

Szczegółowe dane dotyczące zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Ilorazy szans wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w trakcie leczenia (TEAEs) – *Wahn 2009, Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012*

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	Wartość p
TEAEs ogółem – I. rok							
Wahn 2009	**Oralair 300 IR**	139	75 (54,0)	4,65 (2,73; 7,91)	2,68 (1,86; 3,86)	3 (3; 5)	<0,001
	PLC	139	28 (20,1)				
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	155	97 (62,6)	1,76 (1,12;2,77)	1,29 (1,05;1,57)	8 (5; 36)	<0,05 (0,014)
	PLC	156	76 (48,7)				
Didier 2011 – I. rok	**Oralair 300 IR**	207	183 (88,4)	1,97 (1,15;3,37)	1,11 (1,02;1,21)	12 (7; 52)	<0,05 (0,013)
	PLC	219	174 (79,5)				
Cox 2012	**Oralair 300 IR**	233	191 (82,0)	1,38 (0,88;2,17)	-	-	>0,05 (0,155)
	PLC	240	184 (76,7)				
Wynik metaanalizy		Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size OR = 2,07 (95% CI: 1,63; 2,63) Polled effect size NNH = 8 (95% CI: 6; 11) Z test p (theta=1) < 0,001					
Ocena heterogeniczności		Test Q Cochrana = 12,490 (df = 3) p = 0,006 I^2(inconsistency) = 75,98%					
TEAEs ogółem – II. rok							
Didier 2011 – II. rok	**Oralair 300 IR**	167^	123 (73,7)	2,62 (1,67;4,11)	1,43 (1,21;1,69)	5 (4; 9)	<0,05
	PLC	182^	94 (51,6)				
TEAEs ogółem – III. rok							
Didier 2011 – III. rok	**Oralair 300 IR**	151^	95 (62,9)	1,96 (1,25;3,07)	1,36 (1,11;1,66)	7 (4; 18)	<0,05
	PLC	166^	77 (46,4)				
TEAEs ogółem związane z leczeniem							
Cox 2012	**Oralair 300 IR**	233	128 (54,9)	4,20 (2,82;6,25)	2,44 (1,88;3,17)	4 (3; 5)	<0,05
	PLC	240	54 (22,5)				
Łagodne TEAEs ogółem							
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	155	74 (47,7)	1,68 (1,06;2,64)	1,35 (1,03;1,77)	9 (5; 62)	<0,05
	PLC	156	55 (35,3)				

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	Wartość p
Cox 2012	**Oralair 300 IR**	233	150 (64,4)	2,71 (1,87;3,93)	1,61 (1,34;1,93)	5 (4; 7)	<0,05
	PLC	240	96 (40,0)				
Wynik metaanalizy	Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size OR = 2,24 (95% CI: 1,68;2,98) Polled effect size NNH = 6 (95% CI: 4;8) Z test p (theta=1) <0,0001						
Ocena heterogeniczności	Test Q Cochrana = 2,5580 (df = 1) p = 0,1097 I^2(inconsistency) = 60,91%						
Łagodne TEAEs ogółem związane z leczeniem							
Cox 2012	**Oralair 300 IR**	233	113 (48,5)	4,71 (3,08;7,21)	2,91 (2,13;3,98)	4 (3;5)	<0,05
	PLC	240	40 (16,7)				
Umiarkowane TEAEs ogółem							
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	155	52 (33,5)	1,46 (0,90;2,39)	-	-	>0,05
	PLC	156	40 (25,6)				
Cox 2012	**Oralair 300 IR**	233	139 (59,7)	1,53 (1,06;2,20)	1,21 (1,03;1,43)	10 (6;64)	<0,05
	PLC	240	118 (49,2)				
Wynik metaanalizy	Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size OR = 1,51 (95% CI 1,12; 2,02) Polled effect size NNH = 11 (7; 37) Z test p (theta=1) <0,0061						
Ocena heterogeniczności	Test Q Cochrana = 0,0193 (df = 1) p = 0,8895 I^2(inconsistency) = 0,00%						
Umiarkowane TEAEs ogółem związane z leczeniem							
Cox 2012	**Oralair 300 IR**	233	68 (29,2)	6,18 (3,41;11,20)	4,67 (2,75;7,93)	5 (4;7)	<0,05
	PLC	240	15 (6,3)				
Poważne TEAEs ogółem							
Wahn 2009	**Oralair 300 IR**	139	17 (12,2)	2,28 (0,95; 5,48)	-	-	0,065
	PLC	139	8 (5,5)				
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	155	8 (5,2)	2,78 (0,72;10,66)	-	-	>0,05 (0,137)
	PLC	156	3 (1,9)				
Cox 2012	**Oralair 300 IR**	233	64 (27,5)	0,80 (0,54;1,19)	-	-	>0,05 (0,273)
	PLC	240	77 (32,1)				

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	Wartość p
Wynik metaanalizy		DerSimonian and Laird random effect model Polled effect size OR = 1,50 (95% CI 0,62; 3,60) Z test p (theta=1) =0,366					
Ocena heterogeniczności		Test Q Cochrana = 6,809 (df = 1) p = 0,033 I^2(inconsistency) = 70,6%					
Poważne TEAEs ogółem związane z leczeniem							
Cox 2012	**Oralair 300 IR**	233	9 (3,9)		1,89 (0,62;5,72)	-	-	<0,05
	PLC	240	5 (2,1)				

^część pacjentów nie przystąpiła do kolejnego sezonu leczenia

Obliczony w wyniku metaanalizy danych z czterech badań (*Wahn 2009, Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012*) iloraz szans wystąpienia co najmniej jednego TEAE ogółem w pierwszym roku wynosi 2,07 (95% CI: 1,63; 2,63), co oznacza, iż szansa wystąpienia TEAE w grupie Oralair 300 IR jest w sposób statystycznie istotny większa niż w grupie PLC. Graficzną prezentację wyniku metaanalizy ujęto w załączniku Wyniki metaanaliz w formie graficznej (wykresy forest plot).

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

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

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

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

4.4.5. Poszczególne zdarzenia niepożądane (TEAE)

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

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

W badaniu *Didier 2011* przedstawiono dane dotyczące wystąpienia TEAEs w miejscu podania dla poszczególnych grup dla pierwszego, drugiego i trzeciego sezonu leczenia. Nie zaprezentowano

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

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

Szczegółowe dane dotyczące rozpatrywanych punktów końcowych przedstawiono w tabeli.

Tabela 17. Ilorazy szans wystąpienia poszczególnych TEAE– *Wahn 2009, Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012*

Badanie	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	Wartość p
TEAE w miejscu podania – I. rok								
Didier 2011	**Oralair 300 IR**	207	-	149 (72,0)	3,75 (2,50; 5,63)	1,77 (1,48; 2,12)	4 (3, 5)	<0,0001
	PLC	219	-	89 (40,6)				
TEAE w miejscu podania – II. rok								
Didier 2011	**Oralair 300 IR**	207	-	99 (59,3)	5,36 (3,37; 8,52)	3,27 (2,31; 4,65)	4 (3, 5)	<0,0001
	PLC	219	-	32 (17,6)				
TEAE w miejscu podania – III. rok								
Didier 2011	**Oralair 300 IR**	207	-	75 (49,7)	3,58 (2,22; 5,77)	2,64 (1,81; 3,86)	5 (4; 7)	<0,0001
	PLC	219	-	30 (18,1)				
Świąd jamy ustnej								
Wahn 2009	**Oralair 300 IR**	139	59	45 (32,4)	32,79 (7,77; 138,48)	22,50 (5,57; 90,95)	4 (3; 5)	<0,001
	PLC	139	2	2 (1,4)				
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	155	56	40 (25,8)	6,43 (2,90;14,28)	5,03 (2,44;10,40)	5 (4; 8)	<0,001
	PLC	156	9	8 (5,1)				
Wynik metaanalizy		DerSimonian and Laird random effect model Polled effect size OR = 13,05 (95% CI: 2,54; 67,11) Polled effect size NNH = 4 (95% CI:3; 7) Z test p (theta=1) = 0,002						
Ocena heterogeniczności		Test Q Cochrana = 4,028 (df = 1) p = 0,045 I^2(inconsistency) = 75,17%						
Obrzęk ust								
Wahn 2009	**Oralair 300 IR**	139	19	18 (12,9)	42,48 (2,53; 712,40)	37,00 (2,25; 608,01)	8 (6; 14)	0,009
	PLC	139	0	0 (0,0)				

Badanie	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	Wartość p
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	155	8	7 (4,5)	15,75 (0,90;277,11)	-	-	0,059
	PLC	156	0	0 (0,0)				
Wynik metaanalizy	Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size OR = 28,50 (95% CI: 3,88; 209,53) Polled effect size NNH = 12 (95% CI: 9; 20) Z test p (theta=1) < 0,001							
Ocena heterogeniczności	Test Q Cochrana = 0,241 (df = 1) p = 0,623 I^2(inconsistency) = 0,00%							
Podrażnienie gardła								
Wahn 2009	**Oralair 300 IR**	139	11	11 (7,9)	1,62 (0,61; 4,31)	-	-	0,333
	PLC	139	10	7 (5,0)				
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	155	20	14 (9,0)	3,00 (1,05;8,54)	2,82 (1,04;7,64)	18 (9; 248)	0,040
	PLC	156	9	5 (3,2)				
Wynik metaanalizy	Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size OR = 2,19 (95% CI: 1,08; 4,44) Polled effect size NNH = 23 (95% CI: 12; 189) Z test p (theta=1) = 0,030							
Ocena heterogeniczności	Test Q Cochrana = 0,710 (df = 1) p = 0,399 I^2(inconsistency) = 0,00%							
Kaszel								
Wahn 2009	**Oralair 300 IR**	139	65	35 (25,18*)	0,93 (0,54; 1,59)	-	-	0,784
	PLC	139	55	37 (26,62*)				
Zapalenie nosogardzieli								
Wahn 2009	**Oralair 300 IR**	139	22	19 (13,67*)	1,06 (0,53; 2,13)	-	-	0,860
	PLC	139	22	18 (12,95*)				
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	155	13	13 (8,4)	1,21 (0,52;2,78)	-	-	0,659
	PLC	156	11	11 (7,1)				
Wynik metaanalizy	Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size OR = 1,12 (95% CI: 0,66; 1,91) Z test p (theta=1) =0,676							
Ocena heterogeniczności	Test Q Cochrana = 0,051 (df = 1) p = 0,821 I^2(inconsistency) = 0,00%							
Obrzęk języka								
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	155	5	4 (2,6)	11,44 (0,63;208,67)	-	-	>0,05
	PLC	156	0	0 (0,0)				
Świąd ucha								
	Oralair 300 IR	155	5	5 (3,2)	5,17	-	-	>0,05

Badanie	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	Wartość p
Didier	**PLC**	156	1	1 (0,6)	(0,60;44,75)			
Ból głowy								
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	155	54	22 (14,2)	1,06 (0,56;2,02)	-	-	>0,05
	PLC	156	41	21 (13,5)				
Świąd*								
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	155	4	3 (1,9)	3,06 (0,31;29,74)	-	-	>0,05
	PLC	156	1	1 (0,6)				
Reakcja systemowa związana z leczeniem – nieżyt nosa								
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	155	4	4[+] (2,58)	9,30 (0,50;174,17)	-	-	>0,05
	PLC	156	0	0 (0,0)				
Reakcja anafilaktyczna								
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	155	0	0	-	-	-	-
	PLC	156	0	0	-	-	-	-
Cox 2012	**Oralair 300 IR**	233	0	0	-	-	-	-
	PLC	240	0	0	-	-	-	-

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

Oszacowany w oparciu o dane z badania *Didier 2011* iloraz szansy wystąpienia TEAE w miejscu podania w pierwszym roku leczenia wynosi 3,75 (95% CI: 2,50; 5,63), w drugim 5,36 (95% CI: 3,37; 8,52), w trzecim 3,58 (95% CI: 2,22; 5,77) i wykazuje znamienność statystyczną dla wszystkich lat na korzyść PLC.

Obliczony w wyniku metaanalizy danych z 2 badań (*Wahn 2009, Didier 2007*) iloraz szans wystąpienia świądu jamy ustnej wynosi 13,05 (95% CI: 2,54; 67,11) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PLC (stwierdzono znaczną heterogeniczność statystyczną uzyskanego wyniku).

Obliczony w wyniku metaanalizy danych z 2 badań (*Wahn 2009, Didier 2007*) iloraz szans wystąpienia obrzęku ust wynosi 28,50 (95% CI: 3,88; 209,53) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PLC (nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanego wyniku).

Obliczony w wyniku metaanalizy danych z 2 badań (*Wahn 2009, Didier 2007*) iloraz szans wystąpienia podrażnienia gardła wynosi 2,19 (95% CI: 1,08; 4,44) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PLC (nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanego wyniku).

Obliczony w wyniku metaanalizy danych z 2 badań (*Wahn 2009, Didier 2007*) iloraz szans wystąpienia zapalenia nosogardzieli wynosi 1,12 (95% CI: 0,66; 1,91). Wykazano brak różnic statystycznych pomiędzy porównywanymi grupami (Oralair vs placebo), nie stwierdzając heterogeniczności statystycznej uzyskanego wyniku.

Graficzne ujęcie wyników przeprowadzonych metaanaliz przedstawiono w załączniku Wyniki metaanaliz w formie graficznej (wykresy forest plot).

W przypadku pozostałych TEAEs: kaszlu (odsetki wstąpienia zdarzeń w obu grupach były podobne), obrzęku języka, świądu ucha, bólu głowy, świądu (dowolnego miejsca na ciele) nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic między grupami.

W badaniu *Didier 2007* w grupie Oralair 300 IR odnotowano 4 przypadki reakcji systemowych związanych z leczeniem – nieżytu nosa, w grupie PLC żadnego. Różnica między grupami nie jest istotna statystycznie.

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

5. Pośrednia analiza efektywności klinicznej Oralair względem Purethal

5.1. Cel i podejście

Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną Oralair w porównaniu do Purethal (SCIT) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapaleniem spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw w rozpatrywanej populacji pacjentów, tj. dzieci (od 5 roku życia), młodzież oraz dorośli (do 65 roku życia), u których zdiagnozowano alergiczny nieżyt nosa z lub bez zapalenia spojówek, na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i/lub obecności swoistych IgE w surowicy skierowanego przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (*Pooideae*).

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących przedmiotowe interwencje, kolejnym krokiem była identyfikacja badań dla wskazanego komparatora (Purethal), celem oceny możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną lub prostego zestawienia badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*).

W tym celu zgodnie z wytycznymi AOTMIT [1] przeprowadzono przegląd systematyczny celem identyfikacji randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo SCIT w postaci produktu leczniczego Purethal**,** mając na uwadze predefiniowane kryteria włączenia badań do analizy (PICOS).

W ramach wyszukiwana publikacji dla wskazanej powyżej technologii alternatywnej poszukiwano prób klinicznych najbardziej homogennych względem badań dla wnioskowanej interwencji tj. Oralair, zarówno pod względem metodologii, populacji docelowej, stosowanych interwencji, ocenianych punktów końcowych oraz analizowanych okresów obserwacji, które pozwoliłyby na przeprowadzenie porównania pośredniego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu danych odnaleziono jedno badanie DBRCT bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną podskórnej terapii alergenowej z użyciem produktu Purethal względem placebo w leczeniu sezonowego alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw: *Brewczynski 1999* [35], dla którego dostępne były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego z Oralair przez wspólną grupę referencyjną placebo.

Do badania *Brewczynski 1999* włączono pacjentów z objawową, umiarkowaną do ciężkiej postacią alergicznego nieżytu nosa (wg. ARIA), będącym wynikiem alergii na alergeny pyłków traw, z potwierdzoną pozytywnym wynikiem testu skórnego w kierunku alergii na pyłki traw. W próbie klinicznej *Brewczynski 1999* leczenie rozpoczęto przed sezonem pylenia, dawkowanie produktu Purethal podawano zgodnie z zaleceniami producenta podając 6 iniekcji w wzrastających dawkach od 0,05 do 0,5 ml podawanych cotygodniowo. Leczenie podtrzymujące w dawce 0,5 ml stosowano w odstępach czasowych co 7-14 dni lub/i 30 dni. Skumulowana dawka produktu wynosiła 120,000 AU (6ml) dla pierwszego roku. Okres trwania badania wynosił maksymalnie 3 lata, niemniej jednak przedstawione wyniki dotyczą jedynie I roku leczenia, co wynika z faktu, że po upływie roku leczenia w ramach fazy randomizowanej (z grupą placebo) wszyscy pacjenci przyjmowali immunoterapię produktem Purethal w czasie kolejnych dwóch lat. Stąd wyniki dla drugiego oraz trzeciego roku leczenia nie zostaną przedstawione (brak grupy placebo).

Szczegółową charakterystykę badania *Brewczynski 1999* przedstawiono w załączniku 14.4.

5.2. Ocena heterogeniczności badań włączonych do analizy pośredniej

W celu oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla Oralair względem adekwatnego komparatora, tj. produktu leczniczego Purethal w oparciu o zidentyfikowane badania kliniczne, przeprowadzono szczegółową analizę homogenności prób klinicznych, zarówno pod względem metodologicznym, jak i klinicznym, aby badania te spełniały predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu. Poszukiwano prób klinicznych najbardziej zbliżonych pod względem metodologii, charakterystyki pacjentów, stosowanych interwencji, ocenianych punktów końcowych oraz porównywalnych okresów obserwacji.

Szczegółowe charakterystyki badań RCT włączonych do analizy pośredniej znajdują się w załączniku 14.4.

Zidentyfikowano łącznie cztery badania typu DBRCT bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną Oralair z placebo:

- *Wahn 2009 [31], Halken 2010 [32] (populacja dzieci i młodzieży);*
- *Didier 2007 [25], Horak 2009 [33], Didier 2009 [26], Mailing 2010 [34] (populacja dorosłych);*
- *Didier 2011 [27], Didier 2013 [28], Didier 2015 [29] (populacja dorosłych);*
- *Cox 2012 [30] (populacja dorosłych).*

Po stronie badań dla komparatora zidentyfikowano jedno badań typu DBRCT bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Purethal z placebo w populacji dorosłych:

- *Brewczynski 1999 [35].*

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

Analizując prace pod względem heterogeniczności metodologicznej wszystkie włączone do porównania **Oralair vs PLC** są wysoce wiarygodnymi źródłami danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (niskie ryzyko błędy systematycznego – dobrze opisane i prawidłowo przeprowadzone randomizacja i zaślepienie, dostępna dokładna informacja o utracie pacjentów z badania). W każdej z prób podano informację dotyczącą techniki zastosowanej randomizacji. We wszystkich pracach lista kodów randomizacyjnych została wygenerowana komputerowo. We wszystkich pracach autorzy opisali proces zaślepienia, autorzy analizy uznali, iż jest on wystarczająco poprawny, aby uznać, iż faktycznie zarówno pacjenci jak i lekarze oceniający nie znali przynależności do grup. W żadnym z badań utrata pacjentów z badania nie przekroczyła 20%. W ocenie skuteczności klinicznej w badaniach *Didier 2007* i *Wahn 2009* podstawowym zbiorem danych była populacja ITT oraz PP (zachowana reguła ITT). W badaniach *Didier 2011* oraz *Cox 2012* podstawowym zbiorem danych do oceny skuteczności była populacja FAS, czyli wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego produktu leczniczego i mieli wynik dla choć jednego punktu końcowe (odpowiednio dla AdSS oraz CS).

Badanie włączone do porównania **Purethal vs PLC,** tj. *Brewczynski 1999* charakteryzuje się niską wiarygodnością (wysokie ryzyko błędy systematycznego ocenione wg skali Cochrane (narzędzie RoB2).

Informacje dotyczące zastosowanej metody randomizacji w nie były dostępne. W opinii autorów analizy autorzy badania *Brewczynski 1999* dołożyli wszelkich starań, aby aktywna interwencja była nie do odróżnienia od placebo (placebo w badaniach nie zawierały aktywnej substancji, ale poza tym miały identyczną zawartość, wygląd oraz objętość a także podawane były w takich samych odstępach czasowych co interwencja oceniana). Niemniej jednak nie zamieszczono stosowanego opisu metody zaślepienia. W publikacji podano natomiast

informacje na temat utraty pacjentów z badania/leczenia. Skala utraty pacjentów z badania była mała (10%) należy mieć przy tym na uwadze bardzo małą próbą, tj. 20 osób włączonych do tego eksperymentu.

W ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa podstawowym zbiorem danych, jak wnioskuje się po opisie (brak bowiem jednoznacznego określenia czy analiza ITT została zachowana), była populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy nie zostali utraceni z badania.

Wielkość prób w badaniach bezpośrednio porównujących **Oralair vs PLC** była odpowiednio duża, aby wykazać różnice pomiędzy ocenianymi/porównywanymi interwencjami. W badaniach *Didier 2007, Wahn 2009* oraz *Didier 2011* włączono co najmniej 100 pacjentów w każdym ramieniu, podczas gdy w badaniu *Cox 2012* liczebność w grupie przekraczała 200 chorych.

W badaniu *Brewczynski 1999* bezpośrednio porównującym **Purethal vs PLC** liczba pacjentów włączonych do badania ogółem wyniosła 20.

Proces wyłączania pacjentów do wszystkich włączonych do porównania pośredniego prób klinicznych przebiegał według podobnych kryteriów. Do wszystkich badań włączano osoby obu płci z alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłki traw, potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórnego w kierunku alergenów pyłków traw. Kryteria włączenia w większości prac obejmowały również możliwość włączenia pacjentów z ustabilizowaną postacią astmy. Kryteria wykluczenia w badaniach po stronie Oralair, obejmowały występowanie ciężkiej postaci astmy, wcześniejsze zastosowanie immunoterapii alergenowej oraz występowanie przeciwwskazań do immunoterapii. W próbie *Brewczynski 1999* nie sprecyzowano kryteriów wykluczenia.

Czas trwania randomizowanej fazy w badaniach porównujących **Oralair vs PLC** wynosił jeden rok (sezon pylenia traw) (badanie *Didier 2007, Wahn 2009, Cox 2012*), a w jednej pracy - pięć lat (*Didier 2011*), przy czym w czwartym i piątym roku trwania badania nie podawano już właściwego leczenia (faza obserwacji). W badaniu dla porównania **Purethal vs PLC**, po pierwszym sezonie leczenia w ramach fazy randomizowanej (z grupą placebo) wszyscy pacjenci otrzymali kolejno całoroczną immunoterapię produktem Purethal w czasie kolejnych dwóch lat (okres follow-up wyniósł 3 lata). Wyniki dla drugiego oraz trzeciego roku leczenia nie zostaną przedstawione w ramach analizy pośredniej, ze względu na fakt, iż zgodnie z protokołem badania po upływie I roku leczenia pacjenci pierwotnie przydzieleni do placebo, kontynuowali leczenie produktem Purethal.

W ramach porównania pośredniego porównywano uzyskane efekty zdrowotne (skuteczność) dla tych samych okresów leczenia (np. rok I vs rok I), podczas gdy dla bezpieczeństwa bez względu na czas leczenia.

Wybór punktów końcowych dotyczących oceny immunoterapii alergenowej jest podobny, jednakże z racji, iż badanie dla produktu Purethal jest badaniem przeprowadzonym w latach 90-tych ubiegłego wieku, podczas gdy próby kliniczne dla Oralair opublikowano w latach 2007-2013 istnieją rozbieżności w zakresie definicji punktów końcowych włączonych w pracach porównujących Oralair vs PLC oraz Purethal vs PLC. Ponadto badania różnią się szczegółowością raportowanych danych. W próbach klinicznych dla Oralair przedstawione dane są na tyle dokładne, iż pozwalają na samodzielną weryfikację wyników analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac.

W badaniu dla komparatora stopień zaraportowania (lub ich forma) danych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa produktu Purethal vs PLC był niewielki, co uniemożliwiło pełną ocenę porównawczą, w szczególności w zakresie bezpieczeństwa Oralair vs Purethal.

Ze względu na różnice w definiowaniu określonych punktów końcowych dotyczących skuteczności pomiędzy badaniami dla Oralair a Purethal w celu porównania pośredniego użyto rekomendowanej w tym przypadku metody statystycznej pozwalającej na sprowadzenie wyników poszczególnych badań do wspólnej skali, w której różnice pomiędzy badanymi grupami wyrażone były w stosunku do połączonego odchylenia standardowego danego pomiaru zaobserwowanego w tym badaniu (standaryzowana różnica średnich (*standardowe metan dyferencje* – SMD).

Nie zidentyfikowano istotnej heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej pomiędzy badaniami dla Oralair oraz oceniającymi komparator wobec czego autorzy niniejszego raportu przeprowadzili analizę pośrednią metodą Buchera, oceniając zbieżne punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii dla porównania Oralair vs Purethal poprzez wspólną grupę referencyjną, tj. placebo.

W tabeli poniżej przedstawiono zbieżne punkty końcowe dla badań oceniających Oralair vs PLC oraz Purethal vs PLC z krótkim opisem przedstawiającym sposób zaraportowania danych przez autorów badań.

Tabela 18. Dane wykorzystane w ramach porównania pośredniego wyników: Oralair vs Purethal

Punkt końcowy	Oralair vs PLC				Purethal vs PLC
	Wahn 2009	*Didier 2007*	*Didier 2011*	*Cox 2012*	*Brewczynski 1999*
SS	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Średnia (SD) (III rok terapii)	Średnia (SD)	Średnia (SD)
MS	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Średnia (SD) (III rok terapii)	Średnia (SD)	Średnia (SD)
SMS	Nie oceniano	Średnia (SD)	Średnia (SD) (III rok terapii)	Średnia (SD)	Nie oceniano
RQOL	Nie oceniano	Inny sposób przedstawienia wyników^	Inny sposób przedstawienia wyników ^	Średnia zmiana (SD)	Nie oceniano
Zgony	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Informacja o braku zgonów	Informacja o braku zgonów
Przerwanie leczenia ogółem	n (%)	n (%)	n (%) (I, II oraz III rok terapii)	n (%)	n (%)
Reakcje w miejscu podania	Nie oceniano	Nie oceniano	n (%) (I, II oraz rok terapii)	Nie oceniano	Liczba zdarzeń
Reakcje systemowe	Nie oceniano	n (%) (zw. z leczeniem)	Nie oceniano	Nie oceniano	Liczba zdarzeń

^ wyniki przedstawiono jako średnia liczba punktów w skali RQOL w sezonie pylenia, (nie jako średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej

5.3. Wyniki analizy pośredniej

W ramach porównania pośredniego analizowano następujące punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności:

- nasilenie objawów w sezonie pylenia (SS, ang. *symptom score*);
- zużycie leków stosowanych doraźnie (MS, ang. *medication score*);

Pośrednią analizę bezpieczeństwa porównywanych terapii przeprowadzono w oparciu o zidentyfikowane oraz homogenne pod kątem definicji i sposobu przedstawienia danych punkty końcowe takie jak:

- Zgony;
- Przerwanie leczenia ogółem.

5.3.1. Nasilenie objawów (SS)

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

Ze względu na istniejące rozbieżności w zakresie definiowania oraz sposobu zaraportowania/przedstawienia ocenianego punktu końcowego pomiędzy badaniami opisującymi wyniki efektywności klinicznej Oralair vs PLC a próbą kliniczną analizującą skuteczność i bezpieczeństwo alergenowej immunoterapii podskórnej (rSCIT) w postaci produktu leczniczego Purethal w porównaniu z placebo, różnice pomiędzy grupami przedstawiono za pomocą standaryzowanej różnicy średnich.

Tabela 19. Nasilenie objawów (SS) Oralair vs Purethal – *Wahn 2009*, *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012* vs *Brewczynski 1999*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	SMD (95% CI)	Wynik metaanalizy SMD (95% CI)
ORALAIR vs PLC					
Wahn 2009	**Oralair 300 IR**	131	3,25 (2,860)	-0,43 (-0,68; -0,19)	-0,29 (-0,44; -0,14)* P <0,001
	PLC	135	4,51 (2,931)		
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	136	3,58 (2,98)	-0,43 (-0,67;-0,20)	
	PLC	148	4,93 (3,23)		
Didier 2011	**Oralair 300 IR**	188	3,84 (3,15)	-0,14 (-0,34; 0,06)	
	PLC	205	4,31 (3,44)		
Cox 2012	**Oralair 300 IR**	208	3,21 (4,54)	-0,21 (-0,40;-0,02)	
	PLC	228	4,16 (4,51)		
Purethal vs PLC					
Brewczynski 1999	**Purethal**	10	59,5 (32,4)	-0,98 (-1,97;0,02)	-0,98 (-1,97;0,02)
	PLC	8	122,4 (85,13)		
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO					
ORALAIR vs Purethal: DerSimonian and Laird random effect model SMD = 0,69 (95% CI: -0,32; 1,70), p=0,182					

*wyniki testu na heterogeniczność: Test Q Cochrana = 5,55, (df = 2) P = 0,136

Przeprowadzona analiza porównawcza wskazuje na brak jest znamiennych statystycznie różnic pomiędzy Oralair a produktem leczniczym Purethal w zakresie nasilenia objawów obserwowanych podczas trwania sezonu pylenia traw. Standaryzowana różnica średnich wynosi SMD = 0,69 (95% CI: -0,32; 1,70). Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności wyników podczas agregacji ilościowej danych na etapie porównania bezpośredniego dla Oralair vs PLC.

5.3.2. Zużycie leków stosowanych doraźnie (MS)

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

Tabela 20. Zużycie leków (MS) Oralair vs Purethal – *Wahn 2009*, *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012* vs *Brewczynski 1999*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	SMD (95% CI)	Wynik metaanalizy SMD (95% CI)
ORALAIR vs PLC					
Wahn 2009	**Oralair 300 IR**	131	0,60 (0,611)	-0,30 (-0,54; -0,06)	-0,26 (-,037; -0,16)* P <0,001
	PLC	135	0,79 (0,647)		
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	136	0,28 (0,39)	-0,34 (-0,57;-0,10)	
	PLC	148	0,43 (0,49)		
Didier 2011	**Oralair 300 IR**	188	0,49 (0,69)	-0,22 (-0,42; -0,02)	
	PLC	205	0,63 (0,57)		
Cox 2012	**Oralair 300 IR**	208	0,11 (0,39)	-0,23 (-0,42;-0,04)	
	PLC	228	0,20 (0,39)		
Purethal vs PLC					
Brewczynski 1999	**Purethal**	10	17,2 (10,4)	-0,76 (-1,73; 0,22)	-0,76 (-1,73; 0,22)
	PLC	8	36,8 (35,46)		
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO					
ORALAIR vs Purethal: DerSimonian and Laird random effect model SMD = 0,49 (95% CI: -0,48; 1,47), p=0,323					

*wyniki testu na heterogeniczność: Test Q Cochrana = 0,75 (df = 2) P = 0,861

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami tj. Oralair a podskórną immunoterapią alergenową w postaci produktu Purethal, w zakresie zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie. Standaryzowana różnica średnich wynosi SMD = 0,49 (95% CI: -0,48; 1,47). Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności wyników podczas agregacji ilościowej danych na etapie porównania bezpośredniego Oralair vs PLC.

5.3.3. Zgony

W badaniu *Cox 2012* (dla Oralair) oraz *Brewczynski 1999* (dla Purethal) zaraportowano brak zgonów w obu grupach. W próbach klinicznych *Wahn 2009, Didier 2007* i *Didier 2011* (dla Oralair) nie podano informacji o zgonach.

Tabela 21. Zgony – Oralair vs PLC *(Cox 2012)* oraz Purethal vs PLC (*Brewczynski 1999*) – I rok

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wartość p
Cox 2012	**Oralair 300 IR**	233	0	-	-
	PLC	240	0		
Brewczynski 1999	**Purethal**	10	0	-	-
	PLC	10	0		

Brak jest zatem różnic pomiędzy Oralair a komparatorem w postaci produktu leczniczego Purethal w zakresie rozpatrywanego punktu końcowego w postaci zgonów.

5.3.4. Przerwanie leczenia ogółem

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

Tabela 22. Przerwanie leczenia ogółem Oralair vs Purethal – *Wahn 2009, Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012* vs *Brewczynski 1999*

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)
ORALAIR vs PLC					
Wahn 2009	**Oralair 300 IR**	139	8 (5,8)	2,06 (0,61; 7,01)	1,73 (1,18;2,54)* p=0,005
	PLC	139	4 (2,9)		
Didier 2007	**Oralair 300 IR**	155	22 (14,2)	2,42 (1,10; 5,29)	
	PLC	156	10 (6,4)		
Didier 2011	**Oralair 300 IR**	207	18 (8,70)	1,30 (0,64; 2,64)	
	PLC	219	15 (6,85)		
Cox 2012	**Oralair 300 IR**	233	26 (11,16)	1,65 (0,87; 3,12)	
	PLC	240	17 (7,08)		
Purethal vs PLC					
Brewczynski 1999	**Purethal**	10	1 (10)	1,00 (0,05; 18,58)	1,00 (0,05; 18,58)
	PLC	10	1 (10)		
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO					
ORALAIR vs Purethal: Fixed model pooled effect OR = 1,73 (95% CI: 0,09;33,00), p=0,715					

* wyniki testu na heterogeniczność: Test Q Cochrana = 1,43, (df =2) P =0,698

Przeprowadzona analiza porównawcza wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania przerwania leczenia ogółem pomiędzy porównywanymi grupami. Iloraz szans wynosi 1,73 (95% CI: 0,09;33,00). Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności wyników podczas agregacji ilościowej danych na etapie porównania bezpośredniego Oralair vs PLC.

6. Analiza efektywności (utrzymania efektu leczenia) po zakończeniu terapii Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw

6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano dwie pełnotekstowe publikacje prezentujące wyniki skuteczności leczenia produktem Oralair w rok po zakończeniu immunoterapii – *Didier 2013* oraz dwa lata po zakończeniu terapii – *Didier 2015*. Oba badania stanowią przedłużenie *badania VO53* (*Didier 2011*), i obejmują dodatkowe sezony pylenia (czwarty i piąty z kolei sezon pylenia) po zakończeniu trzyletniej terapii z użyciem Oralair.

Biorąc pod uwagę kryteria włączenia, wyniki zaprezentowano tylko dla wnioskowanej dawki terapeutycznej 300 IR, przy rozpoczęciu leczenia 4 miesiące przed sezonem pylenia, zgodnie z ChPL (w publikacjach do *badania VO53* opisano również ramię obejmujące pacjentów rozpoczynających terapię 2 miesiące przed sezonem pylenia).

Populacja FAS dla czwartego roku (pierwszego sezonu pylenia po zakończeniu terapii Oralair) stanowiła łącznie 301 pacjentów – 143 w grupie Oralair 300 IR (4M) i 155 w grupie PLC. Populacja FAS dla piątego roku obejmowała 260 pacjentów – 127 z grupy Oralair 300 IR i 133 z grupy PLC.

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dla ramion Oralair 300 IR (4M) oraz placebo dla czwartego i piątego roku badania *V053*, tj. dla pierwszego i drugiego roku po zakończeniu trzyletniego leczenia Oralair.

Charakterystyka badania *VO53* opisana została w rozdziale 4.

6.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania VO53 zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań włączonych do analizy.

Charakterystykę wyjściową pacjentów w 4. roku (*Didier 2013*) i w 5. Roku (*Didier 2015*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Charakterystyka wyjściowa pacjentów, I. oraz II. sezon pylenia po zakończeniu terapii Oralair – *Didier 2013, Didier 2015*

Badanie	*Didier 2013*		*Didier 2015*	
Cechy populacji/parametr	**Oralair 300 IR**	**PLC**	**Oralair 300 IR**	**PLC**
Liczebność, N	143	155	127	133
Wiek, średnia w latach (SD)	30,7 (8,38)	30,0 (8,60)	30,5 (8,5)	30,1 (8,7)
Wiek, zakres	18-49	18-49	18-49	18-49
Płeć żeńska, n (%)	51 (35,7)	61 (39,4)	46 (36,2)	54 (40,6)
Średnia wartość BMI (SD), kg/m²	24,19 (3,637)	24,04 (4,217)	N = 127 24,2 (3,7)	N = 132 23,9 (4,3)
BMI, zakres, kg/m²	17,2-35,1	15,6-42,4	17,2-35,1	15,6-42,4

Chorzy z astmą, n (%)	18 (12,6)	21 (13,5)	16 (12,6)	19 (14,3)
Chorzy z alergią monowalentną, n (%)	59 (41,3)	62 (40,0)	53 (41,7)	53 (39,8)
Chorzy z alergią poliwalentną, n (%)	84 (57,7)	93 (60,0)	74 (58,3)	80 (60,2)
Średnia RRTSS (SD)	14,2 (1,73)	14,1 (1,78)	N = 127 14,2 (1,7)	N = 133 14,0 (1,7)
Min-max RRTSS	12-18	12-18	12-18	12-18
Średni czas trwania ANNiS, lata (SD)	13,26 (9,181)	12,69 (9,107)	13,0 (9,2)	12,5 (9,0)
Min-max czas trwania ANNiS, lata	1,5-42,1	1,6-44,0	1,5-42,1	1,6-44

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *VO53* (*Didier 2011*, *Didier 2013*, *Didier 2015*) zostały precyzyjnie określone. Przed każdym kolejnym rokiem dokonywano ponownej oceny pacjentów pod kątem spełniania kryteriów włączenia oraz w celu potwierdzenia ich woli kontynuowania uczestnictwa w badaniu.

Autorzy obu publikacji podali, iż w roku czwartym i piątym roku, grupy pacjentów z obu ramion były dobrze zbalansowane, posiadały porównywalną charakterystykę wyjściową.

Średni wiek pacjentów w czwartym roku trwania próby klinicznej *VO53* wynosił 30,7 lat w grupie Oralair 300 IR i 30,0 w grupie PLC. W piątym roku średni wiek pacjentów w grupie Oralair 300 IR (4M) wynosił 30,5 lat, a w grupie PLC 30,1 lat. Odsetek pacjentów z astmą wynosił odpowiednio: w czwartym roku 12,6% w ramieniu Oralair 300 IR i 13,5% w grupie PLC, a w piątym roku 12,6% w ramieniu Oralair 300 IR i 14,35% w grupie PLC. Średnia punktów w skali RTSS zarówno w czwartym jak i piątym roku, w obu grupach wynosiła ≥14,0, co odzwierciedlało umiarkowany do ciężkiego stopień nasilenia ANNiS. Średni czas trwania ANNiS w czwartym roku wynosił 13,3 lat w grupie Oralair 300 IR i 12,7 lat w grupie PLC, a w piątym roku w grupie Oralair 300 IR 13,0 lat i 12,5 w grupie PLC. Większość pacjentów w obu grupach, zarówno w czwartym jak i piątym roku miało alergię poliwalentną (ponad 70% pacjentów w każdej z grup).

6.3. Skuteczność po zakończeniu terapii Oralair

W ramach oceny skuteczności po zakończeniu terapii Oralair oceniano następujące punkty końcowe:

- średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS – IV rok, DRTSS – V rok),
- średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAdSS – IV rok, DCS – V rok),
- współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS – IV rok, DRMS –V rok),
- jakość życia (IV rok).

Analiza skuteczności dla ocenianych punktów końcowych była przeprowadzona dla populacji FAS. Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w rozdziale Charakterystyka badań włączonych do analizy.

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

W pracach *Didier 2013* i *Didier 2015* oceniano średnią nasilenia objawów w sezonie pylenia mierzoną w skali RTSS (ARTSS) (składowa głównego punktu końcowego AAdSS). W publikacji *Didier 2013* przedstawiono średnią nasilenia objawów dla czwartego sezonu pylenia (średniej sezonowej), rok po zakończeniu trzyletniego leczenia Oralair. W publikacji *Didier 2015* zaprezentowano średnią nasilenia objawów dla piątego sezonu

pylenia, dwa lata po zakończeniu terapii Oralair. W badaniu *Didier 2015* nie raportowano średniej nasilenia objawów dla sezonu pylenia (średniej sezonowej), a jedynie dzienne nasilenie objawów w skali RTSS w sezonie pylenia (daily RTSS), które przedstawiono w postaci średniej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów (średnia dzienna). Autorzy obu publikacji przedstawili wyniki bazując na danych dla populacji FAS.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Średnia nasilenia objawów w IV. i V. sezonie pylenia w skali RTSS, po zakończeniu leczenia Oralair – *Didier 2013, Didier 2015*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica
IV. rok						
Didier 2013	**Oralair 300 IR**	143	3,07** (bd)	-0,82 (-1,55; -0,09)	0,0282	-21,0%
	PLC	155	3,89** (bd)			
V. rok						
Didier 2015	**Oralair 300 IR**	127	1,92± (bd)	-	-	-23,5%
	PLC	133	2,51± (bd)			

*obliczona przez autorów metodą najmniejszych kwadratów
± średnia dzienna – średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów, dzienne nasilenie objawów w skali RTSS w sezonie pylenia (daily RTSS), które przedstawiono w postaci średniej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów

W rok po zakończeniu trzyletniej terapii Oralair różnica średnich nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS wynosiła -0,82 (95% CI: -1,55; 0,09) i była istotna statystycznie na korzyść Oralair 300 IR. Różnica w średniej nasilenia objawów w skali RTSS względem PLC wyniosła 21,0%. W dwa lata po zakończeniu terapii Oralair 300 IR różnica w średniej nasilenia objawów w skali RTSS względem PLC wyniosła 23,5%.

Różnica zarówno w rok jak i dwa lata po zakończeniu trwania terapii Oralair 300 IR jest większa od wartości rekomendowanej przez WAO, która za minimalnie klinicznie istotną różnicę uznaje 20% poprawę względem PLC. Oznacza to, że uzyskany w czasie trzech lat leczenia Oralair efekt zdrowotny utrzymuje się nadal na wysokim, rekomendowanym poziomie pomimo braku kontynuacji leczenia odczulającego.

6.3.2. Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS)

Autorzy pracy *Didier 2013* przedstawili wyniki dla roku po zakończeniu trzyletniej terapii Oralair dla współczynnika RMS – średniego zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie, ważonego rodzajem leku. W publikacji *Didier 2015* zaprezentowano wyniki dla średniego dziennego RMS (ang. *daily RMS*) w sezonie pylenia. Średnia ta również odzwierciedla średnie dzienne zużycie leków ważone rodzajem leku, różni się jedynie sposobem obliczenia. Zaprezentowane w poszczególnych publikacjach średnie są porównywalne, ponieważ korzystają z tej samej skali (0-3 pkt zależnie od leku) i podobnej reguły punktacji dla poszczególnych rodzajów leków objawowych stosowanych doraźnie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie – *Didier 2013, Didier 2015*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica
IV. rok						

Didier 2013	**Oralair 300 IR**	143	0,36 (bd)	-0,12*	<0,05#	-24,6%
	PLC	155	0,48 (bd)			
V. rok						
Didier 2015	**Oralair 300 IR**	127	0,23 (0,055)**	-	<0,05	-33,8%
	PLC	133	0,34 (0,056)**			

*obliczono na podstawie dostępnych danych
#brak konkretnej wartości w publikacji *Didier 2013*, jedynie informacja o istotności statystycznej wyniku
**wartości SE odczytano z wykresu i przeliczono na SD

W rok po zakończeniu trzyletniej terapii Oralair, średnia zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie była istotnie statystycznie niższa w grupie Oralair 300 IR. Spadek zużycia leków objawowych względem PLC wynosi 24,6% w pierwszym roku po zakończeniu terapii i 33,8% w drugim roku po zakończeniu terapii.

6.3.3. Średnia nasilenia objawów i zużycia leków (CS)

W publikacji *Didier 2015* zaraportowano średnią nasilenia objawów i zużycia leków CS, jako średnią obliczoną metodą najmniejszych kwadratów z dziennych wartości nasilenia objawów i zużycia leków DCS (ang. *daily combined score*) – przedstawiono dane dla pierwszego i drugiego roku po zakończeniu trzyletniej terapii Oralair 300 IR. Zaprezentowano również ACS, czyli średnie nasilenie objawów i zużycia leków w sezonie pylenia (średniej sezonowej) dla drugiego roku po zaprzestaniu terapii Oralair 300 IR. Oba punkty końcowe mają charakter średnich, różnią się jednak sposobem obliczenia.

Zgodnie z opisem punktów końcowych, średnia nasilenia objawów i zużycia leków CS stanowi punkt złożony łączący ocenę nasilenia objawów ze zużyciem leków objawowych stosowanych doraźnie. CS zdefiniowano według następującego wzoru: CS = (RTSS/6 + RMS)/2.

Tabela 26. Średnia nasilenia objawów i zużycia leków DCS – *Didier 2013, Didier 2015*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica
IV. rok						
Didier 2013	**Oralair 300 IR**	143	0,38 (0,047)	-0,13 (-0,23; -0,03)	0,0103	-31,1%
	PLC	155	0,51 (0,039)			
V. rok						
Didier 2015	**Oralair 300 IR**	127	0,27 (0,047)**	-0,11 (-0,21; 0,00)	0,0478	-28,1%
	PLC	133	0,38 (0,047)**			

*obliczono na podstawie dostępnych danych
**wartości SE odczytano z wykresu i przeliczono na SD

Tabela 27. Średnia nasilenia objawów i zużycia leków ACS – *Didier 2015*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica
V. rok						
Didier 2015	**Oralair 300 IR**	127	-	-0,11 (-0,21; 0,00)	0,0473	-20,7%

	PLC	133	-			

W badaniu *Didier 2015* średnia nasilenia objawów i zużycia leków CS była znamiennie statystycznie niższa w grupie Oralair 300 IR zarówno w czwartym jaki i piątym roku badania. Stosowanie Oralair 300 IR prowadziło do zmniejszenia nasilenia objawów i zużycia leków o ok. 30% względem PLC w średniej DCS.

6.3.4. Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAdSS)

W pracy *Didier 2013* zaraportowano średnią nasilenia objawów skorygowaną zużyciem leków (AAdSS), czyli średnią wartości dziennych RTSS adiustowanych zużyciem leków objawowych w danym dniu. AAdSS to średnia (niebrakujących) dziennych AdSSs w sezonie pylenia. Wyniki AAdSS otrzymane w czwartym roku próby klinicznej *V053* (*Didier 2013*), rok po zakończeniu leczenia Oralair przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAdSS), IV. rok – *Didier 2013*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica
IV. rok						
Didier 2013	**Oralair 300 IR**	143	-	-1,14 (-2,03; -0,26)	0,0114	-22,9%
	PLC	155	-			

W czwartym roku średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków była istotnie statystycznie niższa w grupie pacjentów leczonych Oralair 300 IR. Obniżenie średniej nasilenia objawów mierzonych w skali RTSS skorygowanej zużyciem leków względem PLC w grupie stosującej Oralair 300 IR wynosi: 22,9%.

6.3.5. Jakość życia

W *badaniu V053* jakość życia była oceniona przy użyciu kwestionariusza specyficznego dla choroby – RQLQ (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*). W rok po zakończeniu trzyletniej terapii Oralair, pomiar jakości życia następował w trakcie sezonu pylenia oraz pod szczytu sezonu. W obu grupach dopuszczalne było doraźne użycie leków objawowych w przypadku nasilających się, uciążliwych objawów.

Szczegółowe dane i wyniki dotyczące średniej jakości życia w sezonie pylenia i jakość życia w szczycie sezonu w roku po zakończeniu terapii Oralair 300 IR przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 29. Średnia jakość życia wyrażona średnią liczbą punktów w RQLQ w całym sezonie pylenia – *Didier 2013*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica
IV. rok						
Didier 2013	**Oralair 300 IR**	143	3,07** (bd)	-0,82 (-1,55; -0,09)	0,0282	-21,0%
	PLC	155	3,89** (bd)			

**obliczona przez autorów metodą najmniejszych kwadratów

Tabela 30. Jakość życia wyrażona średnią liczbą punktów w RQLQ podczas szczytu sezonu – *Didier 2013*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica
IV. rok						

Didier 2013	**Oralair 300 IR**	143	0,95 (0,964)	-0,46 (-0,70; -0,23)	0,0001	-32,8%
	PLC	155	1,41 (1,141)			

W badaniu *Didier 2013*, rok po zakończeniu trzyletniej terapii stwierdzono różnice w średniej liczbie punktów przyznanych w skali RQLQ podczas szczytu sezonu pylenia oraz w trakcie sezonu pylenia na korzyść terapii Oralair 300 IR. Różnice te były znamienne statystycznie. Oznacza to, że korzystny wpływ terapii Oralair 300 IR na jakość życia utrzymał się w roku po zakończeniu trzyletniej terapii. Zaznaczyć należy, że w grupie PLC pacjenci częściej stosowali leczenie objawowe, co może przekładać się na zawyżenie wyniku dla grupy PLC, przy niedoszacowaniu korzyści zdrowotnej w postaci poprawy jakości życia jaką daje Oralair.

6.4. Bezpieczeństwo

W publikacji *Didier 2013* dostępne były dane umożliwiające ocenę następujących punktów końcowych:

- utrata pacjentów ogółem,
- zdarzenia niepożądane po zakończeniu leczenia (PTAEs).

Okres obserwacji obejmował jeden sezon pylenia, po zakończeniu trzyletniej terapii Oralair. Populacja pacjentów w oparciu, o którą dokonano oceny bezpieczeństwa obejmowała 301 chorych, którzy zostali włączeni do okresu obserwacji w rok po zakończeniu terapii oraz byli obecni na pierwszej wizycie w czwartym roku badania.

Populacja, w oparciu której dane dokonano oceny bezpieczeństwa w pracy *Didier 2015* nie została określona, przyjęto iż jest to populacja 134 pacjentów w grupie placebo oraz 128 w grupie Oralair, którzy rozpoczęli V rok obserwacji.

Do czwartego roku badania nie przystąpiło 10 pacjentów, którzy zakończyli leczenie w roku trzecim, w tym 3 z grupy Oralair i 7 z grupy PLC. W grupie Oralair 1 pacjent wycofał zgodę na dalsze uczestnictwo w badaniu, a dwóch zostało wyłączonych z powodu spełnienia kryteriów wykluczenia. W grupie placebo, 5 pacjentów wycofało zgodę na dalsze uczestnictwo w badaniu, 1 nie stosował się do zaleceń protokołu, a 1 pacjent został utracony z innych nieokreślonych powodów.

6.4.1. Utrata pacjentów ogółem

W próbie klinicznej *Didier 2013* autorzy przedstawili dane dotyczące utraty pacjentów z okresu obserwacji w czwartym roku badania. W roku po zakończeniu trzyletniej terapii Oralair, z badania utracono 4 pacjentów – 2 w grupie Oralair i 2 w grupie PLC. W grupie Oralair jeden pacjent wycofał zgodę na uczestnictwo w badaniu, a drugi spełniał kryteria wykluczenia. W grupie placebo dwóch pacjentów wycofało zgodę na dalszy udział w badaniu.

W pracy *Didier 2015* dla V roku obserwacji spośród 128 pacjentów włączonych do V. roku obserwacji w grupie Oralair utracono 2 chorych. Podobnie w grupie 134 chorych włączonych w ramach obserwacji w grupie placebo utracono 2 pacjentów. Wszystkie utraty pacjentów z okresu obserwacji dotyczyły wycofania zgody pacjenta, niestosowania zaleceń protokołu lub innych powodów – żadna utrata nie wiązała się z AEs.

6.4.2. Zdarzenia niepożądane po zakończeniu leczenia (PTAEs)

W publikacjach *Didier 2013* i *Didier 2015* oceniano częstości występowania zdarzeń niepożądanych po zakończeniu leczenia (PTAEs).

W pracy *Didier 2013* w grupie Oralair (4M) i w grupie PLC odnotowano podobną częstość występowania PTAEs – odpowiednio 31,7% i 35,9%. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym było zapalenie nosogardzieli. Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych zaraportowanych w czwartym roku badania (m.in. uszkodzenie więzadła, złamanie kręgu lędźwiowego, przepuklina pachwinowa, mononukleoza zakaźna) nie zostało uznane przez badacza za związane z leczeniem. Odnotowano 3 przypadki zaostrzenia astmy w grupie Oralair 300 IR i 2 w grupie PLC – żadne z nich nie zostało uznane za związane z leczeniem.

Autorzy publikacji *Didier 2015* podali informacje dotyczące bezpieczeństwa opisowo.

Profil bezpieczeństwa w czasie IV i V roku trwania badania (odpowiednio I. oraz II. rok po zakończeniu leczenia) był spójny. Nie zaraportowano przypadków nieprzewidzianych zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano przypadków schorzeń o podłożu autoimmunologicznym, które zostałyby uznane jako związane z leczeniem. W czwartym roku obserwacji u pacjenta poddanego leczeniu Oralair wystąpił zespół alergii jamy ustnej (OAS), która został uznany przez prowadzących badanie za związany z leczeniem.

7. Ocena efektywności praktycznej

Dane dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego reprezentowane są przez szeroki zakres doniesień z rzeczywistej praktyki. Do niniejszego przeglądu dotyczącego efektywności praktycznej kwalifikowano badania (w formie opracowań pełnotekstowych publiakcji) z danymi porównawczymi lub nieporównawczymi, do których włączono >500 pacjentów, z dostępnymi wynikami z zakresu skuteczności i/lub długotrwałego bezpieczeństwa. W wyniku wyszukiwania i selekcji dostępnych badań, w ramach niniejszej analizy uwzględniono **6 badań** oceniających efektywność praktyczną Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub be zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw, w tym: 1) dane porównawcze (Oralair vs non-AIT): *Zielen 2018/Dellivier 2017* [36, 37] oraz 2) dane nieporównawcze: *Antolin-Amerigo 2017* [38], *Klein 2021* [39], *Pfaar 2015* [40], *Shah-Hosseini 2015/Shah-Hosseini 2017* [41, 42], *Eberle 2014* [43].

Analizie poddano główne efekty zdrowotne zaczerpnięte z ww. prób (spełniających kryteria w zakresie populacji, interwencji czy wielkości próby). Uwzględnione dane typu RWD cechują się heterogenicznością w zakresie danych klinicznych i/lub definicji punktów końcowych.

Skuteczność oceniano w badaniach: *Zielen 2018/Dellivier 2017*, *Antolin-Amerigo 2017*, *Klein 2021*, *Pfaar 2015* i *Shah-Hosseini 2015/Shah-Hosseini 2017*, natomiast bezpieczeństwo w próbach: *Antolin-Amerigo 2017*, *Pfaar 2015*, *Shah-Hosseini 2015/Shah-Hosseini 2017* i *Eberle 2014*.

Charakterystykę badań w zakresie metodologii oraz populacji pacjentów analizowanych w poszczególnych badaniach przedstawiono w Załączniku w Rozdziale 14.4. Ocenę wiarygodności zaprezentowanych badań przedstawiono w Załączniku w Rozdziałach 14.6 i 14.6.2.

W badaniu *Zielen 2018/Dellivier 2017* pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana w czasie, ilości recept na leki objawowe AR po zaprzestaniu leczenia, określona w niniejszej analizie jako progresja alergicznego nieżytu nosa po zaprzestaniu leczenia (kontrola ANN). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: postęp astmy (długoterminowa poprawa kontroli astmy w trakcie leczenia i w po zakończeniu leczenia SLIT) oraz ryzyko wystąpienia astmy w trakcie leczenia, obserwacji oraz pełnej analizy (okres leczenia + obserwacji). Postępy AR i astmy analizowano przy użyciu regresji liniowej. Progresję alergicznego nieżytu nosa analizowano tylko w okresie obserwacji, ponieważ struktura procesu selekcji w grupie kontrolnej (przepisywanie INS przez dwa kolejne lata okresu leczenia) zniekształcała tę zmienną w okresie leczenia.

W próbie *Antolin-Amerigo 2017* HRQoL oceniano przy użyciu zwalidowanych narzędzi dostosowanych do wieku. Dorośli pacjenci (≥18 lat) wypełnili hiszpańską wersję *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (RQLQ), składającego się z 28 pozycji podzielonych na 7 domen (ograniczenia aktywności, zaburzenia snu, problemy ogólne, problemy praktyczne, objawy nosowe, objawy oczne i funkcje emocjonalne). Młodzież w wieku 12–17 lat poproszono o wypełnienie hiszpańskiego RQLQ dla młodzieży (AdolRQLQ), składającego się z 25 pozycji podzielonych na 6 domen (ograniczenia aktywności, objawy nosowe, objawy oczne, problemy praktyczne, objawy inne niż katar sienny i funkcje emocjonalne); natomiast pacjenci poniżej 12 roku życia wypełnili pediatryczny RQLQ (PRQLQ), który składa się z 23 pozycji podzielonych na 5 domen (objawy nosowe, objawy oczne, problemy praktyczne, ograniczenie aktywności i inne objawy). We wszystkich trzech kwestionariuszach każda pozycja była punktowana od 0 (całkowity brak upośledzenia) do 6 (poważne upośledzenie). Satysfakcję z leczenia oceniano za pomocą kwestionariusza *Satisfaction Scale for Patients Receiving Allergen Immunotherapy* (ESPIA), składającego się z 16 pozycji specjalnie zaprojektowanych dla pacjentów leczonych AIT. Ogólne zadowolenie w tym zwalidowanym instrumencie jest oceniane w skali od 0 do 100 (100 oznacza najwyższy poziom zadowolenia). Właściwości psychometryczne (niezwalidowane)

pediatrycznej wersji kwestionariusza ESPIA zostały również ocenione w analizie eksploracyjnej. Częstotliwość i nasilenie ARC klasyfikowano jako uporczywe lub okresowe w częstości występowania i jako łagodne lub umiarkowanie ciężkie ARC, zgodnie z kryteriami alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i jego wpływu na astmę (ARIA). Typowe objawy związane z ARC (kichanie, nieżyt nosa, swędzenie nosa, zatkany nos, swędzenie oczu i łzawienie) klasyfikowano jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie, zgodnie z wytycznymi *Center for Drug Evaluation and Research*. Zarówno nasilenie ARC, jak i towarzyszące objawy przed i po tabletce Oralair oceniano retrospektywnie, w oparciu o dane pobrane z dokumentacji klinicznej pacjentów.

W ramach badania *Klein 2021* korzyści z leczenia istotne dla pacjenta oraz potrzeby pacjenta mierzono za pomocą wskaźnika korzyści dla pacjenta z ANN (*Patient Benefit Index*: 2 kwestionariusze → *Patient Needs Questionnaire* (PNQ) i *Patient Benefit Questionnaire* (PBQ)). Z pozycji PNQ i PBQ obliczano ważoną wartość indeksu: najpierw uzyskana korzyść (PBQ) każdej pozycji była mnożona przez jej znaczenie (PNQ) i dzielona przez sumę wszystkich ważnych pozycji; następnie te ilorazy sumowano. Globalny wynik PBI może wynosić od 0 („brak korzyści") do 4 („maksymalna korzyść"), przy czym wynik ≥1 jest uważany za istotną korzyść, W przypadku PBI-AR i PBI-AR-K można odpowiednio obliczać globalny wynik i wyniki podskal.

W badaniu *Pfaar 2015* w ramach skuteczności oceniano nasilenie objawów w sezonie pylenia traw, użycie leków objawowych oraz poziom dobrego samopoczucia (*level of well-being*).

W próbie *Shah-Hosseini 2015/Shah-Hosseini 2017* analizowano następujące punkt końcowe z zakresu oceny skuteczności: średni wynik nieżytu nosa i spojówek (mean rhinoconjunctivitis score; RC score) oraz odsetek pacjentów przyjmujących leki objawowe.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności praktycznej Oralair.

Tabela 31. Ocena skuteczności Oralair – dane RWE

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interw.	N	Średnia (SD)		Współczynnik regresji# (95% CI); wartość p
					baseline	koniec okresu obserw.	
Progresja alergicznego nieżytu nosa po zaprzestaniu leczenia (kontrola ANN)**	*Zielen 2018 /Dellivier 2017*	6 lat	Oralair	1466	1,93 (1,51)	0,19 (0,57)	-0,202 (-0,245, -0,158) -20,02% p < 0,001
			brak AIT	71275	3,65 (2,83)	1,10 (1,82)	
Postęp astmy (długoterminowa poprawa kontroli astmy w trakcie leczenia)&		od daty indeksowej do daty ważności ostatniej recepty	Oralair	304	Redukcja względem baseline: 2,77 (3,40)		-24,6% p=0,013
			brak AIT	14954	bd		
Postęp astmy (długoterminowa poprawa kontroli astmy po zakończeniu leczenia SLIT)&		6 lat	Oralair	304	3,36 (2,58)	1,38 (1,93)	-15,2% p=0,0503
			brak AIT	14954	3,00 (2,30)	1,55 (2,10)	
Punkt końcowy	**Badanie**	**Okres obserw.**	**Interw.**	**N**	**n (%)**	**Współczynnik regresji $ (95% CI); wartość p**	

Ryzyko wystąpienia astmy w trakcie leczenia##	*Zielen 2018 /Dellivier 2017*	od daty indeksowej do daty ważności ostatniej recepty	Oralair	1138	bd	0,685 (0,484, 0,969) -31,5% p = 0,033
			brak AIT	53718	bdb	
Ryzyko wystąpienia astmy po zakończeniu stosowania SLIT (okres obserwacji)##		od końca okresu leczenia do końca badania	Oralair	1138	bd	0,565 (0,319, 1,002) -43,5% p = 0,051
			brak AIT	53718	bd	
Ryzyko wystąpienia astmy po zakończeniu stosowania SLIT (pełna analiza: okres leczenia + okres obserwacji)##		6 lat	Oralair	1138	100 (8,8)	0,676 (0,499, 0,915) -32,4% p = 0,011
			brak AIT	53718	6222 (11,6)	

Punkt końcowy		**Badanie**	**Okres obserw.**	**Interw.**	**N**	**Sezon sprzed SLIT; n (%)**	**Sezon z SLIT; n (%)**
Wskaźnik odpowiedzi - mniej nasilone objawy w obrębie nosa lub bez objawów względem sezonu sprzed SLIT		*Pfaar 2015*	1 rok	Oralair	570	-	484* (84,9)
Wskaźnik odpowiedzi - mniej nasilone objawy w obrębie oczu lub bez objawów względem sezonu sprzed SLIT					566	-	435* (76,8)
Wskaźnik odpowiedzi - mniej nasilone objawy w obrębie oskrzeli lub bez objawów względem sezonu sprzed SLIT					546	-	400* (73,3)
Wskaźnik odpowiedzi - mniej nasilone objawy w obrębie skóry lub bez objawów względem sezonu sprzed SLIT					bd	-	bd (71,8)
Nasilenie objawów w obrębie nosa	**Brak objawów**				570	6 (1,1)	119 (20,9)
	Łagodne					30 (5,3)	300 (52,6)
	Umiarkowane					217 (38,1)	120 (21,1)
	Poważne					317 (55,6)	31 (5,4)
Nasilenie objawów w obrębie oczu	**Brak objawów**				566	69 (12,2)	228 (40,3)
	Łagodne					113 (20,0)	241 (42,6)
	Umiarkowane					214 (37,8)	75 (13,3)

	Poważne					170 (30,0)	22 (3,9)	
Nasilenie objawów w obrębie oskrzeli	**Brak objawów**				546	331 (60,6)	442 (81,0)	
	Łagodne					108 (19,8)	76 (13,9)	
	Umiarkowane					82 (15,0)	24 (4,4)	
	Poważne					25 (4,6)	4 (0,7)	
Punkt końcowy		**Badanie**	**Okres obserw.**	**Interw.**	**N**	**Sprzed SLIT; n (%)**	**W trakcie leczenia SLIT; n (%)**	**Wartość p**
Użycie leków objawowych	**Ogółem**	*Pfaar 2015*	1 rok	Oralair	567	483 (85,2)	306* (54,0)*	bd
		Shah-Hosseini 2015 /Shah-Hosseini 2017	2 lata	Oralair	1482	1242* (83,8)	288*/674 (42,7)	<0,001
	Ogólnoustrojowe leki przeciwhistaminowe	*Antolin-Amerigo 2017*	2 sezony	Oralair	-	99,1%	69,8% (dzieci)	<0,05
						95,4%	65,5% (młodzież)	<0,05
						97,4%	67,8% (dorośli)	<0,05
	Miejscowe leki przeciwhistaminowe					47,4%	13,8% (dzieci)	<0,05
						29,9%	16,1% (młodzież)	<0,05
						21,1%	10,1% (dorośli)	<0,05
	Donosowe kortykosteroidy					64,7%	17,2% (dzieci)	<0,05
						75,9%	17,2% (młodzież)	<0,05
						84,5%	34,3% (dorośli)	<0,05
Punkt końcowy		**Badanie**	**Okres obserw.**	**Interw.**	**N**	**Sezon sprzed SLIT; średnia (SD)**	**Sezon z SLIT; średnia (SD)**	**Średnia poprawa wyniku RC, %-poprawa, wartość p**

Średni wynik nieżytu nosa i spojówek (RC score)		*Shah-Hosseini 2015 /Shah-Hosseini 2017*	2 lata	Oralair	1482	4,06 (1,47) n=1436	1,45 (1,19) n=652	Δ=2,66 (1,68) 65,5% poprawa; p<0,001 n=633
Punkt końcowy		**Badanie**	**Okres obserw.**	**Interw.**	**N**	**%**		
Poziom dobrego samopoczucia podczas leczenia SLIT: wyższy lub znacznie wyższy niż w poprzednim sezonie		*Pfaar 2015*	1 rok	Oralair	808	86,7% wg (pacjentów 87,9% (wg badaczy)		
Chęć kontynuacji leczenia		*Shah-Hosseini 2015 /Shah-Hosseini 2017*	2 lata	Oralair	1482	90,9%		
Potrzeby istotne dla pacjenta – wg PNQ (Patient Needs Questionnaire): najważniejsze cele u dzieci i młodzież	**„czucie się dobrze nawet przy katarze siennym”**	*Klein 2021*	1 sezon	Oralair	-	90,1% (dzieci) 77,6% (młodzież)		
	„brak objawów kataru siennego”				-	89,7% (dzieci) 86,3% (młodzież)		
	„możliwość robienia wszystkiego, co chcesz w wolnym czasie, nawet przy katarze siennym”				-	88,8% (dzieci) 83,8% (młodzież)		
Potrzeby istotne dla pacjenta – wg PNQ: najważniejsze cele u dorosłych	**„brak kataru lub zatkanego nosa”**				417	90,8% (dorośli)		
	„możliwość swobodniejszego oddychania przez nos”				417	89,0% (dorośli)		
	„możliwość przebywania na zewnątrz bez objawów”				417	88,9% (dorośli)		
Korzyści istotne dla pacjenta – wg PBQ: najwyżej ocenione u dzieci, młodzieży i dorosłych	**„potrzebują mniej czasu na leczenie”**				-	79,3% (dzieci) 75,0% (młodzież 58,5% (dorośli)		
	„mieć leczenie łatwe do zastosowania”				-	78,9% (dzieci) 69,5% (młodzież) 71,6% (dorośli)		
	„przyjemne leczenie”				-	74,5% (dzieci)		
	„dobre samopoczucie nawet przy katarze siennym”				-	70,4% (młodzież)		
	„zaufanie do terapii”				-	67,1% (dorośli)		

Osiągnięcie trzech najważniejszych korzyści z leczenia					-	45,8–60,3% (dzieci) 48,4–70,4% (młodzież) 49,5–53,0% (dorośli)
Punkt końcowy		**Badanie**	**Okres obserw.**	**Interwencja**	**N**	**Średnia (SD) [95% CI]**
Globalny wynik PBI (*Patient Benefit Index*)^	**dzieci**	*Klein 2021*	1 sezon	Oralair	147	2,61 (0,99) [2,46; 2,76]
	młodzież				75	2,55 (1,04) [2,33; 2,77]
	dorośli				417	2,43 (1,05) [2,33; 2,53]
Punkt końcowy		**Badanie**	**Okres obserw.**	**Interwencja**	**N**	**n (%)**
Osiągnięcie co najmniej minimalnej istotnej korzyści (≥1,0 wg PBI)	**dzieci**	*Klein 2021*	1 sezon	Oralair	147	140 (94,6)
	młodzież				75	68 (90,7)
	dorośli				417	372 (89,2)
Punkt końcowy		**Badanie**	**Okres obserw.**	**Interwencja**	**N**	**Średnia (SD)**
Jakość życia – ocena wg kwestionariusza PRQLQ^^ u dzieci		*Antolin-Amerigo 2017*	2 sezony	Oralair	116	1,15 (1,1)
Jakość życia – ocena wg kwestionariusza AdolRQLQ^^ u młodzieży					87	1,33 (1,1)
Jakość życia – ocena wg kwestionariusza RQLQ^^ u dorosłych					388	1,40 (1,1)
Satysfakcja z leczenia – ocena wg kwestionariusza ESPIA u dorosłych@					388	69,2 (23,7)
Punkt końcowy		**Badanie**	**Okres obserw.**	**Interwencja**	**N**	**n (%)**	**Wartość p**
Zmiana objawów z trwałych na okresowe		*Antolin-Amerigo 2017*	2 sezony	Oralair	591	60,9%	bd
Zmniejszenie nasilenie ARC z ciężkiego lub umiarkowanego na łagodne					591	49,1%	bd
Zmiany związane z ARC wg kryteriów ARIA -zmniejszenie upośledzenia codziennych czynności życiowych (okres sprzed leczenia → po leczeniu Oralair)					-	84,4% → 26,1% (dzieci) 86,2% → 23,3% (młodzież) 93,5% → 30,1% (dorośli)	<0,05

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; ** średnia liczba recept na leki podawane z powodu ANN w porównaniu z okresem przed datą indeksową (data indeksowa została zdefiniowana jako data wystawienia pierwszej recepty na tabletkę SLIT (dla grupy pacjentów leczonych tabletką SLIT) lub data wystawienia drugiej recepty na kortykosteroidy donosowe (dla grupy pacjentów nieleczonych AIT)); # Analiza regresji liniowej zmiany w stosowaniu leków objawowych AR (lub astmę → stosownie do analizowanego punktu końcowego) od okresu sprzed indeksu po zaprzestaniu leczenia (po dostosowaniu do zmiennych współzależnych); ## odsetek pacjentów, u których początkowo nie występowała astma, a następnie rozwinęła się; $ Analiza regresji logistycznej zmiany od okresu przedindeksowego w

występowaniu astmy w populacji bez astmy, mierzona jako 2 kolejne recepty SABAs lub ICSs, w trakcie leczenia, po zaprzestaniu leczenia w porównaniu z grupą bez AIT; & Kontrola astmy w populacji pacjentów z astmą - mierzona jako liczba recept leków na objawy astmy/rok; ^ Globalny wynik PBI może wynosić od 0 („brak korzyści") do 4 („maksymalna korzyść"), przy czym wynik ≥1 jest uważany za istotną korzyść; ^^0 (całkowity brak upośledzenia) do 6 (poważne upośledzenie); @ oceniane w skali od 0 do 100 (100 oznacza najwyższy poziom zadowolenia)

Zielen 2018/Dellivier 2017

Progresja alergicznego nieżytu nosa po zaprzestaniu leczenia (kontrola ANN)

Po zaprzestaniu leczenia i do 6 lat średnia liczba recept na leki podawane z powodu alergicznego nieżytu nosa była niższa dla wszystkich grup pacjentów w porównaniu z okresem przed indeksem. Względny spadek średniej (±SD) recept na leki ANN na rok był największy w grupie tabletek SLIT z 5 pyłkami i wyniósł z 1,93 ± 1,51 do 0,19 ± 0,57, co odpowiada > 10-krotnemu spadkowi), natomiast w grupie bez AIT wyniósł z 3,65 ± 2,83 do 1,10 ± 1,82, co odpowiada 3-krotnemu spadkowi. Po dostosowaniu do zmiennych współzależnych, analiza regresji liniowej zmiany w receptach na leki AR potwierdziła, że spadek zaobserwowany w okresie obserwacji był istotnie większy w grupie Oralair w porównaniu z grupą bez AIT (współczynnik regresji: -0,202 (95% CI: -0,245, -0,158); p < 0,001). Procentowa redukcja progresji ANN dla porównania Oralair vs PLC wyniosła zatem -20,2%.

Zmniejszone ryzyko wystąpienia astmy

W najdłuższym okresie obserwacji odsetek pacjentów, u których początkowo nie występowała astma, a następnie rozwinęła się, zaobserwowano w grupie tabletek SLIT z 5 pyłkami traw, wyniósł 8,8% (n = 100), natomiast w grupie bez AIT wyniósł 11,6% (n = 6222).

Po dostosowaniu do zmiennych współzależnych, wykazano, iż leczenie Oralair prowadziło do niższego ryzyka wystąpienia astmy we wszystkich okresach analizy, ale osiągnęło ono istotność jedynie w okresie leczenia i najdłuższego follow-up, przy czym względne zmniejszenie ryzyka wyniosło ~30% w obu tych okresach. Współczynniki szans wystąpienia astmy w porównaniu z grupą bez AIT wynosiły 0,685 (95% CI: 0,484, 0,969) (p = 0,033), 0,565 (95% CI: 0,319, 1,002) (p = 0,051) i 0,676 (95% CI: 0,499, 0,915) (p = 0,011) odpowiednio dla okresów leczenia, obserwacji i pełnej analizy. Zatem procentowa redukcja ryzyka występowania astmy w populacji bez wcześniejszej diagnozy astmy (mierzona na podstawie wystawionych recept na SABA lub ICS) wyniosła -31,5% podczas leczenia, -43,5% po zakończeniu terapii SLIT (okres follow-up) oraz -32,4% dla najdłuższego okresu łączącego czas leczenia i okres obserwacji.

Postęp astmy (długoterminowa poprawa kontroli astmy → kontrola astmy w populacji pacjentów z astmą - mierzona jako liczba recept leków na objawy astmy)

Średnia liczba recept na leki na astmę była nieznacznie wyższa, w okresie przedindeksowym, w grupie Oralair niż w grupie bez AIT wśród pacjentów z astmą. We wszystkich okresach analizy, efekt leczenia tabletkami SLIT z 5 pyłkami traw był pozytywny, ale o istotności granicznej. Największe zmniejszenie liczby recept na leki na astmę w przypadku tabletek Oralair wystąpiło w okresie leczenia [średnia (± SD) recept na pacjenta: 2,77 ± 3,40 rocznie, co odpowiada 24,6% spadkowi], a analiza regresji liniowej po dostosowaniu współczynników potwierdziła, że był to jedyny okres, w którym efekt był istotny, w porównaniu z grupą bez AIT (p = 0,013). W okresie pełnej analizy średnia (± SD) liczba recept na leki na astmę na pacjenta w ciągu roku wynosiła 1,38 ± 1,93 (grupa Oralair) i 1,55 ± 2,10 (grupa bez AIT).

Procentowa redukcja progresji astmy wyniosła zatem -24,6% podczas leczenia (istotność statystyczna) oraz -15,2% po zakończeniu terapii SLIT (p=0,0503; brak istotności statystycznej).

Wyniki tej retrospektywnej długoterminowej analizy wykazują korzyści ze stosowania Oralair poprzez wolniejszy postęp alergicznego nieżytu nosa, zmniejszone ryzyko występowania astmy w populacji bez astmy i wolniejszy postęp astmy w populacji astmatycznej w warunkach rzeczywistych.

Antolin-Amerigo 2017

HRQoL

Średnie (SD) wyniki RQLQ, AdolRQLQ i PRQLQ wynosiły odpowiednio 1,40 (1,1) u dorosłych, 1,33 (1,1) u młodzieży i 1,15 (1,1) u dzieci, co wskazuje na niski poziom obniżenia jakości życia. Należy zauważyć, że 26,5% pacjentów wykazywało wyniki od 0 do 0,5 (oznaczające brak objawów). Jeśli chodzi o domeny uwzględnione w kwestionariuszach, różnice w upośledzeniu codziennych czynności pojawiają się w różnym wieku; starsi pacjenci wykazali wyższy poziom upośledzenia i problemów praktycznych ($p<0,005$). Wyższe wyniki w kwestionariuszach HRQoL były związane z następującymi czynnikami: upośledzenie w pracy lub szkole, obecność uciążliwych objawów podczas leczenia, przyjmowanie innych leków przeciwalergicznych, trudności w dotarciu do miejsc, w których występują pyłki traw, oraz zwiększone przyjmowanie leków na alergię od momentu rozpoczęcia przyjmowania Oralair ($p<0,05$). Zgodnie z oczekiwaniami wyniki były odwrotnie proporcjonalne do poziomu zadowolenia pacjentów z tabletek zawierających pyłek pięciu traw ($p<0,0001$).

Zadowolenie z leczenia

Dorośli pacjenci wykazali wysoki poziom zadowolenia po leczeniu tabletką Oralair, co wykazała średnia (SD) punktacja kwestionariusza ESPIA wynosząca 69,2 (23,7). Wysoki poziom zadowolenia odnotowano również w przypadku domen związanych z równowagą kosztów i korzyści oraz ogólnym zadowoleniem z leczenia; średnia (SD) punktacja wyniosła odpowiednio 68,6 (28,4) i 75,4 (25,9). Dane dotyczące pacjentów w wieku młodzieńczym i pediatrycznym (nie przedstawiono szczegółowo w publikacji) oceniono w analizie eksploracyjnej, ponieważ zastosowany kwestionariusz nie został zweryfikowany. Niemniej jednak wyniki wykazały widoczną korelację z wynikami w populacji dorosłych.

Ogólny średni (SD) poziom zadowolenia z leczenia z użyciem Oralair, w skali od 0 (najniższy) do 10 (najwyższy), wyniósł 7,5 (2,4), co wskazuje na wysoki poziom zadowolenia z zasosowanej terapii.

Oszacowania dotyczące przestrzegania zaleceń przez pacjentów były wysokie; obliczono, że 93,3% pacjentów przestrzegało przepisanego schematu leczenia, a 96,8% pacjentów dobrze przestrzegało leczenia.

Częstotliwość i nasilenie ARC

ARC przebiegał korzystniej klinicznie po leczeniu z użyciem Oralair. Objawy zmieniły się z trwałych na okresowe u 60,9% pacjentów; podczas gdy nasilenie ARC zmniejszyło się z ciężkiego lub umiarkowanego do łagodnego u 49,1% pacjentów. Poprawę odnotowano dla wszystkich miar ARIA we wszystkich grupach wiekowych, osiągając istotność statystyczną ($p<0,05$) w zakresie zmniejszenia upośledzenia codziennych czynności życiowych (spadek z 84,4% na 26,1% u dzieci; spadek z 86,2% na 23,3% u młodzieży; spadek z 93,5% na 30,1% u dorosłych). Wyniki te znalazły odzwierciedlenie w statystycznie istotnym ($p<0,05$) zmniejszeniu stosowania leków w celu złagodzenia objawów; w szczególności w przypadku ogólnoustrojowych leków przeciwhistaminowych (spadek z 99,1% na 69,8% u dzieci; spadek z 95,4% na 65,5% u młodzieży; spadek z 97,4% na 67,8% u dorosłych), miejscowych leków przeciwhistaminowych (spadek z 47,4% na 13,8% u dzieci; spadek z 29,9% na 16,1% u młodzieży; spadek z 21,1% na 10,1% u dorosłych) i donosowych kortykosteroidów (spadek z 64,7% na 17,2% u dzieci; spadek z 75,9% na 17,2% u młodzieży; spadek z 84,5% na 34,3% u dorosłych).

Objawy odnotowane w trakcie leczenia były podobne we wszystkich grupach wiekowych, przy czym najczęściej występowało kichanie (71,3%), nieżyt nosa (66,5%) i świąd nosa (64,1%). Ogólnie odnotowano zmniejszenie intensywności objawów po podaniu Oralair. Wyniki te były podobne, niezależnie od statusu uczulenia. Tylko u 15 pacjentów (2,5%) nie zaobserwowano poprawy w zakresie kryteriów ARIA, objawów ARC ani stosowania leków objawowych.

Reasumując, pacjenci z ARC leczeni Oralair wykazali korzystny poziom HRQoL i zadowolenia z leczenia, z jednoczesną poprawą ARC i objawowego stosowania leków, co przełożyło się na wysoki poziom przestrzegania leczenia i pozytywne nastawienie do analizowanej interwencji.

Klein 2021

Potrzeby istotne dla pacjenta

Zarówno u dzieci, jak i u młodzieży trzy najważniejsze cele leczenia to „czucie się dobrze nawet przy katarze siennym" (u 90,1% dzieci i 77,6% młodzieży), „brak objawów kataru siennego" (dzieci: 89,7%; młodzież: 86,3%) i „możliwość robienia wszystkiego, co chcesz w wolnym czasie, nawet przy katarze siennym" (dzieci: 88,8%; młodzież: 83,8%). U dorosłych trzy najważniejsze cele leczenia to „brak kataru lub zatkanego nosa" (90,8%), „możliwość swobodniejszego oddychania przez nos" (89,0%) i „możliwość przebywania na zewnątrz bez objawów" (88,9%). Wszystkie cele były ważne dla co najmniej 30,0% pacjentów.

Korzyści istotne dla pacjenta

W każdej grupie wiekowej elementy określone jako: „potrzebują mniej czasu na leczenie" (dzieci: 79,3%; młodzież: 75,0%; dorośli: 58,5%) i „mieć łatwe do zastosowania leczenie" (dzieci: 78,9%; młodzież: 69,5%; dorośli: 71,6%), znalazły się wśród trzech najwyżej ocenionych korzyści (w odniesieniu do tych pacjentów, do których odnosił się odpowiedni cel). Pozostałą pozycją wśród trzech najwyżej ocenionych korzyści było „przyjemne leczenie" u dzieci (74,5%), „dobre samopoczucie nawet przy katarze siennym" u młodzieży (70,4%) i „zaufanie do terapii" u dorosłych (67,1%). Trzy najważniejsze korzyści leczenia zostały osiągnięte przez 45,8–60,3% dzieci, 48,4–70,4% młodzieży i 49,5–53,0% dorosłych.

PBI globalne i wyniki dla podskal

Średni ważony globalny wynik PBI-AR-K u dzieci wynosił 2,61 (SD: 0,99; 95% CI: 2,46–2,76), przy czym 94,6% pacjentów osiągnęło co najmniej minimalnie istotną korzyść wynoszącą 1,0 i więcej. U nastolatków średni ważony globalny wynik PBI-AR-K wynosił 2,55 (SD: 1,04; 95% CI: 2,33–2,77), przy czym 90,7% z nich osiągnęło co najmniej minimalnie istotną korzyść. Średni ważony wynik globalny PBI-AR u dorosłych wyniósł 2,43 (SD: 1,05; 95% CI: 2,33–2,53), przy czym 89,2% osiągnęło co najmniej minimalnie istotną korzyść.

Średnie ważone wyniki podskal wahały się od 2,08 do 2,82 u dzieci, od 2,30 do 2,68 u nastolatków i od 2,05 do 2,52 u dorosłych, przy czym podskala „obciążenie leczeniem" była podskalą o najwyższym wyniku korzyści dla każdej grupy wiekowej.

Dzieci, młodzież i dorośli leczeni z użyciem produktu Oralair w przypadku AR wywołanego pyłkami traw w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej w okresie obserwacji tego badania zgłaszali znaczne korzyści istotne dla pacjenta, przy czym największe korzyści dotyczyły zmniejszenia obciążenia leczeniem i osiągnięcia lepszych warunków fizycznych i psychospołecznych. Korzyści obserwowano niezależnie od profilu klinicznego pacjentów. Pomyślne osiągnięcie samodzielnie zdefiniowanych celów leczenia jest ważnym czynnikiem, który może korzystnie wpłynąć na przestrzeganie leczenia.

Pfaar 2015

84,9% pacjentów z objawami nosowymi zostało sklasyfikowanych jako reagujący/odpowiadający na leczenie (tj. z mniej nasilonymi objawami lub bez objawów w porównaniu z poprzednim sezonem), a około jedna czwarta z nich nie miała objawów. Nasilenie objawów nosowych pozostało niezmienione u 13,1% pacjentów i pogorszyło się u 2,1%.

W przypadku pacjentów z objawami ocznymi wskaźnik odpowiedzi wyniósł 76,8% (dwie piąte z nich nie miało objawów).

Wskaźniki odpowiedzi na współistniejące objawy oskrzelowe i skórne (odpowiednio 73,3% i 71,8%) były podobne do wskaźników dla objawów nosowych i ocznych.

Zmniejszenie nasilenia objawów nosowych, ocznych i oskrzelowych w pierwszym sezonie podawania Oralair (w porównaniu do poprzedniego sezonu pylenia traw) sugerowało, że leczenie to wiązało się z korzyścią kliniczną. W szczególności bardzo niewielu pacjentów (od 0,7% do 5,4%) doświadczyło poważnych objawów w pierwszym sezonie SLIT.

Natomiast liczba pacjentów zgłaszających brak objawów nosowych wzrosła znacząco z 6 (1,1%) w poprzednim sezonie do 119 (20,9%) w pierwszym sezonie SLIT.

Dane dotyczące stosowania leków objawowych w poprzednim sezonie pylenia i pierwszym sezonie leczenia z użyciem Oralair były dostępne dla łącznie 567 pacjentów. W sezonie pylenia traw poprzedzającym rozpoczęcie SLIT 483 pacjentów (85,2%) stosowało jakiś rodzaj leków objawowych, a 84 pacjentów (14,8%) nie stosowało żadnych. W trakcie trwania SLIT liczba pacjentów niestosujących żadnych takich leków wzrosła do 261 (46,0%). Ogólnie rzecz biorąc, liczba pacjentów potrzebujących przyjmowania leków objawowych zmniejszyła się o 36,6% w trakcie leczenia produktem leczniczym Oralair. Biorąc pod uwagę wszystkie poszczególne klasy leków objawowych, ponad połowa pacjentów nie musiała już przyjmować tych leków w trakcie sezonu SLIT (% pacjentów przerywających leczenie poszczególnymi typami leków → krople do oczu: 71,3%, leki przeciwhistaminowe donosowe: 86,0%, leki przeciwhistaminowe doustne: 57,2%, kortykosteroidy donosowe: 70,4%, kortykosteroidy doustne: 92,9%, kortykosteroidy wziewne: 60,9%, agoniści receptorów beta-2-adrenergicznych wziewne: 53,6%).

Generalnie, leczenie z użyciem Oralair wiązało się z łagodzeniem objawów nosowych, ocznych i oskrzelowych oraz zmniejszonym objawowym stosowaniem leków. Zgłaszana przez pacjentów ulga w objawach sugeruje, że stosowanie SLIT wiązało się z wystąpieniem istotnych korzyści klinicznych.

Shah-Hosseini 2015/Shah-Hosseini 2017

W całej badanej populacji średni wynik RC wynosił 4,06 ± 1,47 w sezonie poprzedzającym leczenie tabletkami Oralair i 1,45 ± 1,19 w drugim sezonie terapii.

Wartość delta, odzwierciedlająca poprawę od sezonu poprzedzającego leczenie Oralair do końca drugiego sezonu, wynosiła Δ = 2,66 ± 1,68. Stanowiło to statystycznie istotną poprawę o 65,5% w trakcie badania ($p<0,001$).

Trwałą skuteczność leczenia w drugim sezonie potwierdził również spadek odsetka pacjentów przyjmujących leki objawowe, z 83,8% w sezonie poprzedzającym SLIT do 42,7% w drugim sezonie podawania Oralair ($p<0,001$).

Zdecydowana większość (96,9%) pacjentów, którzy pozostali w badaniu do końca drugiego sezonu, „zawsze" lub „przeważnie" przyjmowała AIT zgodnie z instrukcją. Pod koniec drugiego roku 90,9% pozostałych pacjentów wyraziło chęć kontynuowania leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki z zakresu bezpieczeństwa Oralair.

Tabela 32. Ocena bezpieczeństwa Oralair – dane RWE

Punkt końcowy		Badanie	Okres obserw.	Interwencja	N	n (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem		*Antolin-Amerigo 2017*	2 sezony	Oralair	591	172* (29,1)
		Pfaar 2015	1 rok		808	297 (36,8)
		Shah-Hosseini 2015/ Shah-Hosseini 2017	2 lata		1482	237 (16,0)
Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub na pewno związane z leczeniem (TRAEs=ADRs) ogółem		*Pfaar 2015*	1 rok	Oralair	808	285 (35,3)
		Shah-Hosseini 2015/Shah-Hosseini 2017	2 lata		1482	229 (15,4)
		Eberle 2014	1 sezon		796	218 (27,4)
Łagodne ADRs		*Eberle 2014*	1 sezon	Oralair	796	94 (11,8)
Umiarkowane ADRs		*Eberle 2014*	1 sezon		796	83 (10,4)
Poważne ADRs		*Eberle 2014*	1 sezon		796	38 (4,8)[&&]
Poważne lub zagrażające życiu (anafilaktyczne) reakcje ogólnoustrojowe		*Pfaar 2015*	1 rok		808	0 (0)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem		*Pfaar 2015*	1 rok		808	5 (0,62)*^
		Shah-Hosseini 2015/Shah-Hosseini 2017	2 lata		1482	10 (0,7)[#]
		Eberle 2014	1 sezon		796	6 (0,75)*[##]
Najczęściej raportowane AEs	**świąd jamy ustnej**	*Antolin-Amerigo 2017*	2 sezony	Oralair	591	32,5% z 172 = 56* (9,48)*
	podrażnienie gardła	*Antolin-Amerigo 2017*	2 sezony		591	18,1% z 172 = 31* (5,25)*
	świąd ucha	*Antolin-Amerigo 2017*	2 sezony		591	12,4% z 172 = 21* (3,55)*
	obrzęk języka	*Antolin-Amerigo 2017*	2 sezony		591	11,2% z 172 = 19* (3,21)*

	obrzęk jamy ustnej		*Antolin-Amerigo 2017*	2 sezony		591	9,2% z 172 = 16* (2,71)*
Najczęściej raportowane ADRs wg MedDRA	**Zaburzenia ucha i błędnika**	**Ogółem**	*Pfaar 2015*	1 rok	Oralair	808	17 (2,1)
			Eberle 2014	1 sezon		796	12* (1,5)*
		Świąd ucha	*Pfaar 2015*	1 rok		808	15 (1,9)
			Eberle 2014	1 sezon		796	11* (1,4)*
	Zaburzenia oczu	**Ogółem**	*Pfaar 2015*	1 rok	Oralair	808	14 (1,7)
			Eberle 2014	1 sezon		796	14* (1,8)*
		Świąd oczu	*Pfaar 2015*	1 rok		808	8 (1,0)
			Eberle 2014	1 sezon		796	9* (1,1)*
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	**Ogółem**	*Pfaar 2015*	1 rok	Oralair	808	222 (27,5)
			Eberle 2014	1 sezon		796	158* (19,8)*
		Parestezje jamy ustnej	*Pfaar 2015*	1 rok	Oralair	808	88 (10,9)
			Shah-Hosseini 2015/Shah-Hosseini 2017	2 lata		1482	25 (1,7)
			Eberle 2014	1 sezon		796	42* (5,3)*
		Świąd jamy ustnej	*Pfaar 2015*	1 rok	Oralair	808	56 (6,9)
			Shah-Hosseini 2015/Shah-Hosseini 2017	2 lata		1482	20 (1,3)
			Eberle 2014	1 sezon		796	34* (4,3)*
		Obrzęk jamy ustnej	*Pfaar 2015*	1 rok	Oralair	808	43 (5,3)
			Shah-Hosseini 2015/Shah-Hosseini 2017	2 lata		1482	33 (2,2)
			Eberle 2014	1 sezon		796	35* (4,4)*
		Dyskomfort w jamie ustnej	*Pfaar 2015*	1 rok	Oralair	808	20 (2,5)
			Eberle 2014	1 sezon		796	19* (2,4)*
		Mdłości	*Pfaar 2015*	1 rok	Oralair	808	16 (2,0)
			Shah-Hosseini 2015/Shah-	2 lata	Oralair	1482	15 (1,0)

			Hosseini 2017				
			Eberle 2014	1 sezon		796	15* (1,9)*
		Ból brzucha	*Eberle 2014*	1 sezon	Oralair	796	12* (1,5)*
		Obrzęk warg	*Pfaar 2015*	1 rok		808	12 (1,5)
			Eberle 2014	1 sezon		796	15* (1,9)*
		Pieczenie języka	*Pfaar 2015*	1 rok		808	11 (1,4)
		Obrzęk języka	*Pfaar 2015*	1 rok	Oralair	808	11 (1,4)
			Shah-Hosseini 2015 /Shah-Hosseini 2017	2 lata		1482	17 (1,1)
			Eberle 2014	1 sezon		796	16* (2,0)*
		Ból podczas przełykania	*Eberle 2014*	1 sezon	Oralair	796	10* (1,3)*
		Niedoczulica jamy ustnej	*Pfaar 2015*	1 rok		808	10 (1,2)
		Dyspepsja	*Pfaar 2015*	1 rok		808	9 (1,1)
		Dysfagia	*Pfaar 2015*	1 rok		808	9 (1,1)
			Eberle 2014	1 sezon		796	8* (1,0)*
		Zapalenie żołądka i jelit	*Eberle 2014*	1 sezon		796	9* (1,1)*
	Zaburzenia układu nerwowego	**Ogółem**	*Pfaar 2015*	1 rok	Oralair	808	26 (3,2)
			Eberle 2014	1 sezon		796	18* (2,3)*
		Parestezje	*Pfaar 2015*	1 rok		808	9 (1,1)
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	**Ogółem**	*Pfaar 2015*	1 rok	Oralair	808	110 (13,6)
			Eberle 2014	1 sezon		796	98* (12,3)*
		Podrażnienie gardła	*Pfaar 2015*	1 rok		808	62 (7,7)
			Shah-Hosseini 2015/Shah-Hosseini 2017	2 lata		1482	44 (3,0)
			Eberle 2014	1 sezon		796	68* (8,5)*
		Obrzęk gardła	*Pfaar 2015*	1 rok		808	14 (1,7)
			Eberle 2014	1 sezon		796	15* (1,9)*
		Duszność	*Pfaar 2015*	1 rok		808	10 (1,2)
			Shah-Hosseini	2 lata		1482	19 (1,3)

			2015 /Shah-Hosseini 2017				
			Eberle 2014	1 sezon		796	11* (1,4)*
		Ucisk w gardle	*Eberle 2014*	1 sezon		796	11* (1,4)*
		Dysfonia	*Eberle 2014*	1 sezon		796	10* (1,3)*
		Kichanie	*Pfaar 2015*	1 rok		808	9 (1,1)
		Kaszel	*Pfaar 2015*	1 rok		808	8 (1,0)
			Eberle 2014	1 sezon		796	11* (1,4)*
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	**Ogółem**	*Pfaar 2015*	1 rok	Oralair	808	25 (3,1)
			Eberle 2014	1 sezon		796	18* (2,3)*
		Świąd	*Pfaar 2015*	1 rok		808	15 (1,9)
	Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	**Ogółem**	*Eberle 2014*	1 sezon	Oralair	796	9* (1,1)*
Przerwanie leczenia z powodu AEs			*Antolin-Amerigo 2017*	2 sezony	Oralair	591	24* (4)**
			Pfaar 2015	1 rok		808	75 (9,8)
			Eberle 2014	1 sezon		829	76 (9,2)&

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; **żaden z przypadków nie był spowodowany poważnym działaniem niepożądanym; ^ciężkie AEs niezwiązane (n = 1), prawdopodobnie związane (n = 2), prawdopodobnie związane (n = 1) i z pewnością związane (n = 1) z podaniem tabletki Oralair; #u 7 pacjentów (0,5%), były prawdopodobnie lub na pewno związane z badanym lekiem, tj. ciężkie działania niepożądane (sADRs). Żadne nie zagrażało życiu ani nie wymagało użycia epinefryny. Większość działań niepożądanych (sADRs) (u 6 pacjentów) zgłoszono w 1 roku badania, pozostałe sADRs wystąpiły w 2 roku badania, wszystkie u tego samego pacjenta (obrzęk gardła, podrażnienie gardła i kichanie); ## obrzęk Qiunck-e oraz swędzenie rąk i uszu (n=1), podrażnienie gardła, duszność oraz uderzenia gorąca (n=1), pogorszenie choroby atopowej skóry, zapalenie spojówek oraz świąd oczu (n=1), pogorszenie choroby atopowej skóry, świąd oraz wysypka oraz (n=1), obrzęk języka, obrzęk gardła duszności (n=1), syndrom Samter`a (n=1). 5 z 6 odnotowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych, uznano za związane z leczeniem, jedynie wystąpienie syndromu Samter`a zostało uznane za niezwiązane z leczeniem. 4 z 6 pacjentów, którzy doświadczyli sAE wycofano z dalszego leczenia; & 53 pacjentów (69,7%) przerwało terapię SLIT z powodu miejscowych AEs [głównie podrażnienie gardła (n = 19), obrzęk ust (n = 15) lub obrzęk języka (n = 10)]. 44 pacjentów (5,5%) przyjmowało leki lub tymczasowo przerwało SLIT z powodu miejscowych AEs [głównie podrażnienie gardła (n = 15) lub obrzęk ust (n = 12)]; && najczęściej raportowanymi poważnymi ADRs były obrzęk śluzówki jamy ustnej (9 zdarzeń), podrażnienie gardła (9 zdarzeń), obrzęk warg (7 zdarzeń) oraz obrzęk języka (7 zdarzeń)

Antolin-Amerigo 2017

29,1% pacjentów doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego podczas podawania Oralair, przy czym najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były świąd jamy ustnej (32,5%), podrażnienie gardła (18,1%), świąd ucha (12,4%), obrzęk języka (11,2%) i obrzęk jamy ustnej (9,2%). Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 4% pacjentów, a żadne z nich nie było spowodowane poważnymi reakcjami niepożądanymi.

Pfaar 2015

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (ADRs) w okresie badania były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (27,5%) i zaburzenia oddechowe (13,6%). Większość miejscowych ADRs to reakcje łagodne do umiarkowanych, takie jak parestezje jamy ustnej, podrażnienie gardła i świąd jamy ustnej.

Leczenie farmakologiczne działań niepożądanych (w sumie u 49 pacjentów (6,1%)) obejmowało głównie leki objawowe (najczęściej leki przeciwhistaminowe). Tolerancję na Oralair oceniono jako dobrą lub bardzo dobrą przez 90,0% badaczy i 86,7% pacjentów.

Shah-Hosseini 2015/Shah-Hosseini 2017

Większość (93,1%) działań niepożądanych wystąpiła w pierwszym roku badania. Większość ADRs (68,4%) miała charakter łagodny do umiarkowanego, podczas gdy 21,2% sklasyfikowano jako poważne. Spośród zgłoszonych ADRs 78,8% ustąpiło już w momencie dokumentowania, 5,9% nadal trwało, a w przypadku 15,3% wynik nie został udokumentowany.

Eberle 2014

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono podrażnienie gardła (19,1% wszystkich zdarzeń wg MedDRA), parestezje w obrębie jamy ustnej (8,2%), świąd ust (6,5%) oraz obrzęk ust (6,2%). Niespełna 80% z wszystkich obserwowanych działań niepożądanych miało charakter łagodny do umiarkowanego. Odnotowano trzy przypadki astmy.

84,7% chorych oceniło bezpieczeństwo stosowania produktu Oralair jako dobre lub bardzo dobre.

Wyniki badania *Eberle 2014* wskazują, iż w rutynowej praktyce klinicznej przedsezonowe i współsezonowe leczenie tabletką podjęzykową Oralair jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez dzieci i młodzież (co potwierdza wyniki uzyskane w ramach badań RCT).

8. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

8.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji, jaką jest podjęzykowa immunoterapia alergenowa Oralair w leczeniu dzieci (od 5 roku życia), młodzieży oraz dorosłych (do 65 roku życia), u których zdiagnozowano alergiczny nieżyt nosa z lub bez zapalenia spojówek, na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i/lub obecności swoistych IgE w surowicy skierowanego przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (*Pooideae*).

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa ma na celu umożliwienie decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania produktu Oralair poprzez identyfikację najczęściej występujących działań niepożądanych, w tym ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*) oraz rzadkich, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki zdrowotnej z perspektywy płatnika.

8.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych [3], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych, pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Oralair oraz z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych:

- *European Medicines Agency* (EMA) [44],
- *Food and Drug Administration* (FDA) [45],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL WM PB) [46],
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* [47], oraz baza VigiAccess [49],
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*, MHRA) [48].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta. Działania niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w danych znajdujących się na stronie FDA, EMA a w szczególności w ChPL produktu leczniczego Oralair.

Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: Medline, Embase oraz Cochrane Library. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono dnia 25.04.2025 roku.

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL

Na podstawie ChPL Oralair [18], w trakcie badań klinicznych z udziałem 1038 osób dorosłych i 154 pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek powiązanej z alergią na pyłki traw, do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, prowadzących do przedwczesnego wycofania z badania, były zdarzenia związane z reakcjami w miejscu podania. Działania te miały przebieg łagodny lub umiarkowany i nie były ciężkie.

Pacjenci podczas leczenia produktem Oralair są narażeni na działanie alergenów, które mogą wywoływać reakcje w miejscu podania i (lub) ogólnoustrojowe objawy alergii. W okresie leczenia mogą występować reakcje w miejscu podania, tj. świąd i podrażnienie gardła. Jeżeli u pacjenta wystąpią reakcje w miejscu podania, można rozważyć wdrożenie leczenia objawowego (np. z użyciem leków przeciwhistaminowych) [18].

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów, zgodnie z ChPL. Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100, <1/10), niezbyt często (≥1/1000, <1/100), rzadko (≥1/10 000, <1/1000). W obrębie każdej grupy częstości działania niepożądane przedstawiono zgodnie z malejącym stopniem ciężkości. Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu opisano w poniższej tabeli z częstością występowania „nieznana".

Tabela 33. Zestawienie zdarzeń niepożądanych produktu leczniczego Oralair na podstawie ChPL

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania zdarzeń	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, nieżyt nosa
	Niezbyt często	Opryszczka jamy ustnej, zapalenie ucha
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Limfadenopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość, zespół alergii jamy ustnej
	Nieznana	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy, zaburzenia smaku, senność
	Rzadko	Niepokój
Zaburzenia oka	Często	Zapalenie spojówek, świąd oka, nadmierne łzawienie
	Niezbyt często	Obrzęk oczu, przekrwienie oka, suchość oczu
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Świąd ucha
	Niezbyt często	Dyskomfort w uchu
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	Nagłe zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Podrażnienie gardła
	Często	Obrzęk gardła, astma, duszność, kaszel, dysfonia, alergiczny nieżyt nosa (przekrwienie błony śluzowej nosa, kichanie, wodnisty wyciek z nosa, dyskomfort w nosie), niedrożność zatok.

	Niezbyt często	Obrzęk krtani, świszczący oddech, uczucie ucisku w gardle, niedoczulica w okolicy gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Świąd w jamie ustnej
	Często	Obrzęk jamy ustnej, obrzęk języka, obrzęk warg, pęcherze jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej, biegunka, wymioty, ból brzucha, niestrawność, zaburzenia połykania, nudności, ból języka, niedoczulica jamy ustnej, parestezje jamy ustnej, ból jamy ustnej i gardła, dolegliwości jamy ustnej i gardła, dyskomfort w jamie ustnej, świąd języka, świąd warg, suchość w ustach, suchość w gardle.
	Niezbyt często	Obrzęk podniebienia, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, owrzodzenie jamy ustnej, ból w przełyku, ból jamy ustnej, zapalenie czerwieni warg, odbijania, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, bolesne połykanie, zaburzenia jamy ustnej, powiększenie gruczołów ślinowych, nadmierne wydzielanie śliny, zaburzenia języka.
	Nieznana	Eozynofilowe zapalenie przełyku
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Pokrzywka, atopowe zapalenie skóry, świąd
	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, trądzik
	Rzadko	Obrzęk twarzy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Dyskomfort w klatce piersiowej
	Niezbyt często	Uczucie guzków w gardle, osłabienie, objawy grypopodobne
Badania diagnostyczne	Rzadko	Zwiększenie liczby eozynofili
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Zadrapanie

W porównaniu do działań niepożądanych zgłaszanych w pierwszym okresie leczenia, podczas drugiego i trzeciego okresu leczenia zgłoszono mniej rodzajów i mniejszą częstość występowania działań niepożądanych u dorosłych, którzy w badaniu klinicznym stosowali Oralair podczas trzech kolejnych sezonów pylenia [18].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Należy dokładnie rozważyć immunoterapię alergenową u pacjentów leczonych inhibitorami monoaminooksydazy (MAOI), trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi lub inhibitorami katecholo-O-metylotransferazy (COMT), ponieważ takie leczenie może nasilać działanie adrenaliny [18].
- W przypadku zabiegu operacyjnego w obrębie jamy ustnej, w tym ekstrakcji zęba, rozpoczęcie leczenia produktem Oralair należy przesunąć, a prowadzone leczenie należy przerwać do czasu całkowitego zagojenia się jamy ustnej [18].
- Zgłaszano występowanie zapalenia przełyku w powiązaniu ze stosowanie produktu Oralair. Jeśli w trakcie leczenia produktem Oralair wystąpią ciężkie lub uporczywe objawy żołądkowo-przełykowe, w tym dysfagia lub ból w klatce piersiowej, leczenie produktem Oralair powinno zostać przerwane,

a stan zdrowia pacjenta powinien zostać oceniony przez lekarza. Leczenie może zostać wznowione tylko na zalecenie lekarza [18].

- Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zespołami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) czy zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu [18].

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w ChPL produktu leczniczego Oralair

Pacjenci podczas leczenia produktem Oralair są narażeni na działanie alergenów, które mogą wywoływać reakcje w miejscu podania i (lub) ogólnoustrojowe objawy alergii.

W okresie leczenia mogą występować reakcje w miejscu podania, tj. świąd i podrażnienie gardła.

Jeżeli u pacjenta wystąpią reakcje w miejscu podania, można rozważyć wdrożenie leczenia objawowego (np. z użyciem leków przeciwhistaminowych).

8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL WM PB, EMA WHO-UMC, MHRA i FDA

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.04.2025 roku, przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: *„Oralair”*, *„Aitgrys”*, *„grass pollen”*, *„5 grass pollen”*, *„5GP”*.

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL WM PB)

Na stronach URPL WM PB [46] nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Oralair w analizowanym wskazaniu terapeutycznym.

Europejska Agencja Leków (EMA)

Na stronie EMA [44] nie odnaleziono żadnych nowych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem Oralair.

Centrum Monitorowania Światowej Organizacji Zdrowia (WHO-UMC) oraz Baza VigiAccess

Ne zidentyfikowano danych o bezpieczeństwie ocenianej interwencji na platformie VigiAccess [49], która zawiera zestawienia działań niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring [47] podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA)

Na stronie brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) [48] nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Oralair w analizowanym wskazaniu terapeutycznym.

Amerykańska Agencja Leków (FDA)

Na stronie FDA odnaleziono informacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem produktu Oralair [50].

System zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS) został przeszukany pod kątem odnalezienia raportów i zgłoszeń o zdarzeniach/działaniach niepożądanych w związku ze stosowanie produktu leczniczego Oralair. W okresie przeprowadzenia przeglądu profilu bezpieczeństwa, od 9 listopada 2018 r. do 31 maja 2023 r., zgłoszono do FEARS 183 raporty, w tym 89 z USA i 94 z zagranicy. Nie zgłoszono żadnych zgonów [51].

W raportach zdarzeń niepożądanych dla Oralair w systemie FAERS w okresie przeglądu bezpieczeństwa najczęstszymi działaniami niepożądanymi u dzieci (<17 r.ż.) były: świąd jamy ustnej (6 raportów), obrzęk ust (4 raporty), kaszel (4 raporty), duszność (4 raporty). Zgłaszano również ból brzucha, rumień, obrzęk twarzy, nadwrażliwość, reakcję anafilaktyczną i mdłości (po 3 raporty dla każdego AE). W przypadku populacji dorosłych (≥18 r.ż.) raporty (5) dotyczyły dyskomfortu w klatce piersiowej, duszności, ezoynofilowego zapalenia przełyku czy świądu. Obrzęk naczynioworuchowy dysfagia, mdłości, obrzęk ust czy pokrzywka zgłaszano w 4 raportach dla każdego AE [51].

W okresie sprawozdawczym odnotowano 87 raportów zdarzeń niepożądanych innych niż poważne, z czego 28 dotyczyło pacjentów pediatrycznych. 10 najczęściej zgłaszanych zdarzeń (ang. *Preferred Term*, PT) to: podrażnienie gardła, świąd jamy ustnej, kaszel, niestrawność, nadwrażliwość, obrzęk ust, eozynofilowe zapalenie przełyku, obrzęk języka, pokrzywka, nieskuteczność leczenia [51].

W FDA przeanalizowano okresowe raporty producenta dotyczące bezpieczeństwa leku Oralair publikowane po wprowadzeniu go do obrotu. Zgłoszone AE były zgodne z tymi zaobserwowanymi w FAERS. Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych danych na temat bezpieczeństwa [51].

Na stronach FDA zidentyfikowano również informację o przeszukaniu bazy PubMed Narodowej Biblioteki Medycznej USA dnia 20 czerwca 2023 r. w celu znalezienia literatury recenzowanej przez ekspertów, przy czym terminy wyszukiwania „Oralair" i „bezpieczeństwo" były ograniczone do gatunku ludzkiego, a daty od momentu 9 listopada 2018 r. do daty wyszukiwania 20 czerwca 2023 r. Nie zidentyfikowano żadnych publikacji dotyczących bezpieczeństwa. Przegląd publikacji związanych z terminami wyszukiwania „leczenie alergicznego nieżytu nosa wywołanego pyłkami" i „bezpieczeństwo", z ograniczonymi na gatunek ludzki, oraz powyższymi datami, przyniósł dwa badania. Oba badania (*Gonzalez-Bravo, L., Curr Drug Safety, Off-label Use of Oral Immunotherapy for Rhinoconjunctivitis and Asthma due to Grass Pollen: A Safe and Effective Alternative in Patients over 65 Years Old: A Series of Case Reports, 2023;18(4):599602.* oraz *Sessions, J, Front Allergy, Pediatric eosinophilic esophagitis outcomes vary with co-morbid eczema and pollen food syndrome,2022 Sept., 981961*.) potwierdzały profil bezpieczeństwa tej klasy produktów (SLIT) [51].

Podsumowując, w raporcie FDA z 2023 roku wskazano, iż zakres i nasilenie zdarzeń niepożądanych były zgodne z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa w badaniach dotyczących Oralair i wymienionych w ChPL. Nie zgłoszono żadnych zgonów w okresie kontroli bezpieczeństwa. Nie zidentyfikowano żadnej nietypowej częstości, skupisk ani innych trendów dotyczących zdarzeń niepożądanych, które mogłyby sugerować nowe obawy dotyczące bezpieczeństwa [51].

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Oralair, aktualne na dzień 07 kwietnia 2025 roku.

9. Ograniczenia

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [1]. Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną produktu leczniczego Oralair względem komparatora Purethal w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw wśród dzieci (w wieku powyżej 5 lat), młodzieży oraz dorosłych do 65 roku życia z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórnego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw. Nie odnaleziono również badań dla tego porównania w szerszej populacji pacjentów oraz badań *head-to-head* niższej wiarygodności. Efektem przeglądu literatury dla komparatora było odnalezienie randomizowanego badania II fazy (*Brewczynski 1999*), w ramach którego bezpośrednio porównano efektywność kliniczną podskórnej terapii alergenowej z użyciem produktu Purethal względem placebo w leczeniu sezonowego alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw. W ww. badaniu dostępne były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego z Oralair przez wspólną grupę referencyjną placebo, metodą Buchera.
- Niższa niż w przypadku badań dla Oralair, jakość badania *Brewczynski 1999*, przedstawiającego efekty kliniczne leczenia Purethal vs PLC w populacji dorosłych, na którą składają się następujące elementy: 1) niewielka liczebność próby; 2) krótszy niż w przypadku Oralair czas trwania badania (dane porównawcze dostępne jedynie dla 1 roku w badaniu *Brewczynski 1999* vs wyniki dla lat 1-3 w próbach oceniających efektywność Oralair); 3) rozbieżności w definicjach i sposobie raportowania uzyskanych efektów (w porównaniu z badaniami dla Oralair); 4) zbyt mało dokładny sposób prezentacji części otrzymanych efektów, utrudniającej agregację danych i ich wykorzystanie w ramach planowanego porównania pośredniego; 5) skąpe dane dotyczące bezpieczeństwa terapii. Istniejące rozbieżności można częściowo tłumaczyć różnicą w czasie przeprowadzenia włączonych prób klinicznych. Badania dla Oralair opublikowane zostały w latach 2007-2015, podczas gdy wyniki badania po stronie komparatora upubliczniono w 1999 roku.
- Ze względu na rozbieżności w definiowaniu punktów końcowych dotyczących skuteczności pomiędzy badaniami włączonymi do przeglądu dla Oralair, a próbą kliniczną przedstawioną w przeglądzie dla produktu Purethal, jako metody w ramach prowadzonego porównania pośredniego do oceny efektów leczenia (zmienne ciągłe) użyto standaryzowanej różnicy średnich.
- W ramach przeglądu zidentyfikowano wiele doniesień na temat efektywności praktycznej Oralair podawanego w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw. Z uwagi na obszerność takich danych na potrzeby niniejszej analizy wybrano badania porównawcze (vs brak AIT) oraz nieporównawcze, o największej liczbie pacjentów, którym podano Oralair, a tym samym najbardziej reprezentatywne w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

- Część danych odczytywano z wykresu (m.in. wartości SE z *Didier 2011* dla punktów końcowych: średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS); zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie - RMS), średnia nasilenia objawów i zużycia leków - CS) co może wiązać się z niepewnością w zakresie precyzji odczytanych wyników.

10. Dyskusja

10.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji, w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne, nie wprowadzono ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Zastosowano natomiast ograniczenia, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania RCT, badania obserwacyjne/RWE itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych, w tym prób randomizowanych oraz doniesień zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, przejrzano również piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. Natomiast celem odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych (*www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu*) oraz kontaktowano się ze Zleceniodawcą.

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono, zatem pod kątem analizowanej populacji docelowej (pacjenci z alergicznym nieżytem nosa) oraz grupy immunoterapii, do której kwalifikuje się interwencja oceniana/komparator (immunoterapia alergenowa). Pozwoliło to na identyfikacje wszystkich badań, zarówno dla produktu leczniczego Oralair, jak również wybranego w drodze analizy problemu decyzyjnego komparatora. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących efekty kliniczne Oralair vs Purethal zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną, tj. placebo.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim lub polskim, a w uzasadnionych przypadkach (tj. w przypadku braku stosowanych badań, także w innych, np. niemiecki. Wykluczanie badań ze względu na nieadekwatny język publikacji może obniżać wartość analizy.

W toku wyszukiwania publikacji wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego określonego kryteriami PICO, odnaleziono dwa przeglądy systematyczne spełniające predefiniowane kryteria PICO: *Dranitsaris 2014* oraz *Di Bona 2024*.

Jak wspomniano powyżej, w procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencją (Oralair) z wybranym komparatorem (Purethal).

Zidentyfikowano natomiast 4 badania randomizowane typu *double-blind* bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną Oralair względem placebo trzy z nich oceniały efektywność kliniczną Oralair z placebo w populacji dorosłych: *Didier* 2007 (wraz publikacjami: *Horak 2009*, *Didier 2009*, *Mailing 2010*), *Didier 2011* (wraz z publikacjami: *Didier 2013*, *Didier 2015*) i *Cox 2012*; podczas gdy jedno badanie oceniało efektywność kliniczną Oralair z placebo w populacji dzieci: *Wahn 2009* (wraz z publikacją *Halken 2010*).

Po stronie badań dla komparatora zidentyfikowano 1 badanie typu randomizowane z podwójnym zaślepieniem bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną Purethal względem placebo: *Brewczynski 1999*.

W ramach niniejszego przeglądu zidentyfikowano wiele doniesień typu *real-life*. Finalnie kwalifikowano badania z danymi porównawczymi lub nieporównawczymi, do których włączono >500 pacjentów, z dostępnymi wynikami z zakresu skuteczności i/lub długotrwałego bezpieczeństwa, w tym: 1) dane porównawcze (Oralair vs non-AIT): *Zielen 2018/Dellivier 2017* oraz 2) dane nieporównawcze: *Antolin-Amerigo 2017*, *Klein 2021*, *Pfaar 2015*, *Shah-Hosseini 2015/Shah-Hosseini 2017*, *Eberle 2014*.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa oparto o identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego Oralair, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

10.2. Wybór komparatorów

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji – Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2, 3].

Mając na uwadze populację wnioskowaną, wytyczne kliniczne, jak również opcje terapeutyczne refundowane obecnie w Polsce adekwatnym komparatorem dla Oralair jest produkt leczniczy Purethal.

10.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Oralair jest wskazany w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) zdiagnozowanych na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i (lub) obecności swoistych IgE w surowicy przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (*Pooideae*).

Zgodnie z rozważaną w ramach niniejszej analizy populacją docelową, w opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które dotyczyły leczenia alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw.

Wybór populacji docelowej jest odpowiedzią na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*) wśród wnioskowanej populacji chorych.

Populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych (badania RCT) jest zbieżna z populacją docelową. Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do badań RCT były jasno sprecyzowane.

W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych randomizowanych badaniach klinicznych (*Wahn 2009, Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012*) można wnioskować, iż populacje wyjściowe w nich analizowane są zbliżone pod względem większości cech demograficznych (z wyjątkiem wieku: do badania *Wahn 2009* kwalifikowano dzieci i młodzież, natomiast do pozostałych prób pacjentów dorosłych) i klinicznych.

We wszystkich badaniach DBRCT uwzględniono pacjentów z objawowym alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw potwierdzonym wynikami testów skórnych w kierunku alergenów pyłków traw. W części badań dodatkowym kryterium potwierdzającym chorobę były pozytywne wyniki testów na obecność charakterystycznych przeciwciał. Warto również zwrócić uwagę, na fakt, że w badaniach RCT nie wykluczono pacjentów z innymi chorobami o podłożu alergicznym (astma, etc.)

Zatem można przyjąć, że populacja oceniana w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania Oralair w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

W analizowanych pierwotnych badaniach klinicznych Oralair podawano w dawce zgodnej z zarejestrowaną (w przypadkach, w których oprócz dawki zgodnej z ChPL stosowano również inne dawki, do dalszych rozważań uwzględniano dawkę i czas rozpoczęcia leczenia zgodne z ChPL). Czas trwania leczenia pokrywał się z zaleceniami wskazanymi przez WAO dla immunoterapii alergenowej. Compliance w badaniach dla Oralair był wysoki sięgał 80% (a części badań RWE nawet ponad 90%), co wynika z łatwości w stosowaniu produktu leczniczego. Zatem, reprezentatywność interwencji można uznać za wysoką.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne i rekomendacje oraz dostępne próby kliniczne. W niniejszej analizie oceniano, zatem następujące grupy punktów końcowych: 1) Skuteczność kliniczna: ocena nasilenia objawów w sezonie pylenia, zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie, nasilenie objawów i zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie, odsetek dni wolnych od objawów, odsetek dni z użyciem leku objawowego, jakość życia; 2) Bezpieczeństwo: zgony, przerwanie leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE), zdarzenia niepożądane, poszczególne/pozostałe zdarzenia niepożądane.

Wyżej wymienione i analizowane w ramach niniejszego opracowania punkty końcowe są klinicznie istotnymi parametrami służącymi do oceny efektu stosowania SLIT oraz charakteryzującymi profil bezpieczeństwa takiej terapii. W omawianych próbach klinicznych podano ich szczegółowe definicje. Zatem, ich reprezentatywność w odniesieniu do warunków rzeczywistych można uznać za wysoką.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji należy uznać, iż uzyskane wyniki mają wysokie odniesienie do populacji docelowej.

Podsumowując, populacja włączona do ww. eksperymentów zawiera populację wnioskowaną, a kryteria kwalifikacji, jak i wykluczenia chorych z omawianych badań były przedstawione szczegółowo. Zatem należy przyjąć, że populacja oceniana w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu Oralair w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

10.4. Wiarygodność wewnętrzna

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head-to-head* porównujących ocenianą interwencję z wybranym w drodze analizy problemu decyzyjnego komparatorem. Zdecydowano, zatem o próbie porównania pośredniego przez wspólną referencję, tj. placebo. Należy podkreślić, iż porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Zatem, wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wszystkie włączone do analizy głównej badania kliniczne po stronie Oralair to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wieloośrodkowe prospektywne próby kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie podwójnie ślepej próby (II A). W każdym z badań zastosowana w celu losowego przydziału pacjentów do grup randomizacja została przeprowadzona prawidłowo, podobnie jak prawidłowy był sposób wybrany w celu zaślepienia pacjentów przynależnych do poszczególnych grup. Wszystkie uwzględnione eksperymenty oceniające efektywność stosowania Oralair były dużymi wieloośrodkowymi próbami co podnosi wiarygodność wyników w nich przedstawionych.

Jakość badań klinicznych z randomizacją zakwalifikowanych do przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez *Cochrane Collaboration* (Rob2). Przeprowadzona ocena wykazała, iż próby kliniczne *Wahn 2009, Didier 2007, Didier 2011* oraz *Cox 2012* charakteryzują się niskim ryzykiem błędu (badania o wysokiej wiarygodności) z pełnym opisem sposobu zaślepienia i losowej alokacji pacjentów do grup. Zarówno badacze jak i pacjenci (lub rodzice/opiekunowie dzieci) włączeni do badań nie posiadali wiedzy, do którego ramienia terapeutycznego zostali przydzieleni. Natomiast badanie dla produktu Purethal, tj. *Brewczynski 1999,* to próba kliniczna o wysokim ryzyku błędy systematycznego. Nie wskazano w nim opisu techniki randomizacji oraz zaślepienia – brak zatem możliwości weryfikacji, czy były poprawne. Takie braki informacji odnoszące się do kluczowych cech badania (mających wpływ na ocenę ryzyka błędu), niewielka liczebnie próba, a także duży drop-out w opinii oceniających, sprawiają, iż badanie cechuje się niską wiarygodnością.

Analiza heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego wskazuje na istnienie niewielkiej heterogeniczności pomiędzy badaniami dla Oralair, a badaniem dla produktu Purethal. Dopatrzono się przede wszystkim istotnych różnic w zakresie liczebności prób w badaniach włączonych do porównania pośredniego na niekorzyść badania dla reprezentanta SCIT. Istnieją również różnice w definiowaniu oraz sposobie raportowania uzyskanych w badaniach efektach klinicznych, co wpłynęło na końcową ilość danych uwzględnionych w ramach porównania pośredniego.

10.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

W toku wyszukiwania publikacji wtórnych w medycznych bazach danych w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego, odnaleziono dwa przeglądy systematyczne spełniające predefiniowane kryteria PICO: *Dranitsaris 2014* oraz *Di Bona 2024*.

Nadrzędnym celem przeglądu systematycznego *Dranitsaris 2014* było porównanie efektywności klinicznej immunoterapii alergenowej stosowanej podjęzykowo w postaci produktu leczniczego Oralair z innym przedstawicielem SLIT – Grazax oraz z immunoterapią stosowaną podskórnie (SCIT) wśród pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw;

Celem przeglądu *Di Bona 2024* było potwierdzenie skuteczności podjęzykowej tabletki SLIT - Oralair poprzez metaanalizę badań RCT z udziałem pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i spojówek z lub bez łagodnej/przemijającej astmy.

W ramach przeglądu *Dranitsaris 2014,* w oparciu o wyniki porównania pośredniego (z użyciem metody meta-regresji) wskazano, iż leczenie produktem Oralair w dawce 300 IR w porównaniu z SCIT związane jest z mniejszym nasileniem objawów choroby w czasie sezonu pylenia traw (uwzględniono tu kilka badań po stronie SCIT, z preparatami innymi niż Purethal). Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie utraty pacjentów z badania z powodu AEs pomiędzy obiema grupami.

Autorzy niniejszego przeglądu włączyli 3 z 5 badań włączonych przez autorów opisanego przeglądu *Dranitsaris 2014*. Nie włączono badania *Mosges 2007*, ze względu na fakt, iż pacjenci w badaniu w ramach leczenia inicjującego przyjmowali krople Staloral. Leczenie Oralair 300 IR prowadzono dopiero na etapie leczenia podtrzymującego. Nie włączono również próby klinicznej *Horak 2009*, która prowadzona była w „sztucznych warunkach" ekspozycji na alergeny pyłków traw, co nie odzwierciadla naturalnych (zmiennych) warunków obserwowanych w naturze i może przekładać się na uzyskane efekty terapeutyczne.

W przeglądzie *Di Bona 2024*, w oparciu o wyniki 5 badań z randomizacją, wykazano znaczącą redukcję nasilenia objawów (SS) i użycia leków objawowych (MS) w porównaniu z placebo. Stwierdzono statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść placebo, związane z bezpieczeństwem (TEAEs, przerwanie leczenia z powodu AEs). Ograniczeniem przeglądu może być mała liczba badań, w tym jedno z nich przeprowadzone w komorze prowokacyjnej z alergenem. Niewielki stopień heterogeniczności wyników poszczególnych badań, oraz stosunkowo duża zagregowana wielkość próby, wskazują, iż wyniki są wiarygodne i jest mało prawdopodobne, aby zostały istotnie zmienione przez nowe badania.

Wyniki wyszukiwań przeprowadzonych w ramach obu analizowanych przeglądów potwierdziły kompletność wyszukiwania własnego dla produktu leczniczego Oralair – nie odnaleziono innych badań spełniających kryteria włączenia do analizy własnej, które nie zostałyby zidentyfikowane w wyszukiwaniu własnym.

Reasumując, wyniki prezentowane w zidentyfikowanych przeglądach są w większości zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie (włączono w znacznej mierze te same badania kliniczne po stronie Oralair, natomiast odmienne po stronie komparatora, który w przeglądzie *Dranitsaris 2014* rozpatrywano jako SCIT ogółem, a nie jak w niniejszej analizie tylko Purethal.

11. Wnioski końcowe

W ramach przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej wykazano, iż **Oralair, stosowany w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw, stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną**.

Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje, że leczenie produktem leczniczym Oralair w porównaniu z placebo związane jest z istotnie niższym nasileniem objawów w czasie sezonu pylenia traw wśród chorych z alergicznym nieżytem nosa z/bez zapalenia spojówek wywołanym przez pyłki traw. Obserwowana względna różnica między grupami wynosi powyżej 20% (w drugim i trzecim roku leczenia >30%), tak więc zgodnie z rekomendacjami WAO jest to różnica istotna klinicznie. Mniejsze nasilenie objawów w grupie immunoterapii alergenowej znajduje również swoje przełożenie w zmniejszeniu całkowitego użycia leków stosowanych doraźnie w łagodzeniu objawów związanych z chorobą. Efekt immunoterapii Oralair utrzymuje się pomimo zakończenia leczenia na co wskazują wyniki w dłuższym okresie obserwacji. Istotne zmniejszenie objawów choroby wpływa korzystnie na jakość życia pacjentów, która jest również istotnie lepsza w grupie Oralair w porównaniu z placebo.

Przeprowadzone **porównanie pośrednie**, którego celem było określenie skuteczności produktu leczniczego **Oralair vs. Purethal** (refundowana w Polsce immunoterapia podawana podskórnie SCIT) **wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic zarówno w skuteczności** (nasilenie objawów, zużycie leków stosowanych doraźnie) **jak również w bezpieczeństwie leczenia** (przerwanie leczenia ogółem, zgony - brak zdarzeń). Jednakże, ze względu na niski stopień zaraportowania danych odnoszących się do bezpieczeństwa w badaniu dla komparatora, przeprowadzenie pełnej oceny porównawczej bezpieczeństwa Oralair vs. Purethal nie jest możliwe.

Warto zaznaczyć, iż dostępne badania DBRCT dla produktu leczniczego Oralair to poprawnie zaprojektowane próby kliniczne, których autorzy dołożyli wszelkich starań, aby spełnić wymogi stawiane przez Światową Agencję ds. Alergii (WAO) dotyczące projektowania badań w celu oceny immunoterapii alergenowej. Odpowiednia wielkość próby pozwalająca na uzyskanie różnic istotnych statystycznie, optymalny czas stosowania immunoterapii alergenowej, który wynosi co najmniej 3 lata to tylko przykłady wymagań stawianych przez WAO dotyczących prawidłowego projektowania badań. Badanie kliniczne dla komparatora cechuje dużo gorsza jakość, jest to praca przeprowadzona na małej próbie pacjentów, opublikowana przed 2000 rokiem, w czasie, kiedy nie było zaleceń dotyczących prowadzenia badań oceniających efekty immunoterapii.

Profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji został gruntownie oceniony. Wyniki analizy danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania Oralair potwierdzają, iż jest on produktem leczniczym charakteryzującym się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa.

Wyniki zaczerpnięte z największych i najbardziej reprezentatywnych **badań z rzeczywistej praktyki, potwierdziły rezultaty osiągane w próbach klinicznych z randomizacją w zakresie kluczowych efektów zdrowotnych oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Oralair**.

Obecnie, w warunkach polskich, ze środków publicznych nie jest finansowany żaden produkt do podawania podjęzykowego w ANN spowodowanym alergią na pyłki traw. Doprowadziło to do ograniczenia możliwości indywidualizacji leczenia. **Istnieje zatem znaczna niezaspokojona potrzeba medyczna** w zakresie dostępności produktów o alternatywnych drogach podania, mając jednocześnie na uwadze fakt, iż alergiczny

nieżyt nosa wywołany przez alergeny pyłków traw to bardzo częsty problem zdrowotny dotyczący zarówno populacji pediatrycznej jak i dorosłych.

Należy podkreślić, że zarówno **alergiczny nieżyt nosa jak i alergiczne zapalenie spojówek niekorzystnie wpływają na jakość życia pacjentów**, zmniejszają wydajność nauki, produktywność w pracy, stanowią czynnik obciążający ekonomicznie.

Jak wskazują rekomendacje kliniczne, głównym celem leczenia ANN jest osiągnięcie tolerancji immunologicznej na alergeny, którą można zdefiniować jako długoterminową tolerancję kliniczną na naturalną ekspozycję, redukcję zapotrzebowania na farmakoterapię i spadek ryzyka wystąpienia najcięższych, zagrażających życiu manifestacji alergii, przy zachowaniu wysokiego poziomu bezpieczeństwa terapii.

AIT, w tym Oralair, może przyczynić się do zapobiegania rozwojowi nowych alergii i zmniejszyć ryzyko rozwoju astmy u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. Wpływ AIT na poprawę jakości życia pacjentów, zmniejszenie ryzyka rozwoju astmy czy redukcję kosztów leczenia – zarówno z perspektywy płatnika, jak i w ujęciu społecznym, jest więc bezsporny.

Mając na uwadze istniejącą niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną w związku z brakiem refundowanej, skutecznej i bezpiecznej immunoterapii alergenowej w postaci SLIT w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek, wywołanego przez alergeny pyłków traw, **refundacja produktu leczniczego Oralair przyczyni się do zwiększenia wachlarza dostępnych preparatów, a tym samym poprawy stanu klinicznego oraz jakości życia pacjentów z ANN**.

12. Piśmiennictwo

12.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia i dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment),* wersja 3.0., AOTMiT, Warszawa 2016, https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf
2. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, (Dz.U. 2023 poz.1938), https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230001938
3. 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), https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych
5. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5: https://training.cochrane.org/handbook/current. Cochrane, 2024.
6. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. https://www.prisma-statement.org/ (data dostępu 08.04.2025).
7. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019 Aug 28;366
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21; 358:j4008.
9. Quality assessment for Case series, Formularz NICE.
10. Revised Cochrane risk-of-bias tool for cluster-randomized trials (RoB 2 CRT). Short version (CRIBSHEET), 18 March 2021. 20210318_RoB_2_cribsheet_cluster_trial .pdf – Dysk Google.
11. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J. Clin. Epidemiol. 1997;50:683-91 .
12. [redacted], Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw. Analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana, Kraków, luty 2025 [praca nieopublikowana].
13. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cadth.ca).
14. EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment: GUIDELINE COMPARATORS& COMPARISONS: Direct And Indirect Comparisons, Nov 2015.

15. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Statist. Med. 17, 873–890.

16. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. Controlled Clinical Trials 1986; 7:177-18.

17. Guyatt G, Murad H, Heels-Ansdell D, Puhan M. Problems with Bayesian random effects in network meta-analysis. In: Filtering the information overload for better decisions. Abstracts of the 23rd Cochrane Colloquium; 2015 3-7 Oct; Vienna, Austria. John Wiley & Sons; 2015.

18. ChPL, Charakterystyka produktu leczniczego Oralair, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Rejestr Produktów Leczniczych, https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public

19. Devillier P, Chassany O, Vicaut E, De BO, Robin B, Dreyfus JF, et al. The minimally important difference in the Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score in grass-pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. Allergy 2014 Dec;69(12):1689-95.

20. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. Allergy 2007;62:317-24.

21. [redacted], Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej, Instytut Arcana, Kraków, 2015.

22. Grouin JM, Vicaut E, Jean-Alphonse S, Demoly P, Wahn U, Didier A, et al. The average Adjusted Symptom Score, a new primary efficacy end-point for specific allergen immunotherapy trials. Clin Exp Allergy 2011;41:1282-8.

12.1. Przeglądy systematyczne

23. Dranitsaris G, Ellis AK. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: an indirect analysis of efficacy, safety and cost. J Eval Clin Pract. 2014 Jun;20(3):225-38.

24. Di Bona D, Paoletti G, Ordak M, Dragonieri S, Cognet-Sice J, Scurati S, Canonica GW. A 300 IR 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablet-specific systematic review and meta-analysis confirms its clinical benefits for patients with allergic rhinoconjunctivitis with or without asthma. World Allergy Organ J. 2024 Oct 24;17(11):100985. doi: 10.1016/j.waojou.2024.100985.

12.2. Analiza główna – badania włączone dla Oralair vs PLC

25. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, Montagut A, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2007 Dec;120(6): 1338-45.

26. Didier A, Melac M, Montagut A, Lheritier-Barrand M, Tabar A, Worm M. Agreement of efficacy assessments for five-grass pollen sublingual tablet immunotherapy. Allergy 2009 Jan;64(1):166-71.

27. Didier A, Worm M, Horak F, Sussman G, Beaumont O, Gall M, et al. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. Journal of allergy and clinical immunology 2011;128:559-66.

28. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Sussman G, Melac M, et al. Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy 2013 May;43(5):568-77.

29. Didier A; Prolonged efficacy of the 300IR-5 grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score, Clinical and Translation Allergy (2015) 5: 12.

30. Cox LS, Casale TB, Nayak AS, Bernstein DI, Creticos PS, Ambroisine L, et al. Clinical efficacy of 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in a US study: the importance of allergen-specific serum IgE. J Allergy Clin Immunol 2012 Dec;130(6):1327-34.

31. Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, Beaumont O, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2009;123:160-6.

32. Halken S, Agertoft L, Seidenberg J, Bauer CP, Payot F, Martin-Muńoz MF, et al. Five-grass pollen 300IR SLIT tablets: efficacy and safety in children and adolescents. Pediatric allergy and immunology 2010;21:970-6.

33. Horak F, Jaeger S, Worm M, Melac M, Didier A. Implementation of pre-seasonal sublingual immunotherapy with a five-grass pollen tablet during optimal dosage assessment. Clin Exp Allergy 2009 Mar;39(3):394-400.

34. Malling HJ, Montagut A, Melac M, Patriarca G, Panzner P, Seberova E, et al. Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with different clinical profiles of allergic rhinoconjunctivitis. Clinical and Experimental Allergy 2009;39:387-93.

12.3. Analiza pośrednia - badania włączone dla Purethal vs PLC

35. Brewczynski P, Kroon A: Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Immuntherapie mit modifizierten Gräserpollenallergenen. Allergologie 1999, 22:411-420.

12.4. Efektywność praktyczna

36. Zielen, S., Devillier, P., Heinrich, J., Richter, H. and Wahn, U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018. 73(1)(165-177.

37. Devillier, P., Wahn, U., Zielen, S. and Heinrich, J. Grass pollen sublingual immunotherapy tablets provide long-term relief of grass pollen-associated allergic rhinitis and reduce the risk of asthma: findings from a retrospective, real-world database subanalysis. Expert Review of Clinical Immunology. 2017. 13(12)(1199-1206.

38. Antolin-Amerigo, D., Tabar, I. A., Del Mar Fernandez-Nieto, M., Callejo-Melgosa, A. M., Munoz-Bellido, F. J., Martinez-Alonso, J. C., Mendez-Alcalde, J. D., Reche, M., Rodriguez-Trabado, A., Rosado-Ingelmo, A., Alonso-Gomez, A., Blanco-Gonzalez, R., Alvarez-Fernandez, J. A., Botella, I., Valls, A., Cimarra, M. and Blanco, C. Satisfaction and quality of life of allergic patients following sublingual five-grass pollen tablet immunotherapy in Spain. Drugs in Context. 2017. 6(no pagination).

39. Klein, T. M., Hadler, M., Augustin, M. and Blome, C. Patient needs and benefits of sublingual immunotherapy for grass pollen-induced allergic rhinitis: An observational study. Immunotherapy. 2021. 13(14)(1193-1204.

40. Pfaar, O., Richter, H. G., Klimek, L., Sieber, J., Hadler, M. and Karagiannis, E. Sublingual immunotherapy with a five-grass pollen tablet in adult patients with allergic rhinitis: An open, prospective, noninterventional, multicenter study. BioMed Research International. 2015. 2015(no pagination).

41. Shah-Hosseini, K., Mioc, K., Hadler, M., Karagiannis, E. and Mosges, R. Optimum treatment strategies for polyallergic patients - Analysis of a large observational trial. Current Medical Research and Opinion. 2015. 31(12)(2249-2259.

42. Shah-Hosseini, K., Krudewig, E. M., Hadler, M., Karagiannis, E. and Mosges, R. Management of Grass Pollen Allergy with 5-Grass Pollen Tablet: Results of a 2-Year Real-Life Study. Advances in Therapy. 2017. 34(6)(1382-1397.

43. Eberle P, Brueck H, Gall R, Hadler M, Sieber J, Karagiannis E. An observational, real-life safety study of a 5-grass pollen sublingual tablet in children and adolescents. Pediatr Allergy Immunol 2014 Dec;25(8):760-6.

12.5. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

44. EMA, European Medicines Agency [https://www.ema.europa.eu/en/homepage].
45. Food and Drug Administration [https://www.fda.gov/]
46. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [https://www.gov.pl/web/urpl]
47. WHO Uppsala Monitoring Centre [https://who-umc.org/]
48. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): [https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency]
49. Baza VigiAccess [https://www.vigiaccess.org/]
50. FDA, Oralair, https://www.fda.gov/search?s=oralair [dostęp 07.04.2025 r.].
51. FDA, Safety and Utilization Review for the Pediatric Advisory Committee, Product: Oralair (Sweet Vernal, Orchard, Perennial Rye, Timothy, and Kentucky Blue Grass Mixed Pollens Allergen Extract), https://www.fda.gov/media/173320/download [dostęp 07.04.2025 r.].

12.6. Publikacje wyłączone z analizy

Przegląd badan RCT oraz SLR

Nieadekwatna populacja/mała liczebność pacjentów w badaniu RWE

1. Bozek, A., Cudak, A. and Canonica, G. W. Long-term efficacy of injected allergen immunotherapy for treatment of grass pollen allergy in elderly patients with allergic rhinitis. Allergy and Asthma Proceedings. 2020. 41(1)(271-277.
2. Bozek, A., Kolodziejczyk, K., Krajewska-Wojtys, A. and Jarzab, J. Pre-seasonal, subcutaneous immunotherapy: A double-blinded, placebo-controlled study in elderly patients with an allergy to grass. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2016. 116(2)(156-161.
3. Ras, L., De Groot, H., Stengs, C. H. M. and Van Weissenbruch, R. Persistence of treatment with 5-grass pollen tablets in patients with allergic rhinitis: A real-life study. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2016. 116(1)(52-58.e2.
4. Yang, J. and Lei, S. Efficacy and safety of sublingual versus subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Immunology. 2023. 14.

Nieadekwatna interwencja/komparator

5. Bozek, A., Foks, A., Trzaska, K. and Canonica, G. W. Long-term effects of allergen sublingual immunotherapy. Postepy Dermatologii i Alergologii. 2020. 37(6)(943-947.
6. Contoli, M., Porsbjerg, C., Buchs, S., Larsen, J. R., Freemantle, N. and Fritzsching, B. Real-world, long-term effectiveness of allergy immunotherapy in allergic rhinitis: Subgroup analyses of the REACT study. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2023. 152(2)(445-452.e4.
7. Jerzynska, J., Stelmach, W., Balcerak, J., Woicka-Kolejwa, K., Rychlik, B., Blauz, A., Wachulec, M., Stelmach, P., Majak, P. and Stelmach, I. Effect of Lactobacillus rhamnosus GG and Vitamin D supplementation on the immunologic effectiveness of grassspecific sublingual immunotherapy in children with allergy. Allergy and Asthma Proceedings. 2016. 37(4)(324-334.
8. Jerzynska, J., Stelmach, W., Majak, P., Stelmach, R., Janas, A. and Stelmach, I. Comparison of the effect of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets and drops in children with rhinoconjunctivitis. Allergy and Asthma Proceedings. 2018. 39(1)(66-73.

9. Jerzynska, J., Stelmach, W., Rychlik, B., Lechanska, J., Podlecka, D. and Stelmach, I. The clinical effect of vitamin D supplementation combined with grass-specific sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis. Allergy and Asthma Proceedings. 2016. 37(2)(105-114.

10. Ji, Z. and Jiang, F. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: A network meta-analysis. Frontiers in Immunology. 2023. 14(no pagination).

11. Kother, J., Mandl, A., Allekotte, S., Astvatsatourov, A., Chwieralski, J., Liedtke, J. P., Pieper-Furst, U., Raskopf, E., Shah-Hosseini, K. and Mosges, R. Early nonreactivity in the conjunctival provocation test predicts beneficial outcome of sublingual immunotherapy. Clinical and translational allergy. 2018. 8(1).

12. Kruse, K., Gerwin, E., Eichel, A., Shah-Hosseini, K. and Mosges, R. Conjunctival Provocation Tests: A Predictive Factor for Patients' Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis Symptoms. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2015. 3(3)(381-386.

13. Ojeda, P., Barjau, M. C., Subiza, J., Moreno, A., Ojeda, I., Solano, E., Alonso, A., Caballero, R., Del Pozo, S., Gomez-Perosanz, M., Sanchez-Trincado, J. L., Benito-Villalvilla, C., Angelina, A., Soria, I., Reche, P. A., Palomares, O., Subiza, J. L. and Casanovas, M. Grass pollen allergoids conjugated with mannan for subcutaneous and sublingual immunotherapy: a dose-finding study. Frontiers in Immunology. 2024. 15(1431351.

14. Stelmach, I. and Jerzynska, J. The clinical and immunological effect of vitamin D supplementation combined with grass-specific slit in children with allergic rhinitis. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018. 73(Supplement 105)(618.

15. Zhang, K., Li, A. R., Miglani, A., Nguyen, S. A. and Schlosser, R. J. Effect of Medical Therapy in Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. American Journal of Rhinology and Allergy. 2022. 36(2)(269-280.

Nieadekwatne typy badań/publikacji (opracowania wtórne/poglądowe/przegląd niesystematyczny/ przeglądy systematyczne Oralair vs placebo sprzed 2022r/ abstrakt konf. dotyczący RWE/ abstrakt konf. bez dodatkowych danych względem opracowanie pełnotekstowego/ przegląd systematyczny dostępny tylko jako abstrakt, etc.)

16. Aasbjerg, K., Dalhoff, K. P. and Backer, V. Adverse Events During Immunotherapy Against Grass Pollen-Induced Allergic Rhinitis - Differences Between Subcutaneous and Sublingual Treatment. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology. 2015. 117(2)(73-84.

17. Blanco, C., Bazire, R., Argiz, L. and Hernandez-Pena, J. Sublingual allergen immunotherapy for respiratory allergy: A systematic review. Drugs in Context. 2018. 7(no pagination).

18. Boldovjakova, D., Cordoni, S., Fraser, C. J., Love, A. B., Patrick, L., Ramsay, G. J., Ferguson, A. S. J., Gomati, A. and Ram, B. Sublingual immunotherapy vs placebo in the management of grass pollen-induced allergic rhinitis in adults: A systematic review and meta-analysis. Clinical Otolaryngology. 2021. 46(1)(52-59.

19. Brehmer, D., Karagiannis, E., Montagut, A. and Abiteboul, K. Efficacy of 300ir 5-grass pollen sublingual tablet: Improvement in subjects with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis based on well days and severe days evaluation. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017. 72(Supplement 103)(277-278.

20. Casale, T. B., Cox, L. S., Wahn, U., Golden, D. B. K., Bons, B. and Didier, A. Safety Review of 5-Grass Pollen Tablet from Pooled Data of Clinical Trials. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2017. 5(6)(1717-1727.e1.

21. Cox, L., Casale, T. B., Nayak, A., Bernstein, D., Creticos, P., Mekhaldi, S., Beaumont, O. D., Melac, M., Montagut, A., Ambroisine, L. and Zeldin, R. K. Efficacy and Safety of 300IR 5-Grass Pollen Sublingual Allergen Immunotherapy Tablets in us Adults With Grass-Pollen Allergic Rhinoconjunctivitis. Breast. 2019. 44(S53-S54.

22. Csonka, P., Hamelmann, E., Turkalj, M., Roberts, G. and Mack, D. P. SQ sublingual immunotherapy tablets for children with allergic rhinitis: A review of phase three trials. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. 2024. 113(6)(1209-1220.

23. Di Bona, D., Plaia, A., Leto Barone, M. S., La Piana, S., Caiaffa, M. F., Macchia, L. and Di Lorenzo, G. Efficacy of grass pollen allergen syblingual immunotherapy tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. A systematic review and meta-analysis. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2016. 71(Supplement 102)(616-617.

24. Didier, A., Bons, B. and Zeldin, R. K. Real life safety experience with 5-grass pollen sublingual tablet for the treatment of grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015. 101)(114.

25. Didier, A., Horak, F., Worm, M., Malling, H. J., Montagut, A., Rodriguez, P., Zeldin, R. K. and Lheritier-Barrand, M. Posttreatment, Long-Term Clinical Efficacy of a 300 IR Sublingual Tablet of 5-Grass Pollen Allergen Extract in Adults With Grass Pollen Induced Allergic Rhinoconjunctivitis. Breast. 2019. 44(2019-12.

26. DuBuske, L. Efficacy and safety of sublingual allergen immunotherapy. Allergy & Asthma Proceedings. 2022. 43(4):272-280.

27. Durham, S. R., Creticos, P. S., Nelson, H. S., Li, Z., Kaur, A., Meltzer, E. O. and Nolte, H. Treatment effect of sublingual immunotherapy tablets and pharmacotherapies for seasonal and perennial allergic rhinitis: Pooled analyses. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2016. 138(4)(1081-1088.e4.

28. Golden, D. B. K., Fahrenholz, J. M., Renahan, K. E., Khairallah, S. and Abiteboul, K. Long-term treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in grass pollen allergic subjects: Safety outcome year after year. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017. 139(2 Supplement 1)(AB60.

29. Hadler, M., Karagiannis, E., Blome, C., Kisch, J. and Augustin, M. Relevant patient benefit of 5-grass pollen tablet allergen immunotherapy (AIT) in grass-pollen allergic adults, adolescents and children with different clinical profiles. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017. 72(Supplement 103)(507.

30. Karagiannis, E., Hadler, M., Blome, C. and Augustin, M. Treatment benefit of the 5-grass tablet in children: Assessment from the patient's point of view. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2017. 119(5 Supplement 1)(S36.

31. Klimek, L., Brehler, R., Mosges, R., Demoly, P., Mullol, J., Wang, D. Y., O'Hehir, R. E., Didier, A., Kopp, M., Bos, C. and Karagiannis, E. Update about Oralair as a treatment for grass pollen allergic rhinitis. Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2022. 18(5) (no pagination).

32. Lee, S., Nolte, H. and Benninger, M. S. Clinical considerations in the use of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. American Journal of Rhinology and Allergy. 2015. 29(2)(106-114.

33. Nolte, H. and Maloney, J. The global development and clinical efficacy of sublingual tablet immunotherapy for allergic diseases. Allergology International. 2018. 67(3)(301-308.

34. Nurmatov, U., Dhami, S., Arasi, S., Roberts, G., Pfaar, O., Muraro, A., Ansotegui, I. J., Calderon, M., Cingi, C., Durham, S., Van Wijk, R. G., Halken, S., Hamelmann, E., Hellings, P., Jacobsen, L., Knol, E., Larenas-Linnemann, D., Lin, S. Y., Maggina, V., Oude-Elberink, H., Pajno, G., Panwankar, R., Pastorello, E., Pitsios, C., Rotiroti, G., Timmermans, F., Tsilochristou, O., Varga, E. M., Wilkinson, J., Williams, A., Worm, M., Zhang, L. and Sheikh, A. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic overview of systematic reviews. Clinical and Translational Allergy. 2017. 7(1) (no pagination).

35. Parkes, A., Cognet-Sice, J. and Abiteboul, K. Safety of 300IR 5-grass pollen sublingual tablet for the treatment of grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis in adults and pediatric subjects with intermittent asthma. Internal Medicine Journal. 2016. 46(Supplement 4)(20.

36. Pfaar, O., Wahn, U., Canonica, G., Devillier, P. and Bahbah, F. Clinical relevance of pre-and coseasonal sublingual immunotherapy with a 5-grass SLIT tablet: a pooled post-hoc analysis of 3 phase III trials. Allergy. 2022. 78(95-96.

37. Pfaar, O., Wahn, U., Canonica, G. W., Bahbah, F. and Devillier, P. Clinical relevance of pre- and coseasonal sublingual immunotherapy with a 300 index of reactivity 5-grass SLIT tablet in allergic rhinoconjunctivitis. Clinical and translational allergy. 2023. 13(12).

38. Relwani, K., Renahan, K., Karagiannis, E., Cognet-Sice, J. and Abiteboul, K. Treatment benefit with 300IR 5-grass tablet in pediatric patients: From clinical trial to reallife settings. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2017. 119(5 Supplement 1)(S35.

39. Sussman, G. L., Amistani, Y. and Abiteboul, K. Safety over time of 5-grass pollen sublingual tablet in subjects with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. Allergy, Asthma and Clinical Immunology. Conference: Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology Annual Scientific Meeting. 2016. 13(Supplement 1).

40. Verheggen, B. G., Westerhout, K. Y., Schreder, C. H. and Augustin, M. Health economic comparison of SLIT allergen and SCIT allergoid immunotherapy in patients with seasonal grass-allergic rhinoconjunctivitis in Germany. Clinical and Translational Allergy. 2015. 5(1).

41. Zeldin, R. K., Cognet-Sice, J. and Abiteboul, K. Safety of the 5-grass pollen sublingual tablet for the treatment of grass polleninduced allergic rhinoconjunctivitis in subjects with and without asthma. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015. 101)(259.

42. Zeldin, R. K., Cognet-Sice, J. and Paolozzi, L. Long-term compliance with the 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in subjects with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015. 101)(377-378.

43. Zielen S.; Bernstein J.A.; Pfaar O.; DuBuske L.; Mosges R.; Becker S.; Sellwood F.; Kramer M.F.; Skinner M.; de Kam P.-J., Meta-Analysis of PQ Grass 27600 SU Efficacy and Quality of Life From Phase III Trials.Allergy, 2025;0:1–4.

Nieadekwatne punkty końcowe/cel badania

44. Domdey, A., Njue, A., Nuabor, W., Lyall, M., Heyes, A. and Elliott, L. Allergy immunotherapies for allergic rhinitis: Systematic review and assessment of evolving quality. European Annals of Allergy and Clinical Immunology. 2019. 51(4)(147-158.

45. Kaur, A., Skoner, D., Ibrahim, J., Li, Q., Lockey, R. F., Blaiss, M., Bufe, A., Andersen, J. S., Canonica, G. W. and Nolte, H. Effect of grass sublingual tablet immunotherapy is similar in children and adults: A Bayesian approach to design pediatric sublingual immunotherapy trials. Journal of Allergy & Clinical Immunology. 2018. 141(5):1744-1749.

46. Larenas Linnemann, D. E. S., Singh, J., Rosario, N., Esch, R., Matta, J. J., Maspero, J., Michels, A. and Mosges, R. Similar biological activity in skin prick test for Oralair (8200 BAU) and Grazax (6200 BAU) reinforces effective SLIT dosing level. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2016. 71(12)(1782-1786.

<u>Przegląd badań RWE</u>

Nieadekwatna populacja/mała liczebność pacjentów w badaniu RWE

47. Blin, P., Demoly, P., Drouet, M., Falissard, B., Lignot-Maleyran, S., Maizi, H., Lorrain, S., Lassalle, R., Droz-Perroteau, C., Moore, N. and Molimard, M. An observational cohort study of the use of five-grass-pollen extract sublingual immunotherapy during the 2015 pollen season in France. Allergy, Asthma and Clinical Immunology. 2018. 14(1).

48. Gerstlauer, M., Szepfalusi, Z., Golden, D., Geng, B. and de Blic, J. Real-life safety of 5-grass pollen tablet in 5-to-9-year-old children with allergic rhinoconjunctivitis. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2019. 123(1)(70-80.

49. Huang, F., Wang, D. H., Foo, C. T., Young, A. C., Fok, J. S. and Thien, F. The Melbourne epidemic thunderstorm asthma event 2016: a 5-year longitudinal study. Asia Pacific Allergy. 2022. 12(4).

50. Lemberg, M. L., Berk, T., Shah-Hosseini, K., Kasche, E. M. and Mosges, R. Sublingual versus subcutaneous immunotherapy: Patient adherence at a large German allergy center. Patient Preference and Adherence. 2017. 11(63-70.

51. Ras, L., De Groot, H., Stengs, C. H. M. and Van Weissenbruch, R. Persistence of treatment with 5-grass pollen tablets in patients with allergic rhinitis: A real-life study. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2016. 116(1)(52-58.e2.

52. Schafer, U., Kienle-Gogolok, A., Hadler, M., Karagiannis, E. and Schnitzer, S. Treatment Satisfaction During Sublingual Immunotherapy with a Five-Grass Pollen Tablet for Allergic Rhinoconjunctivitis: A Prospective, Non-Interventional Study. Drugs - Real World Outcomes. 2017. 4(2)(109-117.

Nieadekwatna interwencja/komparator

53. Demoly, P., Devillier, P., Ansolabehere, X. and Molimard, M. A real-life, long-term, retrospective analysis evidencing slower progression of grass pollen allergic rhinitis in patients treated with sublingual immunotherapy tablets. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018. 73(Supplement 105)(329.

54. Demoly, P., Molimard, M., Ansolabehere, X., Maurel, F. and Devillier, P. A real-life, retrospective analysis evidencing slower long-term progression of asthma in grass pollen allergy patients treated with sublingual immunotherapy tablets. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018. 73(Supplement 105)(619.

55. Devillier, P., Molimard, M., Ansolabehere, X., Bardoulat, I., Coulombel, N., Maurel, F., Le Jeunne, P. and Demoly, P. Immunotherapy with grass pollen tablets reduces medication dispensing for allergic rhinitis and asthma: A retrospective database study in France. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019. 74(7)(1317-1326.

56. Devillier, P., Molimard, M., Demoly, P., Ansolabehere, X., Bardoulat, I., Coulombel, N., Maurel, F. and Le Jeunne, P. Long-term impact of grass-pollen (GP) sublingual immunotherapy tablet (SLIT) on allergic rhinitis (AR) and on allergic asthma (AA) onset and progression. Value in Health. 2017. 20(9)(A639-A640.

57. Hadler, M., Karagiannis, E., Shah-Hosseini, K. and Mosges, R. Clinical outcome and tolerability of a 2-year sublingual allergen immunotherapy (AIT) with a 5-grass pollen tablet in polyallergic patients-real-life medical practice data. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015. 1)(AB267.

58. Horn, A., Zeuner, H., Wolf, H., Schnitker, J. and Wustenberg, E. Health-Related Quality of Life During Routine Treatment with the SQ-Standardised Grass Allergy Immunotherapy Tablet: A Non-Interventional Observational Study. Clinical Drug Investigation. 2016. 36(6)(453-462.

59. Janson, C., Sundbom, F., Arvidsson, P. and Kampe, M. Sublingual grass allergen specific immunotherapy: A retrospective study of clinical outcome and discontinuation. Clinical and Molecular Allergy. 2018. 16(1).

60. Novakova, S. M., Staevska, M. T., Novakova, P. I., Yoncheva, M. D., Bratoycheva, M. S., Musurlieva, N. M., Tzekov, V. D. and Nicolov, D. G. Quality of life improvement after a three-year course of sublingual immunotherapy in patients with house dust mite and grass pollen induced allergic rhinitis: Results from real-life. Health and Quality of Life Outcomes. 2017. 15(1).

61. Pfaar, O., Richter, H., Sager, A., Miller, C., Muller, T. and Jutel, M. Persistence in allergen immunotherapy: A longitudinal, prescription data-based real-world analysis. Clinical and Translational Allergy. 2023. 13(5).

62. Rodriguez del Rio, P., Vidal, C., Just, J., Tabar, A. I., Sanchez-Machin, I., Eberle, P., Borja, J., Bubel, P., Pfaar, O., Demoly, P. and Calderon, M. A. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): A paediatric assessment. Pediatric Allergy and Immunology. 2017. 28(1)(60-70.

63. Schiavi, L., Brindisi, G., de Castro, G., de Vittori, V., Loffredo, L., Spalice, A., Duse, M. and Maria Zicari, A. Nasal reactivity evaluation in children with allergic rhinitis receiving grass pollen sublingual immunotherapy. Allergy and Asthma Proceedings. 2020. 41(5)(357-362.

64. Vogelberg, C., Bruggenjurgen, B., Richter, H. and Jutel, M. Real-world adherence and evidence of subcutaneous and sublingual immunotherapy in grass and tree pollen-induced allergic rhinitis and asthma. Patient Preference and Adherence. 2020. 14(817-827.

65. Winther, L., Curtz, A. C. and Domokos, Z. Real world study of grass pollen immunotherapy-Similar efficacy of SCIT and SLIT. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2024. 79(8)(2280-2282.

66. Almaci M., Treudler R., Breiding M., Kohli A., Lange L., Pfohler C., Vogelberg C., Worm M., Allergen immunotherapy-induced anaphylaxis: Data from the European Anaphylaxis Registry, Ann Alergy Asthma Immunol, 2025, 1-7.

Nieadekwatny język publikacji

67. Cros, P., Chartier, A., Amet, S., Giraud-Morel, M., Texier, N. and Guez, S. Preference in sublingual immunotherapy (SLIT)-tablet treatment schedules for patients with grass pollen AR; the DIAGRAM study. Revue Francaise d'Allergologie. 2023. 63(7).

Nieadekwatna typ badania/publikacji

68. Demoly, P., Devillier, P., Ansolabehere, X., Bardoulat, I. and Molimard, M. Impact of sublingual immunotherapy with a five-grass pollen tablet on grass pollen allergic rhinitis and asthma: A real-life, long-term analysis in France. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018. 73(Supplement 105)(618-619.

69. Devillier, P., Zielen, S., Heinrich, J., Richter, H. and Wahn, U. A treatment with 300 index of reactivity (IR) 5-grass pollen tablet is associated with a reduction of asthma onset and a reduction of its progression. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017. 72(Supplement 103)(764.

70. Varese, N., Rolland, J., Phan, T., Deckert, K., Hew, M. and O'Hehir, R. Immunological mechanisms of short-term pre-seasonal sublingual allergen immunotherapy tablet treatment for seasonal allergic rhinitis. European Journal of Immunology. 2016. 46(Supplement 1)(1117.

Nieadekwatne punkty końcowe/cel badania

71. McDonell, A. L., Wahn, U., Demuth, D., Richards, C., Hawes, C., Andreasen, J. N. and Allen-Ramey, F. Allergy immunotherapy prescribing trends for grass pollen-induced allergic rhinitis in Germany: A retrospective cohort analysis. Allergy, Asthma and Clinical Immunology. 2015. 11(1).

13. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego – schemat PICOS 17

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego (PICOS) – porównanie pośrednie 18

Tabela 3. Zestawienie badań odnalezionych w rejestrach badań klinicznych (data wyszukiwania: 25.04.2025 r.) 21

Tabela 4. Wyniki przeglądu badań wtórnych - Dranitsaris 2014 raz Di Bona 2024 30

Tabela 5. Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS) – *Wahn 2009*, *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012* 40

Tabela 6. Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie – *Wahn 2009*, *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012* 42

Tabela 7. Średnia nasilenia objawów i zużycia leków – *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012* 43

Tabela 8. Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAdSS) – *Didier 2011*, *Cox 2012* 44

Tabela 9. Odsetek dni z użyciem leków objawowych – *Wahn 2009 i Didier 2007* 45

Tabela 10. Odsetek dni wolnych od objawów - *Wahn 2009 i Didier 2007* 46

Tabela 11. Odsetek dni, w których nie zastosowano leku objawowego – *Didier 2011* 46

Tabela 12. Jakość życia wyrażona średnią liczbą punktów w skali RQLQ podczas szczytu sezonu – *Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012* 47

Tabela 13. Zgony – Oralair vs PLC *(Cox 2012)* – I rok 49

Tabela 14. Iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia ogółem oraz z poszczególnych powodów –*Wahn 2009*, *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012* 49

Tabela 15. Ciężkie zdarzenia niepożądane, ogółem – *Wahn 2009*, *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012* 52

Tabela 16. Ilorazy szans wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w trakcie leczenia (TEAEs) – *Wahn 2009, Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012* 54

Tabela 17. Ilorazy szans wystąpienia poszczególnych TEAE– *Wahn 2009, Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012* 57

Tabela 18. Dane wykorzystane w ramach porównania pośredniego wyników: Oralair vs Purethal 64

Tabela 19. Nasilenie objawów (SS) Oralair vs Purethal – *Wahn 2009*, *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012* vs *Brewczynski 1999* 65

Tabela 20. Zużycie leków (MS) Oralair vs Purethal – *Wahn 2009*, *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012* vs *Brewczynski 1999* 66

Tabela 21. Zgony – Oralair vs PLC *(Cox 2012)* oraz Purethal vs PLC (*Brewczynski 1999*) – I rok 67

Tabela 22. Przerwanie leczenia ogółem Oralair vs Purethal – *Wahn 2009*, *Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012* vs *Brewczynski 1999* 67

Tabela 23. Charakterystyka wyjściowa pacjentów, I. oraz II. sezon pylenia po zakończeniu terapii Oralair – *Didier 2013, Didier 2015* 68

Tabela 24. Średnia nasilenia objawów w IV. i V. sezonie pylenia w skali RTSS, po zakończeniu leczenia Oralair – *Didier 2013, Didier 2015* 70

Tabela 25. Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie – *Didier 2013, Didier 2015* 70

Tabela 26. Średnia nasilenia objawów i zużycia leków DCS – *Didier 2013, Didier 2015* 71

Tabela 27. Średnia nasilenia objawów i zużycia leków ACS – *Didier 2015* 71

Tabela 28. Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAdSS), IV. rok – *Didier 2013* 72

Tabela 29. Średnia jakość życia wyrażona średnią liczbą punktów w RQLQ w całym sezonie pylenia – *Didier 2013* 72

Tabela 30. Jakość życia wyrażona średnią liczbą punktów w RQLQ podczas szczytu sezonu – *Didier 2013* 72

Tabela 31. Ocena skuteczności Oralair – dane RWE 76

Tabela 32. Ocena bezpieczeństwa Oralair – dane RWE 85

Tabela 33. Zestawienie zdarzeń niepożądanych produktu leczniczego Oralair na podstawie ChPL 91

Tabela 34. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych (RCT) i wtórnych w bazach: *MEDLINE, Embase, Cochrane Library (Central Register of Controlled Trials - CCTR* i *Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR)* przez Ovid – Oralair i Purethal 117

Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazach: *MEDLINE, Embase, Cochrane Library (CCTR)* przez Ovid – Oralair 120

Tabela 36. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – Oralair 120

Tabela 37. Nasilenie objawów (SS) – Purethal vs PLC *(Brewczynski 1999*) – I rok 123

Tabela 38. Zużycie leków stosowanych doraźnie (MS) – Purethal vs PLC *(Brewczynski 1999*) – I rok 124

Tabela 39. Zgony – Purethal vs PLC *(Brewczynski 1999*) – I rok 124

Tabela 40. Przerwanie leczenia ogółem – Purethal vs PLC *(Brewczynski 1999*) – I rok 125

Tabela 41. Pozostałe zdarzenia niepożądane – Purethal vs PLC *(Brewczynski 1999*) 125

Tabela 42. Charakterystyka badania *Brewczynski 1999* [35] 132

Tabela 43. Charakterystyka badania *Didier 2007* [25] 134

Tabela 44. Charakterystyka badania *Wahn 2009* [31] 138

Tabela 45. Charakterystyka badania *Didier 2011* [27] 141

Tabela 46. Charakterystyka badania *Cox 2012* [30] 144

Tabela 47. Charakterystyka badania *Zielen 2018* 148

Tabela 48. Charakterystyka badania *Dellivier 2017* 149

Tabela 49. Charakterystyka badania *Eberle 2014* 150

Tabela 50. Charakterystyka badania *Pfaar 2015* 151

Tabela 51. Charakterystyka badania *Shah-Hosseini 2015* 152

Tabela 52. Charakterystyka badania *Shah-Hosseini 2017* 153

Tabela 53. Charakterystyka badania *Antolin-Amerigo 2017* 154

Tabela 54. Charakterystyka badania *Klein 2021* 155

Tabela 55. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2 157

Tabela 56. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie *Brewczynski 1999* 161

Tabela 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie *Didier 2007* 163

Tabela 58. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie *Wahn 2009* 166

Tabela 59. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie *Didier 2011*..... 169

Tabela 60. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie *Cox 2012*..... 172

Tabela 61. Ocena jakości przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR 2 175

Tabela 62. Interpretacja oceny wiarygodności przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2 178

Tabela 63. Ocena jakości przeglądów systematycznych w analizie wg skali AMSTAR 2 (krytyczne domeny zostały pogrubione) 180

Tabela 64. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE..... 181

Tabela 65. Ocena badań RWE według skali NICE..... 182

Tabela 66. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych 183

Tabela 65. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – *Zielen 2018* 184

Tabela 66. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – *Dellivier 2017*..... 185

Tabela 67. Wyniki oceny NOS dla badania *Zielen 2018/Dellivier 2017*..... 186

Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania badań pierwotnych (RCT) i wtórnych (SLR) –oceniana interwencja (Oralair) i komparator (Purethal) 121

Rysunek 2. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania badań efektywności praktycznej dla ocenianej interwencji (Oralair) 122

Spis wykresów

Wykres 1. Metaanaliza MD dla ARTSS (nasilenie objawów); Oralair vs. PLC..... 126

Wykres 2. Metaanaliza MD dla RMS (zużycie leków objawowych); Oralair vs. PLC 126

Wykres 3. Metaanaliza MD dla CS (nasilenie objawów i zużycie leków objawowych); Oralair vs. PLC..... 126

Wykres 4. Metaanaliza MD wartości jakości życia wyrażonej średnią liczbą punktów w skali RQLQ podczas szczytu sezonu; Oralair vs. PLC 127

Wykres 5. Metaanaliza OR liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie, ogółem (1. rok); Oralair vs. PLC 127

Wykres 6. Metaanaliza OR liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AEs; Oralair vs. PLC..... 127

Wykres 7. Metaanaliza OR liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wycofania zgody; Oralair vs. PLC..... 128

Wykres 8. Metaanaliza OR liczby pacjentów, których utracono z okresu obserwacji; Oralair vs. PLC 128

Wykres 9. Metaanaliza OR liczby pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (1. rok); Oralair vs. PLC 128

Wykres 10. Metaanaliza OR liczby pacjentów, u których wystąpiły TEAEs ogółem (1. rok); Oralair vs. PLC 129

Wykres 11. Metaanaliza OR liczby pacjentów, u których wystąpiły łagodne TEAEs ogółem; Oralair vs. PLC..... 129

Wykres 12. Metaanaliza OR liczby pacjentów, u których wystąpiły umiarkowane TEAEs ogółem; Oralair vs. PLC 129

Wykres 13. Metaanaliza OR liczby pacjentów, u których wystąpiły poważne TEAEs ogółem; Oralair vs. PLC 130

Wykres 14. Metaanaliza OR liczby pacjentów, u których wystąpił świąd jamy ustnej; Oralair vs. PLC..... 130

Wykres 15. Metaanaliza OR liczby pacjentów, u których wystąpił obrzęk ust; Oralair vs. PLC 130

Wykres 16. Metaanaliza OR liczby pacjentów, u których wystąpił podrażnienie gardła; Oralair vs. PLC..... 131

Wykres 17. Metaanaliza OR liczby pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli; Oralair vs. PLC 131

14. Załączniki

14.1. Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych

14.1.1. Strategia wyszukiwania dla ocenianej interwencji i komparatora

Wszystkie strategie wyszukiwania dla ocenianej interwencji zostały przeprowadzone w bazach medycznych i rejestrach badań klinicznych: 25.04.2025 r. (stanowią one aktualizację przeglądu przeprowadzonego na potrzeby AKL w 2015r [21].

Tabela 34. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych (RCT) i wtórnych w bazach: *MEDLINE, Embase, Cochrane Library (Central Register of Controlled Trials - CCTR* i *Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR)* przez Ovid – Oralair i Purethal

Lp.	Słowa kluczowe		Liczba wyników			
	MEDLINE/Embase/CCTR	CDSR	MEDLINE	Embase	CCTR	CDSR
1.	pollen allergy/ or allergic rhinitis/ or rhinitis/	-	35094	75353	4116	-
2.	("allergic rhinitis".ab,ti. or allergic rhinitis/) and (seasonal or intermittent or summer or spring).ab,ti.	("allergic rhinitis" and (seasonal or intermittent or summer or spring)).af.	3344	5816	2424	99
3.	("seasonal allergic rhinitis" or "allergic rhinitis" or "allergic rhinitides, seasonal" or "allergic rhinitis, seasonal" or "rhinitides, seasonal allergic" or "rhinitis, allergic, seasonal" or "rhinitis, seasonal allergic" or "seasonal allergic rhinitides" or "seasonal allergic rhinitis" or "allergies, pollen" or "allergy, pollen" or "hay fever" or "fever, hay" or "pollen allergy" or "pollen allergies" or pollinoses or pollinosis or pollenoses or pollinosis or rhinoconjunctivitis or "rhino conjunctivitis").ab,ti.	("seasonal allergic rhinitis" or "allergic rhinitis" or "allergic rhinitides, seasonal" or "allergic rhinitis, seasonal" or "rhinitides, seasonal allergic" or "rhinitis, allergic, seasonal" or "rhinitis, seasonal allergic" or "seasonal allergic rhinitides" or "seasonal allergic rhinitis" or "allergies, pollen" or "allergy, pollen" or "hay fever" or "fever, hay" or "pollen allergy" or "pollen allergies" or pollinoses or pollinosis or pollenoses or pollinosis or rhinoconjunctivitis or "rhino conjunctivitis").af.	29920	45309	8950	211
4.	1 or 2 or 3		49387	84019	10434	211
5.	immunotherapy/ or subcutaneous immunotherapy/ or oral immunotherapy/ or sublingual immunotherapy/ or desensitization/ or plant antigen/ or allergen/	-	125376	227146	4289	-

Lp.	Słowa kluczowe		Liczba wyników			
	MEDLINE/Embase/CCTR	CDSR	MEDLINE	Embase	CCTR	CDSR
6.	(immunotherapy or immunotherapies or "immune therap*" or "immunological therap*" or "immunotherapies, sublingual" or "immunotherapy, sublingual" or "sublingual immunotherapies" or "sublingual immunotherapy" or "subcutaneous immunotherapy*" or "oral immunotherap*" or desensitization or "desensiti*" or hyposensitization or hyposensitisation or "hyposensiti*" or "grass pollen extract, alum-adsorbed" or "pollen extract" or "grass pollen extract" or "grass pollen" or "plant antigen" or "allergen*").ab,ti.	(immunotherapy or immunotherapies or "immune therap*" or "immunological therap*" or "immunotherapies, sublingual" or "immunotherapy, sublingual" or "sublingual immunotherapies" or "sublingual immunotherapy" or "subcutaneous immunotherapy*" or "oral immunotherap*" or desensitization or "desensiti*" or hyposensitization or hyposensitisation or "hyposensiti*" or "grass pollen extract, alum-adsorbed" or "pollen extract" or "grass pollen extract" or "grass pollen" or "plant antigen" or "allergen*").af.	246676	362230	20251	888
7.	5 or 6		287239	427657	21288	888
8.	Poaceae/ or Phleum pratense/ or Lolium/ or Poa pratensis/ or Poa/ or Dactylis/ or Dactylis glomerata/	-	22723	17455	436	-
9.	(grass or "grass*").ab,ti. or (poaceae or gramineae or "phleum pratense" or "anthoxanthum odoratum" or "lolium perenne" or "poa pratensis" or "dactylis glomerata" or "Perennial Ryegrass" or "Kentucky bluegrass" or "Timothy grass" or "Orchard grass" or "Sweet Vernal grass" or "Agrostis stolonifera" or "creeping bent" or "Arrhenatherum elatius" or "false oat-grass" or "Festuca rubra" or "red fescue" or "Secale cereale" or rye or "Holcus lanatus" or "Yorkshire fog").af.	(grass or "grass*" or (poaceae or gramineae or "phleum pratense" or "anthoxanthum odoratum" or "lolium perenne" or "poa pratensis" or "dactylis glomerata" or "Perennial Ryegrass" or "Kentucky bluegrass" or "Timothy grass" or "Orchard grass" or "Sweet Vernal grass" or "Agrostis stolonifera" or "creeping bent" or "Arrhenatherum elatius" or "false oat-grass" or "Festuca rubra" or "red fescue" or "Secale cereale" or rye or "Holcus lanatus" or "Yorkshire fog")).af.	78505	80994	4698	532

Lp.	Słowa kluczowe		Liczba wyników			
	MEDLINE/Embase/CCTR	CDSR	MEDLINE	Embase	CCTR	CDSR
10.	(Oralair or "5-grass pollen tablets" or "5 grass pollen tablets" or "5-grass pollen" or "5 grass pollen" or "five-grass pollen" or "five-grass-pollen" or "5GP tablets" or Aitgrys).af. or ((sublingual or SLIT) and grass pollen).ab,ti.	(Oralair or "5-grass pollen tablets" or "5 grass pollen tablets" or "5-grass pollen" or "5 grass pollen" or "five-grass pollen" or "five-grass-pollen" or "5GP tablets" or Aitgrys or ((sublingual or SLIT) and grass pollen)).af.	358	906	361	13
11.	(Purethal or "Depot-Allergoiden").af.		12	57	28	0
12.	8 or 9 or 10 or 11		79386	81750	4720	532
13.	4 and 7 and 12		2968	5969	1407	31
14.	random*.ab,ti,tw,pt. or randomization/ or randomized controlled trial/ or "Randomized Controlled Trial".ab,ti,tw,pt. or "Randomised Controlled Trial".ab,ti,tw,pt.	-	1808425	2345757	1296512	-
15.	meta analysis/ or "systematic review"/ or "network meta-analysis"/ or ("meta-analys*" or "systematic review").ab,ti.	-	537815	797226	15091	-
16.	14 or 15	-	2144247	2871442	1298827	-
17.	13 and 16	-	680	1151	830	-
18.	limit 17 to yr="2015 -Current"	limit 13 to last 10 years	176	400	295	**10**
19.	limit 18 to humans	-	139	390	295	-
20.	case study/ or case report/ or case reports/ or ("case report" or "case series").ab,ti,tw,pt.	-	2636848	3472379	6058	-
21.	**19 not 20**	**-**	**138**	**380**	**294**	**-**

Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazach: *MEDLINE, Embase, Cochrane Library (CCTR)* przez Ovid – Oralair

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników		
		MEDLINE	Embase	CCTR
1.	(Oralair or "5-grass pollen tablets" or "5 grass pollen tablets" or "5-grass pollen" or "5 grass pollen" or "five-grass pollen" or "five-grass-pollen" or "5GP tablets" or Aitgrys).af. or ((sublingual or SLIT) and grass pollen).ab,ti.	358	906	361
2.	("real-life data" or "real-life evidence" or "real-world data" or "real-world evidence" or "real-world use" or "real-world effectiveness" or "real-world" or "real world" or observational or "non-interventional studies" or "non-interventional study" or "non-interventional" or "non-interventional observational study" or retrospective or prospective or longitudinal or registry or registries or "regist*" or "cross sectional" or "cross-sectional study" or "correlational studies" or "correlational study" or "descriptive study" or "descriptive studies" or cohort or "cohort stud*" or claims or "EMR" or "chart review" or "population based study" or "surveillance study" or "post-marketing surveillance study" or "Case-Control Studies" or "case-control" or "case control*").ab,ti.	3795908	5592434	454511
3.	1 and 2	95	251	61
4.	limit 3 to yr="2015 -Current"	64	151	31
5.	limit 4 to humans	43	151	31
6.	case study/ or case report/ or case reports/ or ("case report" or "case series").ab,ti,tw,pt.	2636848	3472379	6058
7.	**5 not 6**	**43**	**145**	**31**

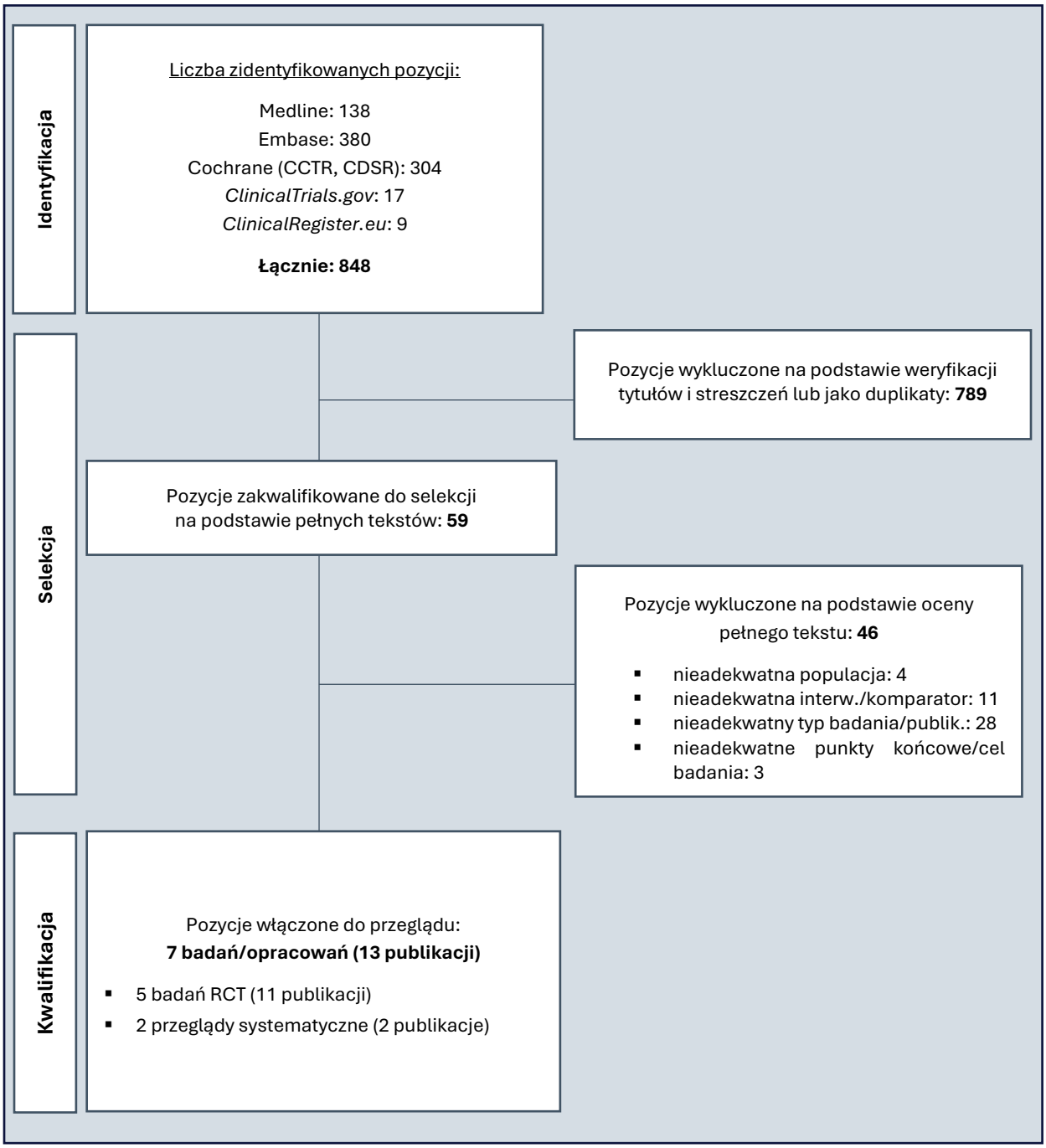
Tabela 36. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – Oralair

Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	https://clinicaltrials.gov/	Oralair OR "300 IR" OR "5-grass pollen tablets" OR "5 grass pollen tablets" OR "5-grass pollen" OR "5 grass pollen" OR "five-grass pollen" OR "five-grass-pollen" OR "5GP tablets" OR Aitgrys	22 (w tym 17 completed)
2.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/		12 (w tym 9 completed)

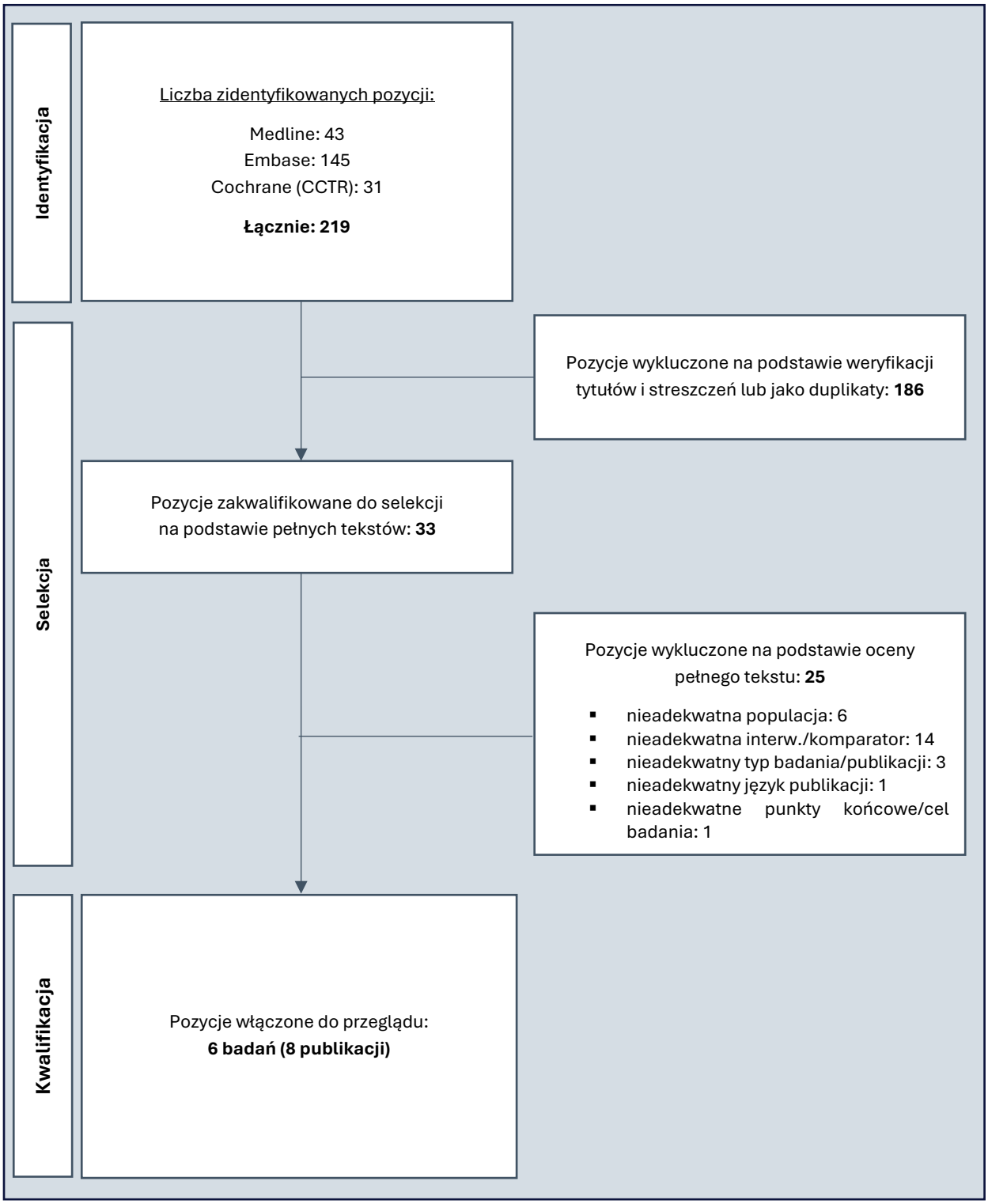
14.1.2. Diagram wyszukiwania wg PRISMA

Wyniki przeglądu badań przeprowadzonego zgodnie z zdefiniowaną strategią wyszukiwania przedstawiono na poniższych diagramach PRISMA (aktualizacja przeglądu przeprowadzonego na potrzeby AKL w 2015r [21]).

Rysunek 1. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania badań pierwotnych (RCT) i wtórnych (SLR) –oceniana interwencja (Oralair) i komparator (Purethal)



Rysunek 2. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania badań efektywności praktycznej dla ocenianej interwencji (Oralair)



14.2. Wyniki efektywności klinicznej dla porównania Purethal względem placebo

14.2.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno badanie DBRCT bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną podskórnej terapii alergenowej z użyciem produktu Purethal względem placebo w leczeniu sezonowego alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw: *Brewczynski 1999* [35]. Do badania *Brewczynski 1999* włączono pacjentów z objawową, umiarkowaną do ciężkiej postacią alergicznego nieżytu nosa (wg. ARIA), będącym wynikiem alergii na alergeny pyłków traw, z potwierdzoną pozytywnym wynikiem testu skórnego w kierunku alergii na pyłki traw. W badaniu *Brewczynski 1999* leczenie rozpoczęto przed sezonem pylenia, dawkowanie produktu Purethal podawano zgodnie z zaleceniami producenta podając 6 iniekcji w wzrastających dawkach od 0,05 do 0,5 ml podawanych cotygodniowo. Leczenie podtrzymujące w dawce 0,5 ml stosowano w odstępach czasowych co 7-14 dni lub/i 30 dni. Skumulowana dawka produktu wynosiła 120,000 AU (6ml) dla pierwszego roku. Okres trwania badania wynosił maksymalnie 3 lata, niemniej jednak przedstawione wyniki dotyczą jedynie I roku leczenia, co wynika z faktu, że po upływie roku leczenia w ramach fazy randomizowanej (z grupą placebo) wszyscy pacjenci przyjmowali immunoterapię produktem Purethal w czasie kolejnych dwóch lat. Stąd wyniki dla drugiego oraz trzeciego roku leczenia nie zostaną przedstawione (brak grupy placebo).

Szczegółową charakterystykę badania *Brewczynski 1999* przedstawiono w Załączniku 14.4.

14.2.2. Skuteczność kliniczna

W badaniu *Brewczynski 1999* oceniano następujące (zbieżne z badaniami dla Oralair] punkty końcowe z zakresu skuteczności:

- nasilenie objawów w sezonie pylenia (ang. *symptom score*);
- zużycie leków stosowanych doraźnie (ang. *medication score*);

Autorzy badania *Brewczynski 1999* nie podali, jaką analizę zastosowano w celu oceny skuteczności klinicznej analizowanych interwencji.

14.2.2.1. Nasilenie objawów (SS)

W badaniu *Brewczynski 1999* oceniano skuteczność kliniczną alergenowej immunoterapii w oparciu o nasilenie objawów w sezonie pylenia traw (SS). Oceniano następujące objawy: ze strony nosa, oczu oraz oskrzeli (w badaniu nie podano informacji jakie konkretnie objawy oceniano). Nasilenie każdego z tych objawów oceniane było w skali 0-3, gdzie 0 oznacza brak objawu, 1 – łagodne objawy, 2 – umiarkowane objawy, 3 – poważne objawy. Wyniki przedstawiono jako średnią tygodniową.

Tabela 37. Nasilenie objawów (SS) – Purethal vs PLC *(Brewczynski 1999)* – I rok

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p
Brewczynski 1999	**Purethal**	10	59,5 (32,4)*	-62,9 (-125;22 -0,58)	0,048
	Placebo	8	122,4 (85,13)*		

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona przez autorów analizy różnica średnich wynosi MD = - 62,9 (95% CI: -125,22; -0,58), co oznacza, iż zastosowanie podskórnej immunoterapii alergenowej w postaci produktu Purethal zamiast placebo w ciągu I roku leczenia wpływa na zmniejszenie nasilenia objawów towarzyszących chorobie.

14.2.2.2. Zużycie leków stosowanych doraźnie (MS)

W próbie klinicznej *Brewczynski 1999* skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o ocenę zużycia leków zmniejszających objawy choroby (MS). Według autorów badania dozwolone było stosowanie ceteryzyny w tabletkach oraz kromoglikanu sodowego (w sprayu lub jako krople do oczu). W celu oceny zużycia leków, poszczególnym lekom przypisano wartości punktowe (nie podano w jaki sposób).

Tabela 38. Zużycie leków stosowanych doraźnie (MS) – Purethal vs PLC *(Brewczynski 1999)* – I rok

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p
Brewczynski 1999	**Purethal**	10	17,2 (10,4)	-19,6 (-45; 5,8)	0,13
	Placebo	8	36,8 (35,46)		

Obliczona przez autorów analizy różnica średnich wynosi MD = -19,6 (95% CI: -45,0; 5,8), co oznacza, iż zastosowanie podskórnej immunoterapii alergenowej w postaci produktu Purethal nie prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia zużycia leków stosowanych doraźnie w czasie sezonu pylenia w porównaniu do grupy placebo.

14.2.3. Bezpieczeństwo

W badaniu *Brewczynski 1999* oceniano następujące [zbieżne z badaniami dla Oralair] punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa:

- zgony;
- przerwanie leczenia ogółem;
- poszczególne zdarzenia niepożądane.

14.2.3.1. Zgony

W badaniu *Brewczynski 1999* przedstawiono informację odnoszącą się do raportowanego punktu końcowego jakim były zgony.

Tabela 39. Zgony – Purethal vs PLC *(Brewczynski 1999)* – I rok

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wartość p
Brewczynski 1999	**Purethal**	10	0	-	-
	Placebo	10	0		

W badaniu *Brewczynski 1999* podano, iż nie odnotowano przypadków śmiertelnych w żadnej z grup.

14.2.3.2. Przerwanie leczenia ogółem

W badaniu *Brewczynski 1999* przedstawiono informacje odnoszącą się do przypadków trwałego przerwania leczenia.

Tabela 40. Przerwanie leczenia ogółem – Purethal vs PLC *(Brewczynski 1999)* – I rok

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wartość p
Brewczynski 1999	**Purethal**	10	1 (10%)	1,00 (0,05; 18,58)	1,000
	Placebo	10	1 (10%)		

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

Wyniki uzyskanego ilorazu szans wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania przerwania leczenia ogółem pomiędzy grupą chorych przyjmujących immunoterapię alergenową z użyciem produktu Purethal a grupą placebo.

14.2.3.3. Pozostałe zdarzenia niepożądane

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

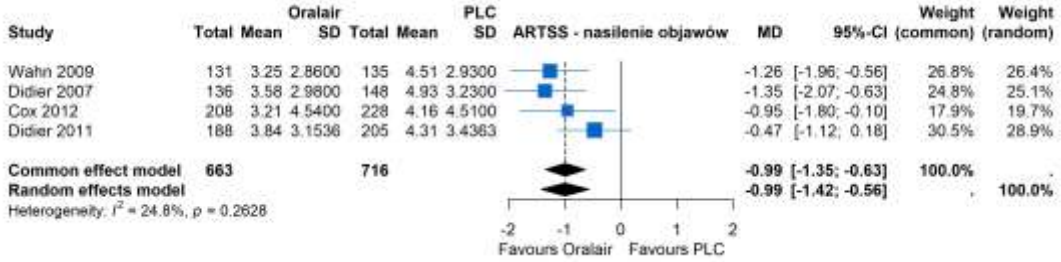
Tabela 41. Pozostałe zdarzenia niepożądane – Purethal vs PLC *(Brewczynski 1999)*

Badanie	Interwencja	N	Brak zdarzeń	Lekkie	Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie
Zdarzenia niepożądane w miejscu podania							
Brewczynski 1999	**Purethal**	150	120	38	34	26	16
	Placebo	150	36	8	20	2	0
Zdarzenia niepożądane o charakterze ogólnoustrojowym							
Brewczynski 1999	**Purethal**	150	142	4	3	1	0
	Placebo	150	136	4	7	1	2

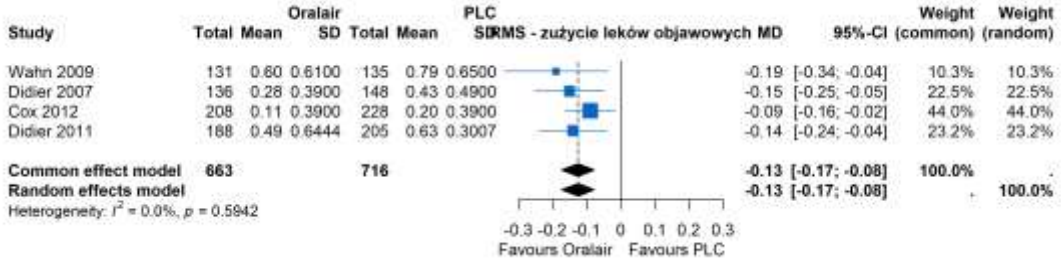
Nie odnotowano zdarzeń o charakterze anafilaktycznym oraz przypadków wstrząsu anafilaktycznego. Raportowane zdarzenia w miejscu podania miały charakter przemijający. Częstość występowania zdarzeń w miejscu podania w pierwszym roku była znacząco wyższa w grupie podskórnej immunoterapii alergenowej. Występowanie AE w miejscu podania nie stanowiło czynnika prognostycznego dla wystąpienia reakcji systemowych. Ponadto, autorzy pracy podali, iż podczas pierwszego roku trwania badania reakcje systemowe występowały z podobną częstością w obu grupach. Ciężkie reakcje niepożądane ustępowały bez następstw. Łącznie odnotowano 12 przypadków ziarniniaków (na 888 iniekcji) wszystkie z zaraportowanych przypadków miały charakter przemijający i ustępowały w ciągu tygodnia po iniekcji.

14.3. Wyniki metaanaliz w formie graficznej (wykresy forest plot)

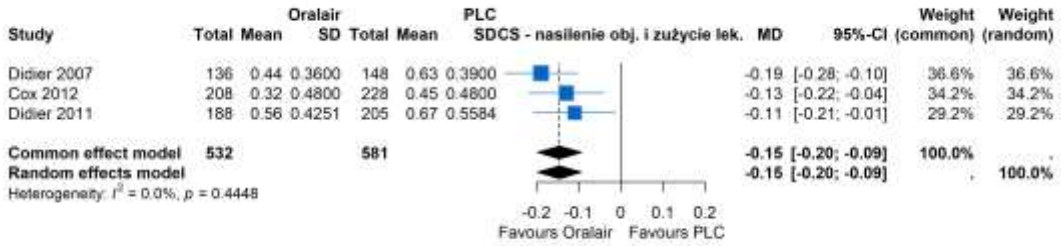
Wykres 1. Metaanaliza MD dla ARTSS (nasilenie objawów); Oralair vs. PLC



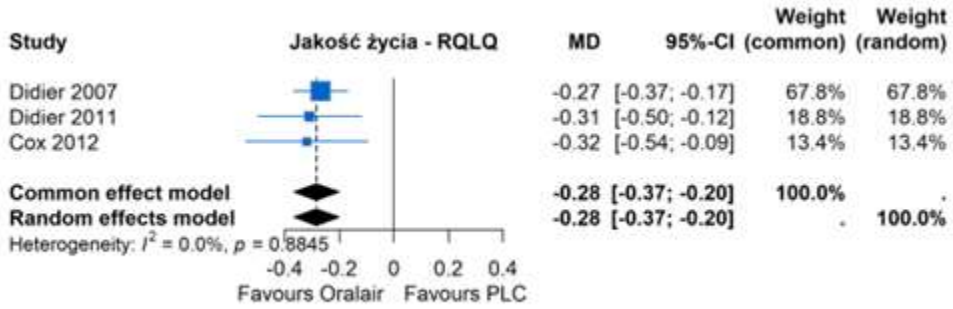
Wykres 2. Metaanaliza MD dla RMS (zużycie leków objawowych); Oralair vs. PLC



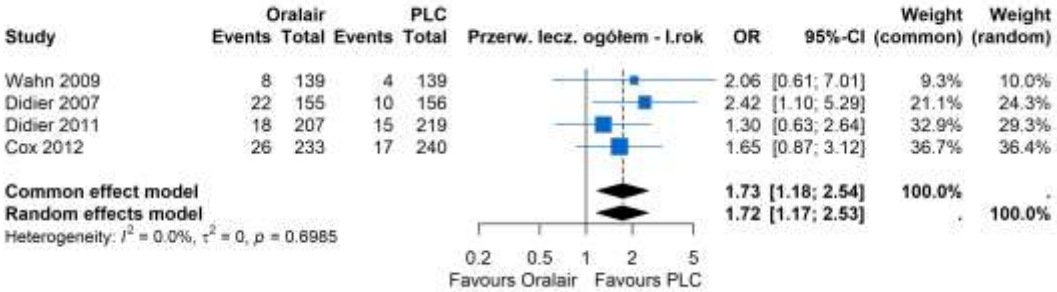
Wykres 3. Metaanaliza MD dla CS (nasilenie objawów i zużycie leków objawowych); Oralair vs. PLC



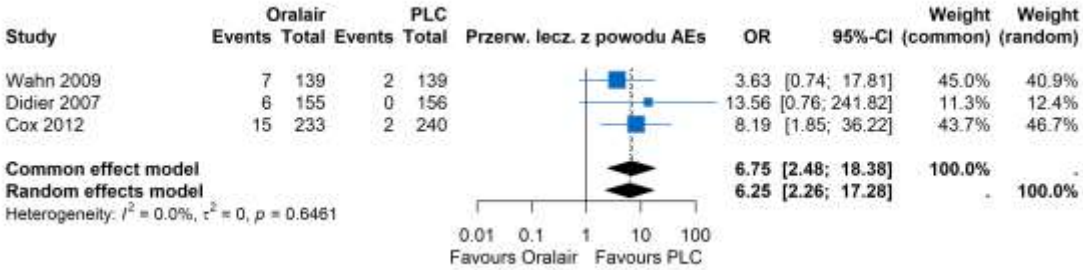
Wykres 4. Metaanaliza MD wartości jakości życia wyrażonej średnią liczbą punktów w skali RQLQ podczas szczytu sezonu; Oralair vs. PLC



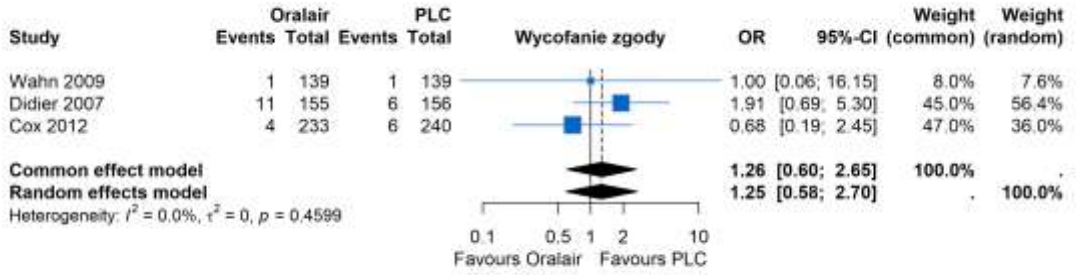
Wykres 5. Metaanaliza OR liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie, ogółem (1. rok); Oralair vs. PLC



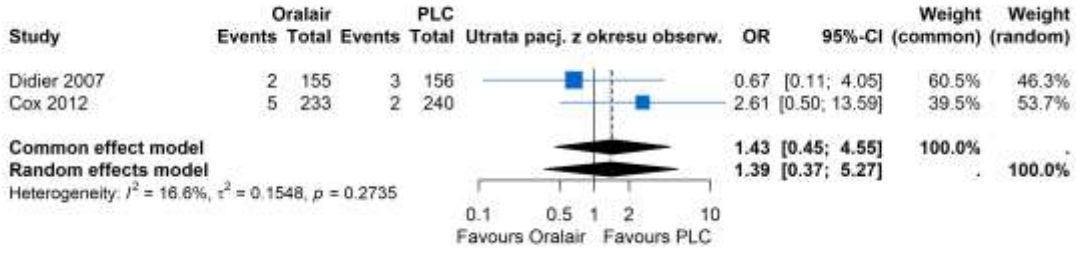
Wykres 6. Metaanaliza OR liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AEs; Oralair vs. PLC



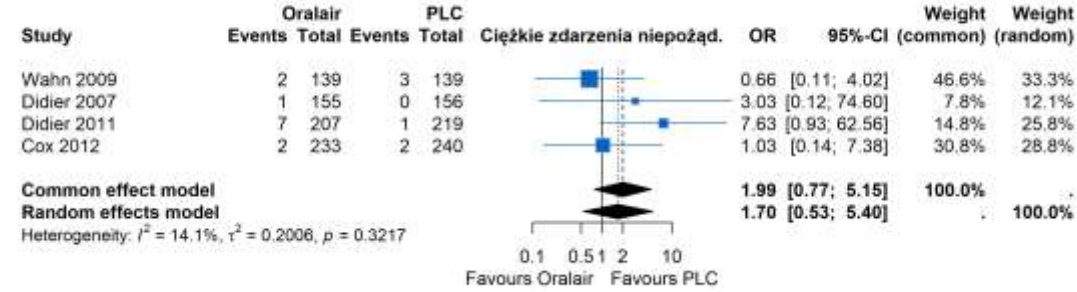
Wykres 7. Metaanaliza OR liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wycofania zgody; Oralair vs. PLC



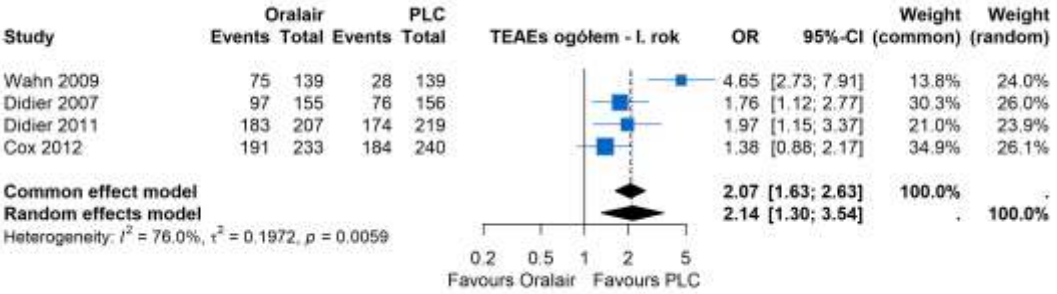
Wykres 8. Metaanaliza OR liczby pacjentów, których utracono z okresu obserwacji; Oralair vs. PLC



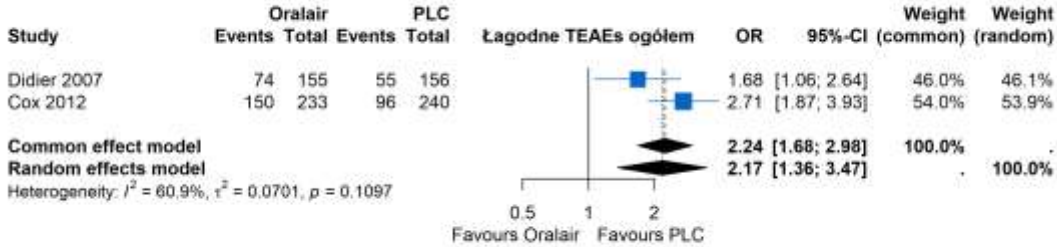
Wykres 9. Metaanaliza OR liczby pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (1. rok); Oralair vs. PLC



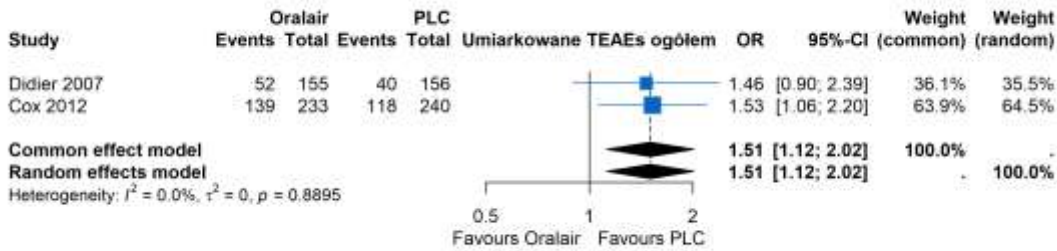
Wykres 10. Metaanaliza OR liczby pacjentów, u których wystąpiły TEAEs ogółem (1. rok); Oralair vs. PLC



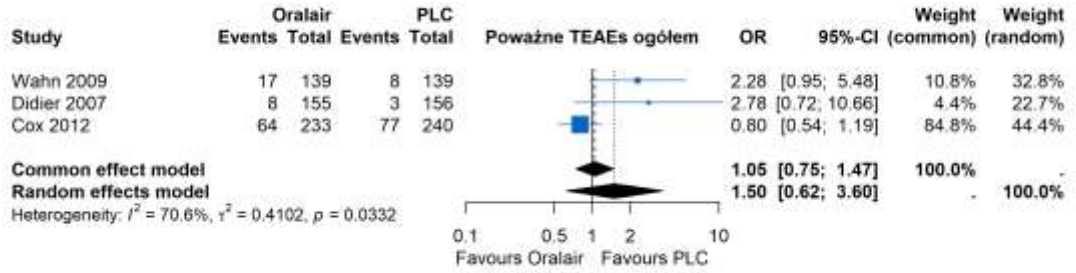
Wykres 11. Metaanaliza OR liczby pacjentów, u których wystąpiły łagodne TEAEs ogółem; Oralair vs. PLC



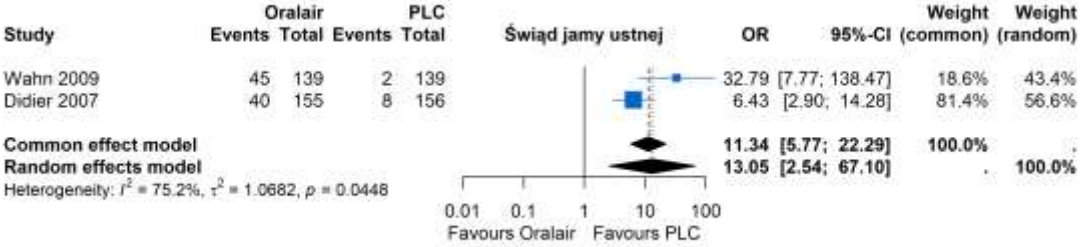
Wykres 12. Metaanaliza OR liczby pacjentów, u których wystąpiły umiarkowane TEAEs ogółem; Oralair vs. PLC



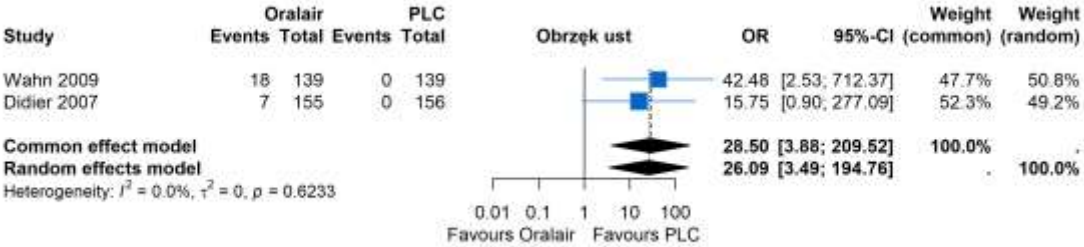
Wykres 13. Metaanaliza OR liczby pacjentów, u których wystąpiły poważne TEAEs ogółem; Oralair vs. PLC



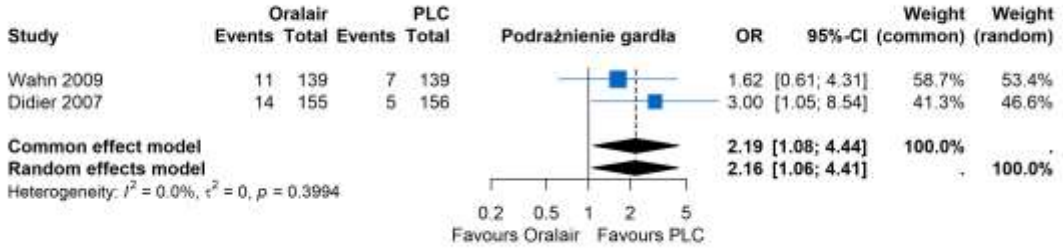
Wykres 14. Metaanaliza OR liczby pacjentów, u których wystąpił świąd jamy ustnej; Oralair vs. PLC



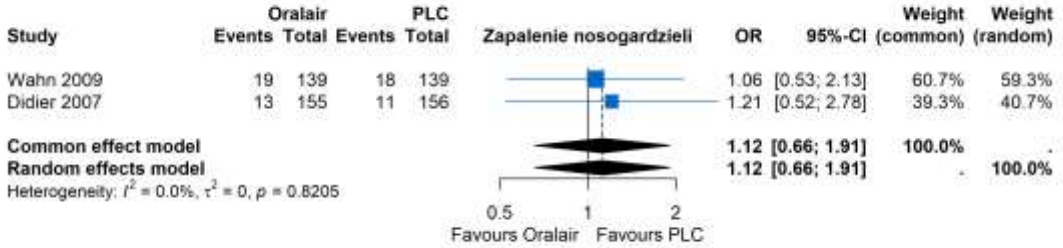
Wykres 15. Metaanaliza OR liczby pacjentów, u których wystąpił obrzęk ust; Oralair vs. PLC



Wykres 16. Metaanaliza OR liczby pacjentów, u których wystąpił podrażnienie gardła; Oralair vs. PLC



Wykres 17. Metaanaliza OR liczby pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli; Oralair vs. PLC



14.4. Charakterystyka badań włączonych do analizy

14.4.1.1. Badania główne

Tabela 42. Charakterystyka badania *Brewczynski 1999* [35]

Badanie *Brewczynski 1999*			
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II A		
Ocena wg skali *Cochrane* (*RoB*)	Wysokie ryzyko błędu		
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe (Polska)		
Metodyka			
Typ badania	Prospektywne badanie II fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych z podwójnym zaślepieniem (ang. *double blind*)		
Opis randomizacji	Brak danych		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie (ang. *double blind*)		
Hipoteza badawcza	*Superiority*		
Wielkość próby	20		
Oceniane w badaniu punkty końcowe			
I-rzędowe punkty końcowe **II-rzędowe punkty końcowe**	• Ocena nasilenia objawów • Ocena zużycia leków objawowych • Poziom IgE • Poziom IgG • Ocena satysfakcji z leczenia • Zgony • Przerwanie leczenia ogółem • Poszczególne zdarzenia niepożądane (miejscowe i ogólnoustrojowe; obrzęk, zaczerwienienie) • Ocena związku pomiędzy ekspozycją na pyłek a stopniem nasilenia objawów		
Analiza ITT	Brak danych		
Utrata pacjentów z badania	Przerwanie leczenia ogółem*: Purethal - ekstrakt wodny alergenów z 10 traw *vs* PLC: 1 (10%) *vs* 1 (10%)		
Źródła finansowania	Brak danych		
Publikacje do badania, inne źródła	*Brewczynski 1999* [35]		
Identyfikatory badania	Brak danych		
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania			
Kryteria włączenia	• Diagnoza klinicznie jawnego sezonowego alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek, potwierdzonego dodatnim wynikiem testu skórnego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw • Dopuszczono możliwość włączenia pacjentów ze stwierdzoną astmą (FEV <10%, wynik FEV >70%)		
Kryteria wyłączenia	Brak danych		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji	**Parametr**	**Purethal**	**Placebo**

Badanie *Brewczynski 1999*			
Liczebność populacji	**N**	10	10
Wiek (lata)	**Średnia (zakres)**	20,0 (14-31)	24,2 (18-34)
Płeć, n (%)	**Kobiety**	6 (60)	4 (40)
	Mężczyźni	4 (40)	6 (60)
Czas trwania choroby	**średnia (zakres)**	5,5 (1-17)	8,8 (1-22)
Wynik testu RAST	**Klasa 4, n (%)**	6 (60)	4 (40)
	Klasa 5, n (%)	4 (40)	6 (60)
Objawy ze strony oczu	**n (%)**	10 (100)	10 (100)
Objawy ze strony nosa	**n (%)**	10 (100)	10 (100)
Objawy ze strony oskrzeli	**n (%)**	2 (20)	3 (30)
Stopień nasilenia objawów ze strony oczu przed rozpoczęciem AIT*	**średnia**	2,2	2,1
Stopień nasilenia objawów ze strony nosa przed rozpoczęciem AIT*	**średnia**	2,5	2,6
Stopień nasilenia objawów ze strony oskrzeli przed rozpoczęciem AIT*	**średnia**	1,5	2,0
Charakterystyka interwencji**			
Dawkowanie i sposób podawania	• Ekstrakt wodny alergenów z 10 traw: *Agrostis stolonifera, Anthoxanthum odoratum, Dactylis glomerata, Lolium perenne, Arrhenatherum elatius, Festuca rubra, Poa pratensis, Secale cereale, Holcus lanatus Phleum* zaadsorbowany na wodorotlenku ginu • Placebo stanowiło roztwór bez substancji czynnych (alergenów) • Leczenie rozpoczęto przed sezonem pylenia • Leczenie początkowe: podawano zgodnie z zaleceniami producenta podając 6 cotygodniowych iniekcji w wzrastających dawkach wynoszących od 0,05 do 0,5 ml • Leczenie podtrzymujące: podanie dawki 0,5 ml w odstępach czasowych co 7 - 14 dni lub/i 30 dni • Cel terapii: podanie przed sezonem skumulowanej dawki produktu wynoszącej 120,000 AU (6 ml produktu) w pierwszym roku terapii		
Dodatkowe informacje	• Po pierwszym sezonie leczenia w ramach fazy randomizowanej (z grupą placebo) wszyscy pacjenci otrzymali kolejno całoroczną immunoterapię produktem Purethal w czasie kolejnych dwóch lat • Wyniki dla drugiego oraz trzeciego roku leczenia nie zostaną przedstawione w ramach ITC, ze względu na fakt, iż zgodnie z protokołem badania po upływie I roku leczenia pacjenci pierwotnie przydzieleni do placebo, kontynuowali leczenie produktem Purethal		
Okres obserwacji	• 3 lata		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy***	**Definicja**		**Sposób przedstawienia wyników**
Ocena nasilenia objawów (SS)	• Ocena objawów ze strony nosa, oczu oraz oskrzeli (brak informacji jakie konkretnie objawy oceniano)		Średnia (SD), wartość p,

Badanie *Brewczynski 1999*		
	• Nasilenie każdego z tych objawów oceniane jest w skali 0-3, gdzie 0 oznacza brak objawu, 1-łagodne objawy), 2 - umiarkowane objawy), 3 – poważne objawy • Wynik przedstawiono jako średnia tygodniowa	MD (95% CI)
Ocena zużycia leków stosowanych doraźnie (MS)	• Dozwolone było stosowanie ceteryzyny w tabletkach oraz kromoglikanu sodowego (w sprayu lub jako krople do oczu) • Lekom przypisano wartości punktowe (nie podano w jaki sposób)	Średnia (SD), wartość p, MD (95% CI)
Zgony	Liczba i odsetek chorych u których odnotowano wystąpienie zgonu	n (%)
Przerwanie leczenia ogółem	Liczba i odsetek chorych, których odnotowano wystąpienie przerwania leczenia	n (%), OR (95% CI)
Poszczególne zdarzenia niepożądane	Liczba i odsetek zdarzeń, tj. poszczególnych miejscowych i ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych	n zdarzeń (%)

* Oceniano jako średnia z nasilenia objawów: łagodna (n=1), umiarkowana (n=2) oraz ciężka (n=3).
** W fazie randomizowanej, podwójnie zaślepionej badania. Dodatkowo u dwóch chorych leczonych w drugim oraz trzecim roku terapii leczenie czasowo przerwano (ciąża).
*** Przedstawiono jedynie punkty końcowe, zbieżne z tym ocenianymi po stronie interwencji.

Tabela 43. Charakterystyka badania *Didier 2007* [25]

Badanie *Didier 2007*	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II A
Ocena wg skali *Cochrane* (*RoB*)	Niskie ryzyko błędu
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe; n = 42 ośrodki w Europie (Austria, Bułgaria, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Węgry, Włochy, Słowacja, Hiszpania)
Metodyka	
Typ badania	Badanie 2 i 3 fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych z podwójnym zaślepieniem (ang. *double blind*)
Opis randomizacji*	Randomizacja do 4. grup interwencyjnych: Oralair 100 IR, Oralair 300 IR, Oralair 500 IR, placebo, w stosunku 1:1:1:1; lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie (ang. *double blind*)
Hipoteza badawcza	• Badanie zaprojektowano w metodyce superiority#. • Na podstawie wcześniejszych badań, założono, że do wykrycia różnicy między Oralair 300 IR a PLC w średniej nasilenia objawów mierzonej w skali RTSS, potrzeba 137 pacjentów, zakładając α=0,05, SD=2,1. Przy uwzględnieniu utraty pacjentów na poziomie 10%, oszacowano, że do jednego ramienia należy zrekrutować co najmniej 150 pacjentów.
Wielkość próby	628
Oceniane w badaniu punkty końcowe	
I-rzędowe punkty końcowe **II-rzędowe punkty końcowe**	• Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS • Średnia nasilenia danego objawu (jednego z 6 komponentów skali) w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS • Odsetek dni wolnych od objawów • Odsetek dni z użyciem leków objawowych • Jakość życia • Stężenie poziomu immunoglobulin IgE i IgG4 • Przerwanie leczenia • Ciężkie zdarzenia niepożądane

Badanie *Didier 2007*			
	• Zdarzenia niepożądane Dodatkowo w publikacji Didier 2009: • Współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie – RMS • Średnia nasilenia objawów i zużycia leków CS		
Analiza ITT	Zachowana		
Utrata pacjentów z badania	Oralair 300 IR vs PLC: • ogółem: 22 (14,2%) vs 10 (6,4%) • utrata z okresu obserwacji: 2 (1,29%)* vs 3 (1,92%)* • AE: 6 (3,87%)* vs 0 • wycofanie zgody pacjenta: 11 (7,10%)* vs 6 (3,85%)* • inne/nieokreślone: 3 (1,3%)* vs 1 (0,64%)*		
Źródła finansowania	Stallergenes SA		
Publikacje do badania, inne źródła	*Didier 2007* [25]; Badanie V040.05 (extension study) - brak wyników badania w clinicaltrialsregister.eu (EudraCT Number: 2005-002501-23), *Horak 2009* [33], *Didier 2009* [26], *Mailing 2010* [34]		
Identyfikatory badania	VO34.04 / NCT00367640 / EudraCT Number: 2004-001910-15		
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania			
Kryteria włączenia	• Wiek 18-45 lat • Umiarkowany do ciężkiego sezonowy alergiczny nieżyt nosa i (lub) zapalenie spojówek, wywołany pyłkami traw, trwający od co najmniej 2 lat, potwierdzony dodatnim wynikiem testu skórnego na alergeny 5 traw (średnica bąbla ≥ 3 mm) i obecność specyficznych osoczowych przeciwciał IgE co najmniej klasy 2 (test CAP) • Skierowane przeciwko pyłkowi traw • Chorzy uczuleni również na inne alergeny • Chorzy ze współwystępującą astmą leczeni wyłącznie β2-agonistami		
Kryteria wyłączenia	• Alergiczny nieżyt nosa i (lub) zapalenie spojówek wywołany współwystępującą alergią na inne alergeny, która może mieć znaczący wpływ na obserwowane objawy w trakcie przebiegu badania lub symptomy ANN w trakcie leczenia spowodowane alergenami innymi niż alergeny pyłków traw • Wcześniejsza immunoterapia swoista • Inne, ogólne przeciwwskazania do AIT		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji	**Parametr**	**Oralair 300 IR**	**Placebo**
Liczebność populacji	**N - Randomized**	155	156
	N - ITT	136	148
	N – PP^	123	136
Wiek (lata)	**Średnia (zakres)**	28,7 (7,34)	29,1 (7,60)
Płeć, n (%)	**Kobiety**	62** (45,6)	60** (40,5)
	Mężczyźni	61** (54,4)	76** (59,5)
Wartość BMI, kg/m2	**Średnia (zakres)**	24,5 (4,13)	23,7 (3,54)
Chorzy z astmą	**%**	15** (11,0)	13** (8,8)
Chorzy z alergią monowalentną	**%**	-	-
Chorzy z alergią poliwalentną	**%**	70** (51,5)	85** (57,4)
Charakterystyka interwencji			

Badanie *Didier 2007*		
Dawkowanie i sposób podawania	• Ekstrakt alergenów z 5 traw: · *Dactylis glomerata, Poa pratensis, Lolium perenne, Anthoxanthum odoratum i Phleum pratense* (Stallergenes). · Przez pierwsze trzy dni wzrastająca dawka od 100 do 300 IR: 100 IR (jedna tabletka), 200 IR (dwie tabl.), 300 IR (1 tabletka) • Placebo: · placebo w postaci tabletki o takim samym kształcie, wielkości i kolorze jak tabletka zawierająca alergeny · przez pierwsze trzy dni taka sama ilość tabletek jak w drugim ramieniu • 1 tabletka - raz dziennie rano, przed jedzeniem i piciem • Tabletki podjęzykowe (pacjenci zostali poinstruowani, aby trzymać tabletkę pod językiem do momentu jej całkowitego rozpuszczenia) • Rozpoczęcie terapii 4 miesiące przed sezonem pylenia i kontynuacja w trakcie	
Okres obserwacji	• 1 rok (jeden sezon pylenia)	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	**Definicja**	**Sposób przedstawienia wyników**
Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS)*	• Skala RTSS składa się z oceny 6 objawów pyłkowicy: kichania, kataru, świądu nosa, zatkania nosa, świądu oczu i łzawienia. • Nasilenie każdego z tych objawów oceniane jest w skali 0 - 3, gdzie: · 0 oznacza brak objawu, · 1 – łagodne objawy (objaw obecny, lecz łatwo tolerowany), · 2 – umiarkowane objawy (objaw zauważalnie uciążliwy, lecz możliwy do tolerowania), · 3 – poważne objawy (objaw ciężki do tolerowania i/lub powodujący zakłócenia codziennej aktywności i/lub snu). • Od około miesiąca przed sezonem pylenia oraz podczas sezonu, pacjenci wypełniali codziennie dzienniczki przyznając punkty poszczególnym objawowo nosowym i ocznym. • Suma wartości przyznanych dla każdego objawu określana jest jako RTSS (ang. *rhinoconjunctivitis total symptom score*) i może przyjmować wartości 0-18. • Na podstawie dziennych RTSS obliczono średnią wartość RTSS dla całego sezonu. • Wartość średnia RTSS stanowi uśrednioną wartość dla wszystkich dni sezonu pylenia i wyliczana jest według wzoru: · Średnia RTSS = suma dziennych wartości RTSS/liczba dni.	MD (95% CI), wartość p
Współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS)	• Wartość średnia RMS uzależniona jest od ilości i rodzaju przyjmowanych leków objawowych stosowanych doraźnie w celu ograniczenia nasilenia objawów lub ich wyeliminowania. • Chorym zalecano następujący schemat postępowania w sytuacji występowania ciężkich/uciążliwych objawów:	MD (95% CI), wartość p

Badanie *Didier 2007*		
	· zastosowanie leków antyhistaminowych doustnych i/lub w postaci kropli do oczu; · jeżeli objawy nie zostały opanowane – zastosowanie donosowych (miejscowych) kortykosteroidów; · jeżeli objawy nadal nie są opanowane – zastosowanie (doustnych) kortykosteroidów o działaniu ogólnym, po konsultacji z lekarzem. • Sposób obliczenia wartości RMS (ang. *rescue medication score*) polega na codziennym przyznawaniu punktów według następującego schematu: · brak zastosowanego leku wspomagającego – 0 pkt; · lek antyhistaminowy stosowany do oczu – 0,5 pkt; · lek antyhistaminowy stosowany doustnie – 1 pkt; · kortykosteroid donosowy – 2 pkt; · kortykosteroid doustny – 3 pkt; • Dla każdego pacjenta, współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie – RMS jest średnią dziennych RMS.	
Średnia nasilenia objawów i zużycia leków (ang. *Combined Score*, CS)	• W wyniku rekomendacji WAO, która uznała, że na ciężkość oraz częstość występowania objawów wpływ mają stosowane leki doraźne, w dodatkowej analizie przeprowadzono wyliczenie współczynnika CS (punkt łączący symptomy i zużycie leków doraźnych). • Metoda ta przyznaje równą wagę objawom oraz zużyciu leków doraźnych, zakładając, że każde z nich jest odpowiedzialne w równym stopniu za obciążenie pacjenta chorobą (ang. *burden of disease*). • CS obliczano wg wzoru: CS = (RTSS/6 + RMS)/2. • CS został obliczony dla każdego pacjenta, dla każdego dnia sezonu pylenia. • W badaniu podano wartość średniej dziennych CS.	MD (95% CI), wartość p
Odsetek dni z użyciem leku objawowego	• W przypadku uciążliwych/ciężkich objawów, pacjenci mogli korzystać z leków objawowych. • Pacjenci zostali poinstruowani, aby zaczynać od leku antyhistaminowego (cetyryzyny), a jeśli to nie zapewni wystarczające kontroli objawów mogli użyć donosowego kortykosteroidu (furoinian mometazonu). • Na tej podstawie obliczono odsetek dni bez zastosowania leków objawowych.	Mediana w grupach wartość p
Odsetek dni wolnych od objawów	• Dzień wolny od objawów zdefiniowano, jako dzień dla którego dla wszystkich 6 komponentów skali oceniające nasilenie objawów RTSS, w danym dniu pacjent przyznał 0 punktów – oznaczający brak objawów.	Mediana w grupach
Jakość życia	• Jakość życia pacjenta została oceniona przy użyciu specyficznego dla choroby kwestionariusza, wypełnianego samodzielnie przez pacjenta - RQLQ (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*). • Poszczególne domeny oceniane w ramach RQLQ były ważone po równo. • Kwestionariusz wypełniany był przez pacjenta przed rozpoczęciem leczenia, na początku sezonu pylenia, w szczycie sezonu pylenia oraz na zakończenie leczenia.	-

* Biorąc pod uwagę kryteria włączenia, w analizie wyniki zaprezentowano wyniki tylko dla wnioskowanej dawki terapeutycznej: 300 IR

na podstawie dostępnych danych przyjęto, że badanie zaprojektowano w metodyce superiority umożliwiającej wykazanie wyższości Oralair 300 IR nad PLC w ocenie skuteczność
^PP: pacjenci z dodatnimi wynikami testów skórnych na szeroką gamę alergenów, w tym pyłki traw
**obliczone na podstawie dostępnych danych;

Tabela 44. Charakterystyka badania *Wahn 2009* [31]

Badanie *Wahn 2009*	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II A
Ocena wg skali *Cochrane* (*RoB*)	Niskie ryzyko błędu
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 29 ośrodków (Francja, Hiszpania, Niemcy, Polska, Dania)
Metodyka	
Typ badania	Badanie 3 fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych z podwójnym zaślepieniem (ang. *double blind*)
Opis randomizacji	• Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: grupa przyjmująca raz dziennie SLIT – Oralair 300 IR, grupa przyjmująca raz dziennie SLIT – placebo*. • Stratyfikacja ze względu na ośrodek
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie (ang. *double blind*)
Hipoteza badawcza	• Można podejrzewać, iż badanie pierwotnie zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości Oralair 300 IR nad PLC# • Różnica w ARTSS między grupami Oralair 300 IR i PLC została oceniona przy użyciu analizy kowariancji ANCOVA ze zmiennymi zależnymi: typ leczenia (Oralair 300 IR lub PLC) oraz rodzaj ośrodka i zmiennymi towarzyszącymi: wiek, płeć, RTSS, obecność astmy, rodzaj alergii (mono- lub poliwalentna).
Wielkość próby	266
Oceniane w badaniu punkty końcowe	
I-rzędowe punkty końcowe **II-rzędowe punkty końcowe**	• Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS • Nasilenie 6 poszczególnych objawów skali RTSS • Współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie – RMS (średnia ilość przyjętych dziennie leków objawowych; stosowanych doraźnie) • Zmiany parametrów immunologicznych (poziom immunoglobulin IgE, IgG) • Średnia nasilenia objawów w skali RTSS w szczycie sezonu pylenia • Skuteczność i bezpieczeństwo w poszczególnych grupach wiekowych • Odsetek dni wolnych od objawów • Odsetek dni z użyciem leku objawowego • Ogólna ocena leczenia przez pacjenta • *Compliance* • Przerwanie leczenia • Zdarzenia niepożądane • Ciężkie zdarzenia niepożądane
Analiza ITT	Zachowana
Utrata pacjentów z badania	Oralair 300 IR vs PLC: • Ogółem: 8 (5,8%) vs 4 (2,9%) • AE: 7 (5,0%) vs 2 (1,4%); • wycofanie zgody pacjenta: 1 (0,7%) vs 1 (0,7%) • Inne/nieokreślone: 0 (1,4%) vs 1(0,7%)
Źródła finansowania	Stallergenes
Publikacje do badania, inne źródła	*Wahn 2009* [31], *Halken 2010* [32]

Badanie *Wahn 2009*			
Identyfikatory badania	VO52.06 / NCT00409409 / EudraCT Number: 2006-003006-26		
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania			
Kryteria włączenia	• Dzieci i młodzież z sezonowym alergicznym nieżytem nosa i/lub bez zapalenia spojówek wywołanym przez pyłki traw - wiek: od 5 do 17 r.ż. • umiarkowany do ciężkiego sezonowy alergiczny nieżyt nosa i (lub) • zapaleniem spojówek wywołany pyłkami traw, trwający co najmniej 2 lata i potwierdzony dodatnim wynikiem testu skórnego (średnica bąbla >3mm) i (lub) obecnością swoistych przeciwciał IgE przeciw pyłkowi tymotki łąkowej minimum klasy 2. (≥0,7 kU/L) • ≥12 pkt w skali RRTSS		
Kryteria wyłączenia	• Objawy alergicznego nieżytu nosa i (lub) zapaleniem spojówek wywołane uczuleniem na inne alergeny występujące podczas senonu pylenia traw, w tym alergeny całoroczne • Astma wymagająca stosowania innych leków niż wziewnych β2-agonistów • Wcześniejsza immunoterapia odczulająca na pyłki traw • Przeciwwskazania do immunoterapii • Zaawansowana i/lub stabilna astma • Stałe przyjmowanie β2-blokerów • Poważne zaburzenia immunologiczne • Choroby autoimmunologiczne i nowotworowe		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji	**Parametr**	**Oralair**	**Placebo**
Liczebność populacji	**N**	131	135
Wiek (lata)	**Średnia (SD)**	10,5 (3,34)	11,2 (3,07)
Płeć, n (%)	**Kobiety**	45** (34,4)	50** (37,0)
	Mężczyźni	86** (65,6)	85** (63,0)
Grupa wiekowa	**5-11 (%)**	62,6	52,6
	12-17 (%)	37,4	47,4
Wartość BMI, kg/m2	**Średnia (SD)**	18,4 (3,27)	19,0 (3,91)
Chorzy z astmą	**%**	21,4	21,5
Chorzy z alergią monowalentną	**%**	41,2	40,7
Chorzy z alergią poliwalentną	**%**	58,8	59,3
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie i sposób podawania	• Oralair 300 IR: · ekstrakt alergenów 5 traw: *Dactylis glomerata, Poa pratensis, Lolium perenne, Anthoxanthum odoratum* i *Phleum pratense* (Stallergenes) · przez pierwsze trzy dni wzrastająca dawka od 100 do 300 IR: 100 IR (jedna tabl.), 200 IR (dwie tabl.), 300 IR (1 tabl.) · 1 tabletka - 300 IR raz dziennie o tej samej porze • Placebo: · placebo w postaci tabletki o takim samym kształcie, wielkości i kolorze jak tabletka zawierająca alergeny · przez pierwsze trzy dni taka sama ilość tabletek jak w drugim ramieniu · 1 tabletka raz dziennie o tej samej porze • Tabletki podjęzykowe		

Badanie *Wahn 2009*		
	• Rozpoczęcie terapii 4 miesiące przed sezonem pylenia i kontynuacja w trakcie	
Dodatkowe informacje	• Analiza skuteczności dla ocenianych punktów końcowych była przeprowadzona dla populacji ITT (ang. *intention-to treat*), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji	
Okres obserwacji	• 1 rok (jeden sezon pylenia)	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	**Definicja**	**Sposób przedstawienia wyników**
Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS^	• Skala RTSS składa się z oceny 6 objawów pyłkowicy: kichania, kataru, świądu nosa, zatkania nosa, świądu oczu i łzawienia. Nasilenie każdego z tych objawów oceniane jest w skali 0-3, gdzie: · 0 oznacza brak objawu, · 1 – łagodne objawy (objaw obecny lecz łatwo tolerowany), · 2 – umiarkowane objawy (objaw zauważalnie uciążliwy lecz możliwy do tolerowania), · 3 – poważne objawy (objaw ciężki do tolerowania i/lub powodujący zakłócenia codziennej aktywności i/lub snu). • Od około miesiąca przed sezonem pylenia oraz podczas sezonu, pacjenci (pod nadzorem rodzica/opiekuna) wypełniali codziennie dzienniczki przyznając punkty poszczególnym objawowo nosowym i ocznym. • Suma wartości przyznanych dla każdego objawu określana jest jako RTSS (ang. rhinoconjunctivitis total symptom score) i może przyjmować wartości 0-18. Na podstawie dziennych RTSS obliczono średnią wartość RTSS dla całego sezonu. Wartość średnia RTSS stanowi uśrednioną wartość dla wszystkich dni sezonu pylenia i wyliczana jest według wzoru: · Średnia RTSS = suma dziennych wartości RTSS/liczba dni.	MD (95% CI), wartość p
Współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie – RMS	• Wartość średnia RMS uzależniona jest od ilości i rodzaju przyjmowanych leków objawowych stosowanych doraźnie w celu ograniczenia nasilenia objawów lub ich wyeliminowania. Chorym zalecano następujący schemat postępowania w sytuacji występowania ciężkich/uciążliwych objawów: · zastosowanie leków antyhistaminowych doustnych i/lub w postaci kropli do oczu; · jeżeli objawy nie zostały opanowane – zastosowanie donosowych (miejscowych) kortykosteroidów; · jeżeli objawy nadal nie są opanowane – zastosowanie (doustnych) kortykosteroidów o działaniu ogólnym, po konsultacji z lekarzem. • Sposób obliczenia wartości RMS (ang. *rescue medication score*) polega na codziennym przyznawaniu punktów według następującego schematu: · Brak zastosowanego leku wspomagającego – 0 pkt · Lek antyhistaminowy– 1	MD (95% CI), wartość p

Badanie *Wahn 2009*		
	· Kortykosteroid donosowy – 2 · Kortykosteroid doustny – 3	
Odsetek dni wolnych od objawów	Dzień wolny od objawów zdefiniowany jako dzień, w którym pacjent zaraportował 0 punktów w skali RTSS	Odsetek w grupach
Odsetek dni z użyciem leku objawowego	Dzień z użyciem leku objawowego zdefiniowano jako co dzień, w którym użyto choć jednego rodzaju leku objawowego	Odsetek w grupach, wartość p

*Aktywna interwencja była nie do odróżnienia od placebo
#Brak informacji wprost odnośnie zastosowanej hipotezy badawczej
**obliczono na podstawie dostępnych danych
^Pierwszorzędowy punkt końcowy

Tabela 45. Charakterystyka badania *Didier 2011* [27]

Badanie *Didier 2011*	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II A
Ocena wg skali *Cochrane* (*RoB*)	Niskie ryzyko błędu
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (Austria, Kanada, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Włochy, Polska, Rosja, Słowacja)
Metodyka	
Typ badania	Badanie 3 fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych z podwójnym zaślepieniem (ang. *double blind*)
Opis randomizacji	Randomizacja w stosunku 1:1:1; lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie (ang. *double blind*)
Hipoteza badawcza	*Superiority* Wielkość próby równa 144 ocenianych pacjentów na grupę, zapewniła moc statystyczną na poziomie 80% do wykrycia różnicy na poziomie 20% między każdą z grup Oralair 300 IR a PLC w punkcie końcowym AAdSS podczas trzeciego sezonu pylenia w trakcie leczenia
Wielkość próby	633
Oceniane w badaniu punkty końcowe	
I-rzędowe punkty końcowe **II-rzędowe punkty końcowe**	• Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAdSS) w trzecim sezonie pylenia • Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS (ARTSS) • Średnia nasilenia danego objawu (jednego z 6 komponentów skali) w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS • Współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie – RMS • Odsetek dni wolnych od objawów i bez użycia leku objawowego • Jakość życia (kwestionariusz RQLQ) • Przerwania leczenia • Ciężkie zdarzenia niepożądane • Zdarzenia niepożądane (TEAEs)
Analiza ITT	Niezachowana (FAS+)
Utrata pacjentów z badania	Oralair 300 IR vs PLC: • Dla pierwszego roku: · ogółem: 18 (8,70%)* vs 15 (6,85%)* · Przed przystąpieniem do leczenia w drugim roku, z badania dodatkowo wypadło 22 z grupy 300 IR (4M) i 22 z grupy PLC. • Dla drugiego roku:

Badanie *Didier 2011*			
	· ogółem: 8 (4,79%)* vs 10 (5,49%)* · Przed przystąpieniem do leczenia w trzecim roku, z badania dodatkowo wypadło 8 z grupy 300 IR (4M) i 6 z grupy PLC. • Dla trzeciego roku · ogółem: 2 (1,32%)* vs 1 (0,60%)* • Zarejestrowane przyczyny utraty pacjentów w roku 1., 2., 3.: • Zdarzenia niepożądane: 4,3%; 1,6%; 0% • Wycofanie zgody: 3,2%; 1,0%; 0,9%		
Źródła finansowania	Stallergenes SA		
Publikacje do badania, inne źródła	*Didier 2011* [27], *Didier 2013* [28], *Didier 2015* [29]		
Identyfikatory badania	VO53.06 / NCT00418379 / EudraCT Number: 2006-003258-98		
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania			
Kryteria włączenia	• Wiek 18 – 50 lat; • Alergiczny nieżyt nosa i (lub) zapalenie spojówek wywołany przez pyłki traw, trwający od co najmniej 2 lat potwierdzony dodatnim wynikiem testu skórnego (na 5 traw; średnica bąbla >3 mm) i obecnością swoistych przeciwciał IgE przeciw pyłkowi tymotki łąkowej (≥0,7 kU/L) [29] • ≥12 pkt w skali RRTSS#		
Kryteria wyłączenia	• Klinicznie istotne objawy innej alergii (sezonowej lub całorocznej) w trakcie sezonu pylenia traw • Chorzy ze współwystępującą astmą leczeni lekami innymi niż β2- agoniści		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji	**Parametr**	**Oralair 300 IR**	**Placebo**
Liczebność populacji	**N**	188	205
Wiek (lata)	**Średnia (SD)**	30,9 (8,25)	30,2 (8,56)
BMI, kg/m2	**Średnia (SD)**	24,28 (3,75)	23,99 (4,11)
Płeć, n (%)	**Kobiety**	66* (35,1)	83* (40,5)
	Mężczyźni	122 *(64,9)	122* (59,5)
RTSS	**Średnia (SD)**	14,1 (1,67)	14,1 (1,76)
Chorzy z astmą	**n (%)**	28* (14,9)	32* (15,6)
Chorzy z alergią monowalentną	**n (%)**	74* (39,4)	81* (39,5)
Chorzy z alergią poliwalentną	**n (%)**	114* (60,6)	124* (60,5)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie i sposób podawania	• Ekstrakt alergenów 5 traw: *Dactylis glomerata, Poa pratensis, Lolium perenne, Anthoxanthum odoratum i Phleum pratense* (Stallergenes) • Placebo: w postaci tabletki o takim samym wyglądzie i smaku jak tabletka zawierająca alergeny • 1 tabletka raz dziennie • Tabletki podjęzykowe • Rozpoczęcie terapii 4 miesiące przed sezonem pylenia i kontynuacja w trakcie, przez 3 kolejne sezony		
Okres obserwacji	• 3 lata, (3 kolejne sezony pylenia)		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			

Badanie *Didier 2011*		
Punkt końcowy	**Definicja**	**Sposób przedstawienia wyników**
Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS)*	• Skala RTSS składa się z oceny 6 objawów pyłkowicy: kichania, kataru, świądu nosa, zatkania nosa, świądu oczu i łzawienia. • Nasilenie każdego z tych objawów oceniane jest w skali 0-3, gdzie: · 0 oznacza brak objawu, · 1 – łagodne objawy (objaw obecny, lecz łatwo tolerowany), · 2 – umiarkowane objawy (objaw zauważalnie uciążliwy, lecz możliwy do tolerowania), · 3 – poważne objawy (objaw ciężki do tolerowania i/lub powodujący zakłócenia codziennej aktywności i/lub snu). • Od około miesiąca przed sezonem pylenia oraz podczas sezonu, pacjenci wypełniali codziennie dzienniczki przyznając punkty poszczególnym objawowo nosowym i ocznym. • Suma wartości przyznanych dla każdego objawu określana jest jako RTSS (ang. *rhinoconjunctivitis total symptom score*) i może przyjmować wartości 0-18. • Na podstawie dziennych RTSS obliczono średnią wartość RTSS dla całego sezonu. • Wartość średnia RTSS stanowi uśrednioną wartość dla wszystkich dni sezonu pylenia i wyliczana jest według wzoru: Średnia RTSS = suma dziennych wartości RTSS/liczba dni.	MD (95% CI), wartość p
Współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS)	• Wartość RMS była każdego dnia raportowana przez pacjenta w dzienniczku (ang. *daily record card*). • Wartości RMS obliczana była wg następującego schematu: · Brak zastosowanego leku wspomagającego – 0 pkt · Lek antyhistaminowy – 1 pkt · Kortykosteroid donosowy – 2 pkt · Kortykosteroid doustny – 3 pkt • Wyniki zostały zaprezentowane jako średnia RMS dla sezonu pylenia obliczona na podstawie dziennych RMS.	MD (95% CI), wartość p
Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAdSS)	• AAsSS czyli średnia nasilenia objawów w skali RTSS skorygowana zużyciem leków stosowanych doraźnie odnosi się do średniej wartości dziennych RTSS adiustowanej zużyciem leków. • Korygowanie wyniku w skali RTSS następuje z powodu wpływu przyjmowanych doraźnie leków na nasilenie objawów (i wynik RTSS) w danym dniu. • Korekcja opiera się na założeniu, że rzeczywiste nasilenie objawów w dniu, w którym zastosowano leki jest co najmniej tak samo duże jak w dniu poprzedzającym, w którym leki nie zostały użyte. • Ze względu na to, że leki mogą zostać zastosowane zarówno rankiem danego dnia jak i wieczorem, korygowanie wyniku RTSS następuje dla danego dnia oraz dnia następnego.	MD (95% CI), wartość p

Badanie *Didier 2011*		
	• AdSS obliczane jest zgodnie z następującym algorytmem: · 1. Pierwszego dnia AdSS jest równe RTSS · 2. Jeśli pacjent nie przyjął żadnych leków w dniu d-1 oraz dniu d, to AsSSd=RTSSd · 3. Jeśli pacjent przyjął lek doraźnie w dniu d, to: AdSSd=maximum (RTSSsd, AdSSd-1) i AdSSd+1 = maximum (RTSSd+1, AdSSd) AAdSS to średnia niebrakujących dziennych AdSSs w sezonie pylenia	
Dni wolne od objawów i użycia leków objawowych	• Dni wolne od objawów i użycia leków objawowych zostały zdefiniowane jako dni, w których pacjent nie miał żadnych objawów oraz nie przyjął żadnych leków objawowych. • Odsetek tych dni wyliczono wg wzoru: 100 x (liczba dni wolnych od symptomów i użycia leków objawowych/liczba dni w sezonie pylenia)	Średnia w grupach
Jakość życia	• Jakość życia pacjenta została oceniona przy użyciu specyficznego dla choroby kwestionariusza, wypełnianego samodzielnie przez pacjenta - RQLQ (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*). • Kwestionariusz wypełniany był przez pacjenta w zakładanym szczycie sezonu pylenia. • Mniejsza ilość przyznawanych punktów oznaczała lepszą jakość życia. [29]	MD (95% CI), wartość p

+ analiza full analysis set (FAS) - co najmniej jedna dawka leku i co najmniej jeden zmierzony AdSS w trakcie sezonu pylenia i podczas otrzymywanego leczenia
# Zgodnie z danymi przyjętymi w nieopublikowanym protokole badania, wartość punktów w skali RTSS na poziomie 14 ma przełożenie na postać umiarkowana do ciężkiej ANNiS. Średnia RTSS w wyjściowym pomiarze (ang. *baseline*) była wyższa niż 14 pkt.
*obliczone na podstawie dostępnych danych

Tabela 46. Charakterystyka badania *Cox 2012* [30]

Badanie *Cox 2012*	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II A
Ocena wg skali *Cochrane* (*RoB*)	Niskie ryzyko błędu
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: n=51 ośrodków w Stanach Zjednoczonych
Metodyka	
Typ badania	Badanie 3 fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych z podwójnym zaślepieniem (ang. *double blind*)
Opis randomizacji	• Randomizacja blokowa (wielkość bloku: 4 pacjentów) w stosunku 1:1 • Lista kodów randomizowanych generowana komputerowo
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie (ang. *double blind*)
Hipoteza badawcza	*Superiority* Założono wartość średniej dziennego CS (obliczoną metodą najmniejszych kwadratów) równą 0,65 w grupie PLC, spodziewaną różnicę średnich między 300 IR a PLC podczas sezonu pylenia -0,14, SD=0,50, przekładającą się na różnice względną ponad 20%. Na tej podstawie, oszacowano, że przy 404 ocenianych pacjentach, badanie będzie miało moc statystyczną 80% dla wykrycia założonej różnicy.
Wielkość próby	N=473
Oceniane w badaniu punkty końcowe	

Badanie *Cox 2012*			
I-rzędowe punkty końcowe **II-rzędowe punkty końcowe**	• Średnia dzienna nasilenia objawów i zużycia leków CS (ang. *daily CS*) • Dzienne nasilenie objawów w skali RTSS w sezonie pylenia (ang. *daily RTSS*) • Średni dzienny RMS (ang. *daily RMS*) w sezonie pylenia • Średnia dzienna nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (ang. *daily AdSS*) • Średnia dzienna nasilenia danego objawu (jednego z 6 komponentów skali) w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS (ang. *daily RSS*) • Stężenie poziomu immunoglobulin IgE i IgG4 • Jakość życia w skali (kwestionariusz RQLQ) • Zgony • Przerwanie leczenia • Ciężkie zdarzenia niepożądane • Zdarzenia niepożądane		
Analiza ITT	Niezachowana (FAS^{+})		
Utrata pacjentów z badania	Oralair 300 IR vs PLC: • ogółem: 26 (11,16%)* vs 17 (7,08%)* • AE: 15 vs 2 • wycofanie zgody pacjenta: 4 (1,72%)* vs 6 (2,50%)* • utrata z okresu obserwacji: 5 (2,15%)* vs 2 (0,83%)* • nieprzestrzeganie zapisów protokołu: 2 (0,86%)* vs 0 • wycofanie na wniosek sponsora lub według uznania badacza: 0 vs 3 (1,25%)* • ciąża: 0 vs 3 (1,25%)* • inne: 0 vs 1 (0,42%)*		
Źródła finansowania	Stallergenes SA		
Publikacje do badania, inne źródła	*Cox 2012* [30]		
Identyfikatory badania	*VO61.08 USA* NCT00955825		
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania			
Kryteria włączenia	• Wiek 18-65 lat • Alergiczny nieżyt nosa i (lub) zapalenie spojówek wywołany przez pyłki traw, trwający od co najmniej 2 lat i potwierdzony dodatnim wynikiem testu skórnego (średnia długość średnicy bąbla >5mm lub większa od średnicy negatywnej kontroli, najdłuższa średnica odczynu skórnego ≥10) na alergen tymotki łąkowej • FEV1 ≥ 80% wartości należnej • ≥12 pkt w skali RRTSS^		
Kryteria wyłączenia	• Alergia potwierdzona dodatnim wynikiem testu skórnego na pyłek jakiejkolwiek innej endemicznej trawy występujący w danym regionie podczas sezonu pylenia (w tym *Cynodon dactylon, Paspalum notatum, Sorghum halepense*) • Klinicznie istotne objawy innej alergii, które potencjalnie mogą nachodzić na objawy w trakcie pylenia traw (alergia na drzewa, roztocze, pleśń) • Chorzy ze współwystępującą astmą leczeni lekami innymi niż β2- agoniści		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji	**Parametr**	**Oralair 300 IR**	**Placebo**
Liczebność populacji,	**N**	228^{+}	210^{+}
Wiek (lata)	**Średnia (SD)**	36,8 (11,27)	37,6 (11,64)
Płeć, n (%)	**Kobiety**	109 (51,9)	125 (54,8)

Badanie *Cox 2012*			
Czas trwania choroby	**Średnia (SD)**	22,3 (12,8)	23,4 (12,8)
Chorzy z astmą	**n (%)**	38 (18,3)^	50 (21,9)
Chorzy z alergią poliwalentną	**n (%)**	166 (79,0)‡	175 (76,8)‡
Średnia RTSS	**(SD)**	14,9 (1,95)	14,9 (1,91)
Obecnie palący	**n (%)**	13 (6,2)	19 (8,3)
Były palacz	**n (%)**	40 (19,0)	31 (13,6)
FEV1	**(% wartości należnej)**	98,9 (11,09)	97,7 (10,31)
Specyficzne IgE przeciw tymotce łąkowej	**(kU/L)**	2,14$ (1,59-2,88)	2,60$ (1,97-3,42)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie i sposób podawania	• Oralair 300 IR: ekstrakt alergenów 5 traw: *Dactylis glomerata, Poa pratensis, Lolium perenne, Anthoxanthum odoratum i Phleum pratense* (Stallergenes) • Placebo: placebo w postaci tabletki o takim samym wyglądzie i smaku jak tabletka zawierająca alergeny • 1 tabletka raz dziennie o tej samej porze • Tabletki podjęzykowe (pacjenci zostali poinstruowani, aby trzymać tabletkę pod językiem do momentu jej całkowitego rozpuszczenia) • Rozpoczęcie terapii 4 miesiące przed sezonem pylenia i kontynuacja w trakcie		
Dodatkowe informacje	• W badaniu *Cox 2012* podstawowym zbiorem danych do oceny skuteczności była również populacja FAS, ale definiowana jako wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego produktu leczniczego i mieli wynik dla choć jednego CS (średniej nasilenia objawów i zużycia leków) podczas sezonu pylenia w trakcie przyjmowanego leczenia (niezachowana reguła ITT). • 23 pacjentów, którzy w wyniku randomizacji zostali przydzieleniu do ramienia Oralair 300 IR oraz 12 pacjentów, którzy zostali przydzieleniu do ramienia PLC, zostali wyłączeni z analizy FAS z powodu braku choć jednej wartość CS podczas sezonu pylenia.		
Okres obserwacji	• 1 rok (jeden sezon pylenia)		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	**Definicja**		**Sposób przedstawienia wyników**
Ocena nasilenia objawów (SS)	• Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS)* • Od około 3 tygodni przed sezonem pylenia oraz podczas sezonu, pacjenci wypełniali codziennie dzienniczki przyznając punkty poszczególnym objawowo nosowym i ocznym. • Suma wartości przyznanych dla każdego objawu w danym dniu została określona jako dzienny RTSS • W publikacji nie zaraportowano średniego RTSS dla sezonu pylenia a jedynie średnią dzienną RTSS na pacjenta (obliczoną metodą najmniejszych kwadratów)		MD (95% CI), wartość p
Ocena zużycia leków stosowanych doraźnie (MS)	• Wartość dziennego RMS obliczana była wg następującego schematu: · brak zastosowanego leku wspomagającego – 0 pkt · lek antyhistaminowy – 1 pkt · kortykosteroid donosowy – 2 pkt		MD (95% CI), wartość p

Badanie *Cox 2012*		
	· kortykosteroid doustny – 3 pkt · jeśli pacjent przyjął dwa lub więcej leków doraźnych danego dnia, do obliczania dziennego RMS użyto najwyższej liczby punktów · w publikacji nie zaraportowano średniego RMS dla sezonu pylenia a jedynie średnią dzienną RMS na pacjenta (obliczoną metodą najmniejszych kwadratów)	
Średnia nasilenia objawów i zużycia leków (ang. *Combined Score*, CS)	• Dzienny CS został zastosowany zgodnie z zaleceniami WAO jako główny punkt końcowy w badaniu. • CS jest swoistym dla pacjenta współczynnikiem łączącym objawy wyrażone w skali RTSS ze zużyciem leków doraźnych wyrażonym jako RMS, obliczanym wg wzoru: CS = (RTSS/6 + RMS)/2. • W badaniu zaraportowano średnią (obliczoną metodą najmniejszych kwadratów) dzienną CS.	MD (95% CI), wartość p
Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAdSS)	• W publikacji nie zaraportowano średniej AAdSS dla sezonu pylenia, a jedynie średnią dzienną (AdSS) obliczoną metoda najmniejszych kwadratów. • AdSS odnosi się do wartości dziennej RTSS adiustowanej zużyciem leków przyjmowanych doraźnie. • Dzienna AdSS jest równa • AdSS obliczane jest zgodnie z następującym algorytmem: 1. Pierwszego dnia AdSS jest równe RTSS 2. Jeśli pacjent nie przyjął żadnych leków w dniu d-1 oraz dniu d, to AsSSd=RTSSd 3. Jeśli pacjent przyjął lek doraźnie w dniu d, to: ▪ AdSSd=maximum (RTSSsd, AdSSd-1) i ▪ AdSSd+1 = maximum (RTSSd+1, AdSSd)	MD (95% CI), wartość p
Jakość życia	• Jakość życia pacjenta została oceniona przy użyciu specyficznego dla choroby kwestionariusza, wypełnianego samodzielnie przez pacjenta - RQLQ (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*). • Kwestionariusz wypełniany był przez pacjenta przed rozpoczęciem leczenia podczas screeningu oraz w zakładanym środku sezony pylenia (wizyta 5.).	MD (95% CI), wartość p
Zgony	Liczba i odsetek chorych u których odnotowano wystąpienie zgonu	n (%)
Przerwanie leczenia ogółem	Liczba i odsetek chorych, których odnotowano wystąpienie przerwania leczenia	n (%), OR (95% CI)
Poszczególne zdarzenia niepożądane	Liczba i odsetek zdarzeń, tj. poszczególnych miejscowych i ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych	n (%), OR (95% CI)

* obliczono na podstawie dostępnych danych
# Zgodnie z danymi przyjętymi w nieopublikowanym protokole badania, wartość punktów w skali RTSS na poziomie 14 ma przełożenie na postać umiarkowaną do ciężkiej ANNiS. Średnia RTSS w wyjściowym pomiarze (ang. baseline) była wyższa niż 14 pkt.
+ analiza full analysis set (FAS) - co najmniej jedna dawka leku i co najmniej jeden zmierzony dzienny CS w trakcie sezonu pylenia i podczas otrzymywanego leczenia
^dane dostępne tylko dla 208 pacjentów
‡ uczuleni na alergeny pyłków 5 traw i co najmniej jeden inny alergen
$ średnia geometryczna (95% CI)

14.4.1.2. Badania RWE

Tabela 47. Charakterystyka badania *Zielen 2018*

Badanie *Zielen 2018*			
Ocena w skali NOS	Wysoka wiarygodność badania		
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie prospektywne, prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej		
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, Niemcy, N=354		
Populacja			
Kryteria włączenia	• dorośli pacjenci, powyżej 18 r.ż i starsi, z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez IgE-zależne pyłki traw (z zapaleniem spojówek lub astmą lub bez), potwierdzonym dodatnim wynikiem punktowego testu skórnego i (lub) dodatnim mianem swoistych IgE w surowicy na alergeny pyłków traw, a także objawami klinicznie istotnymi.		
Kryteria wykluczenia	• przeciwwskazania do SLIT: ○ nadwrażliwość na którykolwiek ze składników pomocniczych ○ równoczesne stosowanie beta-blokerów ○ ciężka i/lub niestabilna astma ○ ciężki niedobór odporności lub choroba autoimmunologiczna ○ choroby nowotworowe ○ stany zapalne lub zakażenia jamy ustnej		
Charakterystyka badanej populacji (najważniejsze parametry)			
Parametr		**SLIT**	**Brak AIT**
Liczebność populacji, N		2 851	71 275
Wiek w latach, średnia (SD)	**Dzieci (5-17 lat)**	1386 (48,6)	5327 (7,5)
	Młodzież/Dorośli (≥18 lat)	1465 (51,4)	65 948 (92,5)
Płeć, n (%)	**Kobiety**	984 (34,5)	26 585 (37,3)
	Mężczyźni	1070 (37,5)	25 286 (35,5)
	Nieznana	797 (28,0)	19 404 (27,2)
Status astmy, n (%)	**Brak astmy**	2191 (76,9)	53 718 (75,4)
	Astma	604 (21,2)	14 954 (21,0)
	Historia wcześniejszej astmy	56 (2,0)	2603 (3,7)
Liczba recept na leki AR na pacjenta w ciągu roku w okresie poprzedzającym indeks	**Średnia ± SD**	2,01 ± 1,68	3,65 ± 2,83
	Zakres (n)	1-19 (2851)	1-73 (2851)
Liczba recept na leki na astmę przypadająca na jednego pacjenta w ciągu roku w okresie poprzedzającym indeks	**Średnia ± SD**	3,38 ± 2,72	3,00 ± 2,30
	Zakres (n)	1-28 (604)	1-40 (604)
Charakterystyka ocenianej interwencji			

Interwencja	Tabletki SLIT z pyłkami 5 traw (Oralair), n = 1466 pacjentów Tabletki SLIT z pyłkami 1 trawy (Grazax), n = 1385 pacjentów
Sposób podania	Zgodny z ChPL interwencji
Czas trwania badania	Okres analizy od stycznia 2009 roku do lutego 2016 roku.

Tabela 48. Charakterystyka badania *Dellivier 2017*

Badanie *Dellivier 2017*				
Ocena w skali NOS	Wysoka wiarygodność badania			
Metodyka				
Rodzaj badania	Badanie retrospektywne, prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej			
Liczba ośrodków	Niemcy,			
Populacja				
Kryteria włączenia	• Pacjenci w grupach tabletek SLIT zostali wybrani na podstawie recepty na tabletki SLIT w ≥2 kolejnych cyklach leczenia (2009-2012). • Pacjenci w grupie nie-AIT zostali wybrani na podstawie ≥1 recepty na INS w sezonie pylenia traw lub w miesiącu poprzedzającym sezon pylenia. • Kryteria włączenia dla obu grup zostały opisane w pracy *Zielen 2018*.			
Kryteria wykluczenia	• Kryteria wykluczenia dla obu grup zostały opisane w pracy *Zielen 2018*			
Charakterystyka badanej populacji (najważniejsze parametry)				
Parametr		**SLIT z pyłkami 5 traw**	**SLIT z pyłkami 1 trawy**	**Brak AIT**
Liczebność populacji, N		1 466	1 385	71 275
Wiek w latach, średnia (SD)	**Dzieci (5-17 lat)**	720 (49,1)	666 (48,1)	5,327 (7,5)
	Młodzież/Dorośli (≥18 lat)	746 (50,9)	719 (51,9)	65,948 (92,5)
Płeć, n (%)	**Kobiety**	536 (36,6)	486 (35,1)	26,585 (37,3)
	Mężczyźni	498 (34,0)	534 (38,6)	25,286 (35,5)
	Nieznana	432 (29,5)	365 (26,4)	19,404 (27,2)
Status astmy, n (%)	**Brak astmy**	1,138 (77,6)	1,053 (76,0)	53,718 (75,4)
	Astma	304 (20,7)	300 (21,7)	14,954 (21,0)
	Historia wcześniejszej astmy	24 (1,6)	32 (2,3)	2,603 (3,7)
Liczba recept na leki AR na pacjenta w ciągu roku w okresie poprzedzającym indeks	**Średnia ± SD**	1,93 ± 1,51	2,09 ± 1,84	3,65 ± 2,83
	Zakres (n)	1–15 (1,466)	1–19 (1,385)	1–73 (71,275)
Liczba recept na leki na astmę przypadająca na jednego pacjenta w ciągu roku w okresie poprzedzającym indeks	**Średnia ± SD**	3,36 ± 2,58	3,40 ± 2,87	3,00 ± 2,30
	Zakres (n)	1–16 (304)	1–28 (300)	1–40 (14,954)
Charakterystyka ocenianej interwencji				

Interwencja	Tabletki SLIT z pyłkami 5 traw (Oralair) Tabletki SLIT z pyłkami 1 trawy (Grazax)
Sposób podania	Zgodny z ChPL interwencji
Czas trwania badania	Okres analizy od stycznia 2009 roku do lutego 2016 roku.

Tabela 49. Charakterystyka badania *Eberle 2014*

Badanie *Eberle 2014*				
Ocena w skali NICE	7/8 punktów (szczegółowe informacje zamieszczono w rozdziale 14.6.1.1)			
Metodyka				
Rodzaj badania	Badanie obserwacyjne (PASS), prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej			
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, N=207, Niemcy			
Populacja				
Kryteria włączenia	• Pacjenci w wieku od 5-7 roku życia z objawowym sezonowym alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw lub zbóż • Pozytywny wynik testu skórnego lub/i obecność IgE w odpowiedzi na alergeny pyłków traw lub zbóż • Potwierdzona przez lekarza prowadzącego diagnoza alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołana przez alergeny pyłków traw (z lub bez łagodną do umiarkowanej postacią astmy)			
Kryteria wykluczenia	• Inne przeciwwskazania do AIT • Nadwrażliwości na składniki AIT • Poważne zaburzenia funkcji układu immunologicznego lub obecność chorób autoimmunologicznych • Jednoczesna terapia β blokerami • Choroby nowotworowe • Niestabilna postać astmy (FEV1 <70% wartości predykcyjnej) • Stany zapalne w obrębie jamy ustanej z towarzyszącymi poważnymi objawami (owrzodzenia, grzybica jamy ustnej lub liszaj płaski)			
Charakterystyka badanej populacji (najważniejsze parametry)				
Parametr		**Dzieci (5-11 lat)**	**Młodzież (12-17 lat)**	**Łącznie**
Liczebność populacji, N		457 (55,1)	372 (44,9)	829 (100)
Wiek w latach	**Średnia (SD)**	8,4 (1,9)	14,0 (1,7)	10,9 (3,3)
Płeć, n (%)	**Kobiety**	34,8	41,7	37,9
	Mężczyźni	65,2	58,3	62,1
n (%)	**Objawy**	453 (99,1)	372 (100)	825 (99,5)
	ANN	386 (84,5)	320 (86,0)	706 (85,2)
	Zapalenie spojówek	51 (11,2)	55 (14,8)	106 (12,8)
	Astma	158 (34,6)	138 (37,1)	296 (35,7)
	Atopowe zapalenie skóry	74 (16,2)	47 (12,6)	121 (14,6)
Wiek w momencie zdiagnozowania ANN	**Średnia (SD)**	6,0 (2,3)	10,0 (3,2)	78 (3,4)

Inne alergie, n (%)		370 (81,0)	301 (80,9)	671 (80,9)
Stopień nasilenia symptomów wg ARIA, n (%)	**Brak symptomów**	4 (0,9)	2 (0,5)	6 (0,7)
	Łagodne	78 (17,1)	68 (18,3)	146 (17,6)
	Umiarkowane do ciężkich	375 (82,1)	301 (81,1)	676 (81,6)
Rodzaj ANN, n (%)	**Brak symptomów**	4 (0,9)	2 (0,5)	6 (0,7)
	Okresowy	231 (50,5)	177 (47,7)	408 (49,3)
	Przewlekły	222 (48,6)	192 (51,8)	414 (50,0)
Charakterystyka ocenianej interwencji				
Interwencja		Oralair 300 IR skład produktu zgodny z CHPL		
Sposób podania		Jedna tabletka dziennie podawana podjęzykowo rano przed posiłkiem		
Czas trwania badania		Cztery miesiące przed rozpoczęciem sezonu pylenia do dnia zakończenia sezonu pylenia traw (6 mcy)		

Tabela 50. Charakterystyka badania *Pfaar 2015*

Badanie *Pfaar 2015*		
Ocena w skali NICE	7/8 punktów (szczegółowe informacje zamieszczono w rozdziale 14.6.1.1)	
Metodyka		
Rodzaj badania	Badanie prospektywne, prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, Niemcy, N=354	
Populacja		
Kryteria włączenia	• Dorośli pacjenci, powyżej 18 r.ż i starsi, z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez IgE-zależne pyłki traw (z zapaleniem spojówek lub astmą lub bez), potwierdzonym dodatnim wynikiem punktowego testu skórnego i (lub) dodatnim mianem swoistych IgE w surowicy na alergeny pyłków traw, a także objawami klinicznie istotnymi.	
Kryteria wykluczenia	• przeciwwskazania do SLIT: ○ nadwrażliwość na którykolwiek ze składników pomocniczych ○ równoczesne stosowanie beta-blokerów ○ ciężka i/lub niestabilna astma ○ ciężki niedobór odporności lub choroba autoimmunologiczna ○ choroby nowotworowe ○ stany zapalne lub zakażenia jamy ustnej	
Charakterystyka badanej populacji (najważniejsze parametry)		
Parametr		**Analiza bezpieczeństwa**
Liczebność populacji, N		808
Wiek w latach	**Średnia (SD)**	34,7 ± 12,3
	Mediana (zakres)	33,0 (18–82)
Płeć, n (%)	**Kobiety**	444 (55,0)
	Mężczyźni	364 (45,0)
Objawy n (%)	**ANN**	804 (99,5)
	Zapalenie spojówek	625 (77,4)

	Astma alergiczna	189 (23,4)
Stopień nasilenia ANN w sezonie pylenia traw 2008, n (%)	**Łagodny**	41 (5,1)
	Umiarkowany	323 (40,0)
	Ciężki	433 (53,6)
Stopień nasilenia zapalenie spojówek w sezonie pylenia traw 2008, n (%)	**Łagodny**	167 (20,7)
	Umiarkowany	301 (37,3)
	Ciężki	232 (28,7)
Historia immunoterapii, n (%)	**Nie (pierwsza immunoterapia)**	634 (78,5)
	Tak, ukończona	146 (18,1)
	Nie, zmiana	28 (3,5)
Alergie współistniejące, n (%)	**Tak**	580 (71,8)
Charakterystyka ocenianej interwencji		
Interwencja		Oralair 300 IR, skład produktu zgodny z ChPL
Sposób podania		Jedna tabletka dziennie podawana podjęzykowo rano przed posiłkiem
Czas trwania badania		Badanie przeprowadzono między wrześniem 2008 a grudniem 2009; Immunoterapię podjęzykową rozpoczęto około 4 miesiące przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia traw i kontynuowano ją przez cały sezon (zgodnie ze schematem leczenia przedstawionym w charakterystyce produktu leczniczego)

Tabela 51. Charakterystyka badania *Shah-Hosseini 2015*

Badanie *Shah-Hosseini 2015*	
Ocena w skali NICE	7/8 punktów (szczegółowe informacje zamieszczono w rozdziale 14.6.1.1)
Metodyka	
Rodzaj badania	Badanie prospektywne, prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, Niemcy
Populacja	
Kryteria włączenia	• Głównym kryterium włączenia była obecność natychmiastowej choroby alergicznej (alergia typu 1, zgodnie z klasyfikacją Gella i Coombsa) • Pozytywny wynik testu skórnego lub/i obecność IgE w odpowiedzi na alergeny pyłków traw lub zbóż • Klinicznie istotne objawy alergiczne wywołane przez alergeny pyłków traw, w tym alergiczny nieżyt nosa i/lub zapaleniem spojówek w ciągu co najmniej 2 poprzednich sezonów pylenia
Kryteria wykluczenia	• Za kryterium wykluczenia uznano przeciwskazania do stosowania tabletki Oralair, określone w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), m.in.: ○ ciężka/niestabilna astma, zażywanie beta-blokerów, ciężki niedobór odporności lub choroba autoimmunologiczna, choroba nowotworowa, ciężki stan zapalny jamy ustnej (tj. owrzodzenie, liszaj płaski)
Charakterystyka badanej populacji (najważniejsze parametry)	

Parametr		Polialergiczni pacjenci	Monoalergiczni pacjenci	Łącznie
Liczebność populacji, N		962 (68,3)	446 (31,7)	1408 (100,0)
Populacja, n (%)	**Dzieci/młodzież (≤17 r.ż.)**	308 (32,3)	126 (28,3)	434 (31,0)
	Dorośli (≥ 18 r.ż.)	647 (67,7)	319 (71,7)	966 (69,0)
	Brak danych dotyczących grupy wiekowej	7	1	8
Wiek w latach	**Mediana (zakres)**	25 (4-75)	27 (4-69)	26 (4-75)
	Średnia (SD)	27,2 ± 14,8	28,0 ± 14,8	27,4 ± 14,8
Płeć, n (%)	**Kobiety**	494 (51,5)	214 (48,1)	708 (50,4)
	Mężczyźni	bd	bd	bd
Udokumentowana historia ANN, n(%)		930 (97,6)	399 (90,9)	1329 (95,5)
Czas trwania ANN, lata	**Mediana (zakres)**	5 (0-51)	3 (0-44)	4 (0-51)
	Średnia (SD)	7,8 ± 8,7	5.3 ± 6,9	7,0 ± 8,3
Udokumentowana historia zapalenia spojówek, n(%)		798 (85,6)	332 (78,1)	1130 (83,3)
Czas trwania zapalenia spojówek, lata	**Mediana (zakres)**	5 (0-51)	3 (0-44)	4 (0-51)
	Średnia (SD)	7,8 ± 8,8	5,0 ± 6,3	7,0 ± 8,2
Dodatkowe alergie, n (%)	**Pyłek drzew**	662 (68,8)	-	662 (47,0)
	Roztocza kurzu	414 (43,0)	-	414 (29,4)
	Sierść zwierzęcia	267 (27,8)	-	267 (19,0)
	Chwasty	212 (22,0)	-	212 (15,1)
	Pleśń	95 (9,9)	-	95 (6,7)
	Inne alergeny	103 (10,7)	-	103 (7,3)
Jednoczesna swoista immunoterapia (dla innych alergii), n (%)		214 (22,7)	-	214 (15,2)
Charakterystyka ocenianej interwencji				
Interwencja		Oralair, skład produktu zgodny z ChPL		
Sposób podania		Jedna tabletka dziennie podawana podjęzykowo rano przed posiłkiem; Schemat terapeutyczny i czas trwania leczenia zostały wybrane indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie ChPL i oceny klinicznej pacjenta		
Czas trwania badania		Dwuletnie; w badaniu przedstawiono dane z 12 miesięcy		

Tabela 52. Charakterystyka badania *Shah-Hosseini 2017*

Badanie *Shah-Hosseini 2017*	
Ocena w skali NICE	7/8 punktów (szczegółowe informacje zamieszczono w rozdziale 14.6.1.1)
Metodyka	
Rodzaj badania	Badanie prospektywne, prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, Niemcy, (n=327)				
Populacja					
Kryteria włączenia	• Osoby dorosłe, młodzież i dzieci (w wieku od 5 lat) z alergią na pyłki traw potwierdzoną klinicznie istotnymi objawami i dodatnim wynikiem testu skórnego lub dodatnim mianem swoistych IgE przeciwko pyłkom traw				
Kryteria wykluczenia	• Nadwrażliwość na którykolwiek z substancji pomocniczych tabletki z 5 pyłkami traw • Leczenie beta-blokerem • Ciężka lub niestabilna astma (FEV 1<70% wartości przewidywanej) • Ciężki niedobór odporności lub choroba autoimmunologiczna • Choroba nowotworowa • Zapalenie jamy ustnej (np. liszaj płaski, owrzodzenia lub grzybica)				
Charakterystyka badanej populacji (najważniejsze parametry)					
Parametr		**Łącznie**	**Wiek (lata), średnia (SD)**	**Wynik RC* w sezonie 0, średnia (SD)**	**Czas trwania RC* (lata) w momencie włączenia do badania, mediana (zakres)**
Liczebność populacji, N		1482 (100,0)	27,7 ± 14,9	4,06 ± 1,47	4,67 (0–58)
Populacja, n (%)	**Dzieci**	248 (16,9)	8,9 ± 1,8	4,10 ± 1,38	2,58 (0–9)
	Młodzież	201 (13,7)	14,4 ± 1,6	4,05 ± 1,54	3,46 (0–15)
	Dorośli	1020 (69,4)	34,9 ± 12,1	4,06 ± 1,49	6,00 (0–58)
Populacja, n (%)	**Z astmą**	522 (38,2)	28,5 ± 15,4	3,94 ± 1,72	5,58 (0–43)
	Bez astmy	846 (61,8)	27,4 ± 14,4	4,12 ± 1,31	4,50 (0–58)
Populacja, n (%)	**Polialergiczna**	1011 (69,5)	27,5 ± 14,9	4,18 ± 1,40	5,50 (0–58)
	Monoalergiczna	444 (30,5)	28,2 ± 15,0	3,78 ± 1,60	3,42 (0–44)
Charakterystyka ocenianej interwencji					
Interwencja		Oralair, skład produktu zgodny z ChPL			
Sposób podania		Jedna tabletka dziennie podawana podjęzykowo rano przed posiłkiem; Schemat terapeutyczny i czas trwania leczenia zostały wybrane indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie ChPL i oceny klinicznej pacjenta			
Czas trwania badania		Dwuletnie; w badaniu przedstawione dane z 2-letniego okresu obserwacji			

*RC (ang. *rhinoconjunctivitis,* ANNiS) (skala 0–6) w punktacji objawów zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, tj. zsumowanie wartości nasilenia nieżytu nosa (skala 0–3) i nasilenia zapalenia spojówek (skala 0–3)

Tabela 53. Charakterystyka badania *Antolin-Amerigo 2017*

Badanie *Antolin-Amerigo 2017*	
Ocena w skali NICE	6/8 punktów (szczegółowe informacje zamieszczono w rozdziale 14.6.1.1)
Metodyka	
Rodzaj badania	Badanie przekrojowe, prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, Hiszpania
Populacja	
Kryteria włączenia	• Pacjenci w wieku ≥6 lat z umiarkowanym do ciężkiego ANNiS na pyłki traw

Kryteria wykluczenia	• Pacjenci, którzy otrzymali jakąkolwiek inną formę AIT lub Ci, którzy nie byli w stanie przestrzegać protokołu badania				
Charakterystyka badanej populacji (najważniejsze parametry)					
Parametr		**Dzieci (6-11 lat)**	**Młodzież (12-17 lat)**	**Dorośli (≥18)**	**Łącznie**
Liczebność populacji, N		116	87	388	591
Wiek w latach	**Średnia (SD)**	9,0 (1,5)	14,5 (1,8)	33,9 (11,2)	26,2 (14,2)
Płeć, n (%)	**Kobiety**	bd	bd	bd	bd
	Mężczyźni	75 (64,7)	54 (62,1)	194 (50,0)	323 (54,7)
Czas trwania ANNiS	**Średnia (SD) lat**	3,9 (2,0)	5,9 (3,3)	10,4 (8,7)	8,45 (7,7)
Choroby współistniejące, n (%)	**Tak**	94 (81,0)	66 (75,9)	263 (67,8)	423 (71,6)
	Astma	72 (62,1)	54 (62,1)	206 (53,1)	332 (56,2)
	Zapalenie zatok	4 (3,4)	2 (2,3)	23 (5,9)	29 (4,9)
	Polipowatość nosa	1 (0,9)	bd	2 (0,5)	3 (0,5)
	Zapalenie ucha	5 (4,3)	1 (1,1)	6 (1,5)	12 (2,0)
	Wyprysk (egzema)	13 (11,2)	3 (3,4)	19 (4,9)	35 (5,9)
	Pokrzywka	2 (1,7)	6 (6,9)	12 (3,1)	20 (3,4)
	Atopowe zapalenie skory	32 (27,6)	10 (11,5)	25 (6,4)	67 (11,3)
	Ból głowy	5 (4,3)	5 (5,7)	36 (9,3)	46 (7,8)
	Alergia pokarmowa	15 (12,9)	8 (9,2)	44 (11,3)	67 (11,3)
	Alergia na leki	bd	1 (1,1)	16 (4,1)	17 (2,9)
	Inne	5 (4,3)	1 (1,1)	14 (3,6)	20 (3,4)
Charakterystyka ocenianej interwencji					
Interwencja		Oralair, tabletka podjęzykowa			
Sposób podania		Podawana doustnie raz dziennie podjęzykowa tabletka			
Czas trwania badania		Dwuletnie (dwa sezony pylenia 2012, 2013)			

Tabela 54. Charakterystyka badania *Klein 2021*

Badanie *Klein 2021*	
Ocena w skali NICE	7/8 punktów (szczegółowe informacje zamieszczono w rozdziale 14.6.1.1)
Metodyka	
Rodzaj badania	Badanie prospektywne, prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, Niemcy
Populacja	
Kryteria włączenia	• Pacjenci w wieku co najmniej 5 lat, z objawowym sezonowym alergicznym nieżytem nosa i/lub zapalenia spojówek, wywołanym przez pyłki traw lub zbóż

Kryteria wykluczenia	• Za kryterium wykluczenia uznano przeciwskazania do stosowania tabletki Oralair, określone w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL)				
Charakterystyka badanej populacji (najważniejsze parametry)					
Parametr		**Dzieci**	**Młodzież**	**Dorośli**	**Razem**
Liczebność populacji, N		223	122	538	883
Wiek w latach	**Średnia (SD)**	9,2 (2,1)	14,6 (1,5)	36,4 (12,5)	26,5 (15,8)
	Zakres	5-12	13-17	18-78	5-78
Płeć, n (%)	**Kobiety**	79 (35,4)	56 (45,9)	304 (56,5)	439 (49,8)
	Mężczyźni	144 (64,6)	66 (54,1)	233 (43,3)	443 (50,2)
	Nieznana	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,1)
Objawy, n (%)	**ANN**	220 (98,7)	122 (100)	543 (99,3)	876 (99,2)
	Zapalenie spojówek	184 (82,5)	94 (77,0)	398 (74,0)	676 (76,6)
	Astma	87 (39,0)	34 (27,9)	123 (22,9)	244 (27,6)
Stopień nasilenia nieżytu nosa i spojówek, n (%)	**Łagodny**	60 (26,9)	34 (27,9)	124 (23,0)	218 (24,7)
	Ciężki	136 (73,1)	88 (72,1)	414 (77,0)	665 (75,3)
Rodzaj ANN wg ARIA, n (%)	**Przewlekły**	77 (34,5)	47 (38,5)	170 (31,6)	294 (33,3)
	Okresowy	144 (64,6)	75 (61,5)	365 (67,8)	584 (66,1)
	Brak odpowiedzi	2 (0,9)	0 (0,0)	3 (0,6)	5 (0,6)
Rodzaj alergii, n (%)	**Trawa**	218 (97,8)	121 (99,2)	532 (98,9)	871 (98,6)
	Żyto lub inne zboża	133 (59,6)	77 (63,1)	336 (62,5)	546 (61,8)
Alergie towarzyszące (inne niż trawy lub inne zboża), n (%)	**Tak (polialergia)**	143 (64,1)	79 (64,8)	315 (58,6)	537 (60,8)
	Nie (monoalergia)	80 (35,9)	43 (35,2)	223 (41,4)	346 (39,2)
Charakterystyka ocenianej interwencji					
Interwencja		Oralair, skład produktu zgodny z ChPL			
Sposób podania		Zaleca się rozpoczęcie leczenia około cztery miesiące przed przewidywanym początkiem sezonu pylenia i składa się ono z dwóch faz: trzydniowej fazy eskalacji dawki (dzień 1: 1 × tabletka 100 IR; dzień 2: 2 × tabletki 100 IR; dzień 3: 1 × tabletka 300 IR), po której następuje faza podtrzymująca do końca sezonu pylenia z 1 × tabletka 300 IR dziennie			
Czas trwania badania		Pacjentów obserwowano od pierwszego podania leku Oralair do końca pierwszego roku leczenia (tj. jeden cykl leczenia)			

14.5. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

14.5.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

14.5.1.1. Opis skali RoB2

Poniżej zamieszczono formularz oceny ryzyka błędu systematycznego wg skali *Risk of Bias 2* (RoB2) zalecanej przez *Cochrane Collaboration* [5].

Tabela 55. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	
Projekt badania	☐ ☑ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ ☑ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ ☑ Badanie typu *cross-over* (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	
Komparator	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	
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	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku…?	☐ ☑ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) ☐ ☑ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
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 (SAP) ☐ ☑ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis *ClinicalTrials.gov*) ☐ ☑ Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, *GSK Clinical Study Register*) ☐ ☑ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☐ ☑ Abstrakty konferencyjne dot. badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
	☐ ☑ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) ☐ ☑ Wniosek do komisji etyki badań ☐ ☑ Podsumowanie z bazy grantów (np. *NIH RePRTER* lub *Research Councils UK Gateway to Research*) ☐ ☑ Osobista komunikacja z badaczem ☐ ☑ Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
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?		T / PT / PN / N / BI
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		**Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia**
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND / Faworyzuje eksperyment / 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 im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
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?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		**Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia**
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T / PT / PN / 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 / PN / N / BI
3.3 Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / 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 / PN / 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 eksperyment / 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 / PN / N / BI
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		T / PT / PN / N / BI
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?		ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
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 otrzymywanej 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 eksperyment / 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 niezaślepione 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 eksperyment / 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 eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne

Oznaczenia: T – tak; PT - prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.
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 do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

14.5.1.1. Wyniki RoB2 dla badania *Brewczynski 1999*

Tabela 56. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie *Brewczynski 1999*

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Szczegóły badania:		
Referencja	*Brewczynski 1999*	
Projekt badania	☐ ☑ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:		
Interwencja	Purethal	
Komparator	Placebo	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	Ocena nasilenia objawów w sezonie pylenia (SS)	
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	MD = -0,98 (95% CI: -1,97; 0,02) p = 0.0551	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku…?	☐ ☑ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☐ ☑ Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☑ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
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?	Przydział pacjentów do grup był losowy	BI
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak danych dotyczący zastosowanej metody randomizacji	BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak danych odnośnie do informacji czy parametry wyjściowe pacjentów pomiędzy grupami były zrównoważone	BI
Ocena ryzyka błędu		**Pewne zastrzeżenia**
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		-
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie *double-blind**	PN

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie *double-blind**	PN
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?	-	-
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	-
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		-
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		PN
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		BI
Ocena ryzyka błędu		**Pewne zastrzeżenia**
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		-
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	nie	PN
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		PT
3.3 Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		-
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		-
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?	Ocena nasilenia objawów ocena subiektywna	PN
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		PN
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt		N

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
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?		-
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		-
Ocena ryzyka błędu		**Niskie ryzyko**
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		-
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 niezaślepione dane?	Trudno powiedzieć	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?		PT
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		
Ocena ryzyka błędu		**Niskie ryzyko**
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		**Wysokie**
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?	Biorąc pod uwagę liczne braki informacji odnoszące się do kluczowych cech badania (mających wpływ na ocenę ryzyka błędu) i niewielką liczebnie próbę a także duży drop-out w opinii oceniających badanie cechuje się wysokim ryzykiem błędu	

*dotyczy tylko I roku leczenia (faza randomizowana, zaślepiona), po którym wszyscy chorzy otrzymywali Purethal
Oznaczenia: T – tak; PT - prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

14.5.1.2. Wyniki RoB2 dla badania *Didier 2007*

Tabela 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie *Didier 2007*

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	*Didier 2007*

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Projekt badania	☐ ☑ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	Oralair 300 IR
Komparator	Placebo
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS
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	Średnia RTSS: 3,58 ± 3,0; P = .0001
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐ ☑ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☐ ☑ Nie dotyczy
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☐ ☑ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania

Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
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?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Grupy pacjentów zbliżone pod względem cech demograficznych i klinicznych	T
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 im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepione	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu oraz badaczami.	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa		N

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
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?		ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego 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 dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T
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
3.3 Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
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		**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 między 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?		N
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

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej 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 raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione 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?		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

Oznaczenia: T – tak; PT - prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

14.5.1.3. Wyniki RoB2 dla badania *Wahn 2009*

Tabela 58. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie *Wahn 2009*

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	*Wahn 2009*
Projekt badania	☐ ☑ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	Oralair 300 IR
Komparator	Placebo
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
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	RTSS: P = .001	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐ ☑ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☐ ☑ Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☐ ☑ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
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?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja blokowa ze stratyfikacją (ze względu na ośrodek)	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		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 im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepione	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
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?		ND
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 przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego 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 dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T
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
3.3 Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
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		**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 między 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?		N
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
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		**Niskie**

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
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 niezaślepione 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?		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

Oznaczenia: T – tak; PT - prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

14.5.1.1. Wyniki RoB2 dla badania *Didier 2011*

Tabela 59. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie *Didier 2011*

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	*Didier 2011*
Projekt badania	☐ ☑ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	Oralair 300 IR
Komparator	Placebo
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAdSS) w trzecim sezonie pylenia
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	AAdSS: redukcja z 36,0%; P <.0001
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐ ☑ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☐ ☑ Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☐ ☑ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
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?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja w stosunku 1:1:1; lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		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 im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepione	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
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 przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
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 dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T
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
3.3 Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
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		**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 między 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?		N
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
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej 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 raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?		T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
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

Oznaczenia: T – tak; PT - prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

14.5.1.2. Wyniki RoB2 dla badania *Cox 2012*

Tabela 60. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie *Cox 2012*

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	*Cox 2012*
Projekt badania	☐ ☑ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	Oralair 300 IR
Komparator	Placebo
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	Średnia dzienna nasilenia objawów i zużycia leków CS (ang. *daily* CS)
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	CS: Średnia dzienna wartość CS w okresie pylenia była istotnie niższa w grupie leczonej aktywnie w porównaniu z grupą placebo (-0,13; 95% CI, -0,19 do -0,06; P = .0003; względna redukcja: 28,2%; 95% CI, 13,0% do 43,4%)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐ ☑ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☐ ☑ Nie dotyczy
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☐ ☑ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
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?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja w stosunku 1:1:1; lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		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 im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepione	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
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 przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego 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 dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub		T

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		
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
3.3 Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
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		**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 między 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?		N
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
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej 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 raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione 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?		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

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		**Niskie**
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND

Oznaczenia: T – tak; PT - prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

14.5.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

14.5.2.1. Opis skali AMSTAR 2

Poniżej przedstawiono formularz oceny jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 [8].

Tabela 61. Ocena jakości przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR 2

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Nie
Jeśli „tak”: • Populacja • Interwencja • Komparator • Punkty końcowe • Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)	
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Częściowo tak ☐ ☑ Nie
Jeśli „częściowo tak”: Autorzy stwierdzają, że istnieje pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych: • Pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć • Strategia wyszukiwania • Kryteria włączenia i wykluczenia • Ocena ryzyka błędu systematycznego	Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo protokół powinien być zarejestrowany i mieć sprecyzowane: • Plan metaanalizy/syntezy *oraz* • Plan badania przyczyn heterogeniczności • Wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): • wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT • *lub* wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) • *lub* wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT	
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Częściowo tak ☐ ☑ Nie
Jeśli „częściowo tak” (wszystkie poniższe): • przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego) • podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania	Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz wszystkie poniższe: • przeszukano listę referencji / bibliografię badań włączonych • przeszukano rejestry badań / prób klinicznych

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	
• wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)	• zawarto bądź konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie • przeszukano szarą literaturę w danym temacie • przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwoje analityków?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): • co najmniej dwoje analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji kompromisowej • *lub* co najmniej dwoje analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka	
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwoje analityków?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): • co najmniej dwoje analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych • *lub* co najmniej dwoje analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka	
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Częściowo tak ☐ ☑ Nie
Jeśli „częściowo tak” (wszystkie poniższe): • przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu	Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo: • wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Częściowo tak ☐ ☑ Nie
Jeśli „częściowo tak” (wszystkie poniższe): • opis populacji • opis interwencji • opis komparatorów • opis punktów końcowych • opis metodyki badań	Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo: • szczegółowy opis populacji • szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy) • opis ośrodków badania • zakres czasowy okresu obserwacji
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Częściowo tak ☐ ☑ Nie
RCTs Jeśli „częściowo tak”, musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniższe): • z nieukrytej alokacji pacjentów do grup • z braku zaślepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych, tj. zgony z dowolnej przyczyny)	**RCTs** Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniższe): • z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup • z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	
nRCTs Jeśli „częściowo tak”, musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniższe): • z czynników zakłócających • z błędu selekcji	**nRCTs** Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniższe): • z metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników • z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Nie
Jeśli „tak”, wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego).	
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Nie ☐ ☑ Nie dotyczy (brak metaanalizy)
RCTs Jeśli „tak” (wszystkie poniższe): • autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych • autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność (jeśli obecna) • autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności	**nRCTs** Jeśli „tak” (wszystkie poniższe): • autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych • autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność (jeśli obecna) • autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych • autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Nie ☐ ☑ Nie dotyczy (brak metaanalizy)
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): • włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu • jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu	
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): • włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu	

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	
• jeśli włączono badania RCT z pośrednim lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki	
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie do zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Nie
Jeśli „tak" (jedno z poniższych): • nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach • jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu	
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Nie ☐ ☑ Nie dotyczy (brak metaanalizy)
Jeśli „tak", przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu.	
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Nie
Jeśli „tak" (jedno z poniższych): • autorzy raportowali brak konfliktu interesów • autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązali potencjalny konflikt interesów	

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 62. Interpretacja oceny wiarygodności przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Umiarkowana	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Niska	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
	liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada więcej niż jedną wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

- Wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z pośredniej na niską.

14.5.2.2. Wyniki oceny jakości przeglądów systematycznych

Tabela 63. Ocena jakości przeglądów systematycznych w analizie wg skali AMSTAR 2 (krytyczne domeny zostały pogrubione)

Domeny	*Dranitsaris 2014* [23]	*Di Bona* [24]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „*a priori*" przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	TAK
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE	NIE
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	CZĘŚCIOWO TAK	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	NIE	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	NIE	NIE
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	NIE	NIE
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie do zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	TAK	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	TAK
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK	TAK
Podsumowanie oceny – jakość przeglądu systematycznego	**Krytycznie niska**	**Umiarkowana**

14.6. Ocena badań w skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 64. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

Nr	Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5.	Czy badanie było prospektywne?
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8.	Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

14.6.1.1. Wyniki oceny NICE dla badań RWE

Tabela 65. Ocena badań RWE według skali NICE

Nr	Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	*Eberle 2014*		*Pfaar 2015*		*Shah-Hosseini 2015/Shah Hosseini 2017*		*Antolin-Amerigo 2017*		*Klein 2021*	
		Odp.	*Pkt*	*Odp.*	*Pkt*	*Odp.*	*Pkt*	*Odp.*	*Pkt*	*Odp.*	*Pkt*
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1
5.	Czy badanie było prospektywne?	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Nie	0	Tak	1
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny (pacjenci byli włączani kolejno)?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1
8.	Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach (w podziale na grupy pacjentów, np. stopień zaawansowania choroby, charakterystyka pacjentów, inne czynniki)?	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1
	SUMA	7/8 pkt		7/8 pkt		7/8 pkt		6/8 pkt		7/8 pkt	

14.6.2. Ocena badań w skali NOS

Skala *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) służy do oceny badań dla bez randomizacji i badań kohortowych z grupą kontrolną.

Tabela 66. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych

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*	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
	a) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji * b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _(postać choroby)_____ w populacji c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
	a) dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji* b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
	a) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * b) ustrukturyzowany wywiad c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
	a) tak * b) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
	a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
	a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby * b) łączenie rekordów (ang. *record linkage*) c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
	a) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)* b) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

	a) tak b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania d) nie podano e) Nie dotyczy (badanie w toku)

14.6.2.1. Wyniki oceny NOS

Tabela 67. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – *Zielen 2018*

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*	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
	e) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji * Dane dotyczące dorosłych pacjentów z wykorzystaniem bazy longitudinalnych danych aptecznych w Niemczech (LRx, IMS Health, Frankfurt nad Menem, Niemcy). f) w pewnym stopniu reprezentuje średni _(postać choroby)_____ w populacji g) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy h) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
	d) dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji* e) dobrani w inny sposób f) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
	e) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * Baza longitudinalnych danych aptecznych (recept) f) ustrukturyzowany wywiad g) spontaniczne raportowanie h) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
	c) tak * d) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
	c) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) d) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
	e) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby * f) łączenie rekordów (ang. *record linkage*) g) spontaniczne zgłoszenia pacjentów h) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

	c) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)* Całkowity okres obserwacji trwał od stycznia 2009 roku do lutego 2016 roku – 7 lat d) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
	f) tak g) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania h) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania Brak opisu pacjentów utraconych z badania i) nie podano j) nie dotyczy (badanie w toku)

Tabela 68. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – *Dellivier 2017*

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*	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
	i) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji * Dane dotyczące dorosłych pacjentów z wykorzystaniem bazy longitudinalnych danych aptecznych w Niemczech (LRx, IMS Health, Frankfurt nad Menem, Niemcy). j) w pewnym stopniu reprezentuje średni _(postać choroby)_____ w populacji k) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy l) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
	g) dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji* h) dobrani w inny sposób i) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
	i) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * Baza danych aptecznych (recept) j) ustrukturyzowany wywiad k) spontaniczne raportowanie l) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
	e) tak * f) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
	e) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) f) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

Ocena efektów zdrowotnych	i) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby * j) łączenie rekordów (ang. *record linkage*) k) spontaniczne zgłoszenia pacjentów l) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
	e) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)* Styczeń 2009 - luty 2016 – 7 lat f) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
	k) tak l) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania m) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania Brak opisu pacjentów utraconych z badania n) nie podano o) nie dotyczy (badanie w toku)

Tabela 69. Wyniki oceny NOS dla badania *Zielen 2018/Dellivier 2017*

Badanie	Dobór pacjentów				Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych		
Pytanie	**1**	**2**	**3**	**4**	**1**	**1**	**2**	**3**
Zielen 2018/ Dellivier 2017	*	*	*	*	*	-	*	-