

*Uzupełnienie analityków Instytutu
Arcana do raportu HTA dla produktu
lecniczego Oralair® w odpowiedzi na
uwagi Prezesa AOTM zawarte w
piśmie Ministra Zdrowia MZ-PLR-
4600.1665.2015.1.BR.*

Instytut Arcana

Ul. Płk. St. Dąbka 8
30-732 Kraków, Poland
Tel. +48 12 26 36 038



Uwagi zawarte w piśmie Ministra Zdrowia MZ-PLR-4600.1665.2015.I.BR .i odpowiedzi

Instituto Arcana (InAr):

Punkt 1: „Informacje zawarte w analizach są nieaktualne na dzień złożenia wniosku w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej (§2 Rozporządzenia) w wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną publikację kwalifikującą się do włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, opublikowaną po dacie zakończenia wyszukiwania a przed datą złożenia wniosku refundacyjnego; 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.. W związku z powyższym niespełniony jest także §4. Ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia.”

InAr:

Instytut Arcana zgadza się z uwagą MZ. Ostatnie przeszukiwanie badań pierwotnych do przeglądu systematycznego dla produktu leczniczego Oralair® przeprowadzono w dniu 11.05.2015 r., podczas gdy praca *Didier 2015* została opublikowana w formie elektronicznej dnia 22.05.2015 r., czyli jak słusznie zauważono **po dacie wyszukiwania Wnioskodawcy**, lecz przed datą złożenia wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Oralair®. W związku z przedstawieniem przez autorów pracy *Didier 2015* danych dotychczas nieopublikowanych (tj. danych z badania VO53 (*Didier 2011*) dla I, II roku leczenia dla trzech punktów końcowych tj. RTSS, DCS, oraz RMS (dane przedstawiono graficznie) nastąpiła konieczność modyfikacji kilku podrozdziałów poświęconych ocenie skuteczności Oralair® 300 IR vs PLC w populacji dorosłych (rozdział 6; podrozdziały 6.6 oraz 6.6.1 6.6.2 oraz 6.6.3 AKL) jak również rozdziału dotyczącego porównania pośredniego Oralair® 300 IR vs rSCIT w populacji dorosłych (rozdział 10 AKL). Zmodyfikowano również rozdział 12 AKL w celu przedstawienia danych dla 5 roku trwania badania oraz fragmenty streszczenia gdzie przedstawione są wyniki zarówno porównania pośredniego jak również wyniki z wymienionych wyżej podrozdziałów.

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej dla porównania Oralair® 300 IR vs rSCIT nie wpłynęły na zmianę wnioskowania dotyczącego porównywanych technologii, a tym samym na poczynione dotychczas założenia w analizie ekonomicznej (zasadność przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów).

Zaktualizowane rozdziały/podrozdziały, które wymagały uzupełnienia, stanowią załącznik do niniejszego dokumentu. Numery rozdziałów przedstawione w załączniku są zbieżne z numerami rozdziałów, które należy zastąpić w tych miejscach odpowiednimi rozdziałami z niniejszego załącznika.

Przedstawienie danych zawartych z pracy *Didier 2015* jest konieczne, aby został spełniony warunek opisany w §4. Ust.3. pkt 2. Rozporządzenia.

Punkt 2: „Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w szczególności współczynnika zapadalności stanu klinicznego wskazanego we wniosku odnoszącego się do polskiej populacji. W opinii Agencji w opisie problemu zdrowotnego brakuje także informacji dotyczących zagadnienia, jakie gatunki traw w Polsce w czasie sezonu pylenia najczęściej przyczyniają się do występowania alergicznego nieżyty nosa”.

InAr:

Nie zidentyfikowano wskaźników zapadalności dla danego stanu klinicznego dla populacji polskiej, z tego samego powodu brak ich w Analizie klinicznej. Światowa Organizacja Alergii wskazuje, iż od początku XX wieku obserwuje się stały wzrost liczby zachorowań na choroby alergiczne w tym alergiczny nieżyt nosa na całym świecie, zwłaszcza wśród rasy białej co tłumaczy się negatywnymi skutkami urbanizacji.^{1,2, 3,4}

Należy nadmienić, że podobnie w dokumentach refundacyjnych (APD) dla produktu leczniczego Hitaxa® z początku 2013 roku znajduje się informacja, iż „brak jest jednak aktualnych i dokładnych danych dotyczących zapadalności na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa w populacji polskiej [5str.19].

Odnosząc się do podania konkretnych gatunków traw występujących w Polsce:

W warunkach klimatycznych Polski przyczyną objawów alergii są gatunki traw dziko rosnących i uprawnych z podrodziny Pooideae. W okresie sezonu pylenia, koncentracja w powietrzu pyłków pochodzących z ponad 150 gatunków traw jest bardzo wysoka. Pyłki poszczególnych gatunków Pooideae wykazują duże podobieństwo morfologiczne uniemożliwiające identyfikację konkretnego gatunku traw będącego ich źródłem. Określenie gatunku trawy odpowiedzialnej za objawy alergii utrudnia dodatkowo fakt ścisłego pokrywania się ich okresu pylenia, którego początek, czas trwania i intensywność zależą od tych samych i wspólnych dla Pooideae czynników klimatycznych: temperatury, wilgotności i stopnia zachmurzenia. Pacjent z objawami alergii na pyłki traw jest zatem ekspozowany równocześnie na pyłki wielu gatunków traw w zmieniających się, trudnych do oceny proporcjach jakościowych i ilościowych. Nie jesteśmy w stanie ocenić, na który gatunek traw reaguje konkretny pacjent i czy jest to reakcja alergiczna na jeden, kilka czy wiele gatunków traw.

W praktyce do oceny „uczulenia na trawy” przy pomocy testów skórnych używamy zwykle ekstraktu alergenowego mieszanki kilku gatunków traw,⁸ tych samych lub niemal tych samych, które obecne są w szczepionce Oralair®. Poszczególne gatunki traw są tak blisko ze sobą spokrewnione, że alergeny zawarte w ich ziarnach pyłku mają prawie identyczną budowę (zgodność sekwencji aminokwasów dochodzi do 95%), dlatego całą rodzinę traw traktuje się jako całość.⁹

Homologia budowy alergenów różnych traw tłumaczy reaktywność krzyżową pomiędzy alergenami poszczególnych ich gatunków na poziomie odpowiedzi humoralnej (IgE, IgG), jaki i na poziomie odpowiedzi limfocytów T.⁸

Przyjmuje się, iż dla naszej strefy klimatycznej, w tym Polski, alergenami o największym potencjale alergizującym są pyłki pięciu traw (*Poa pratensis*, *Pleum pratense*, *Lolium perenne*, *Dactylis glomerata*, *Anthoxantum odoratum*).⁶

Kompozycja szczepionki stanowiącej ekstrakt alergenowy pięciu traw, typowych dla naszej strefy klimatycznej, wynika z przekonania, że taki skład szczepionki najlepiej „imituje” naturalną ekspozycję

¹ Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy. 2008 Apr;63 Suppl 86:8-160.

² WAO White Book on Allergy, World Allergy Organization 2011

³ European allergy white paper, The UCB Institute of Allergy. Allergic disease as a public health problem in Europe, 1997

⁴ Leynart B, Neukrich C., Kony S. Et al., Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population based study, Journal of Allergy Clin Immunology 2004 1: 86-93

⁵ http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/223/AW/APD%20Hitaxa%20%28roztwor%20doustny%29%2007.10.2013%20w_Zredagowany.pdf

⁶ Moingeon P, Hrabina M, Bergmann KC, Jaeger S, Frati F, Bordas V, Peltre G. Specific immunotherapy for common grass pollen allergies: pertinence of a five grass pollen vaccine. Int Arch Allergy Immunol. 2008;146(4):338-42

na wielogatunkowy i „wielomolekularny” aerosol pyłków, którym inhalują się pacjenci uczuleni na trawę.⁸

Takim składem charakteryzują się produkty firmy Stallergens w tym produkt Oralair®, którego skuteczność została potwierdzona w licznych badaniach o najwyższej wiarygodności zarówno w populacji dzieci i młodzieży jak również dorosłych. Ponadto, szczepionka Oralair® jest również skuteczna w odczulaniu w przypadku alergii na zboże, pomimo, iż nie posiada w swoim składzie takiego alergenu.⁷

Punkt. 3 „Analiza kliniczna zawiera niepełny opis kryterium selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania (§ 4. Ust.1 pkt 1 lit a Rozporządzenia), w szczególności nie sprecyzowano populacji w zakresie występowania konkretnej jednostki chorobowej. W związku z powyższym niespełniony jest także §4. Ust.1 pkt 5 Rozporządzenia. „

InAr:

W kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego w Analizie Klinicznej (Tabela 1 oraz 2) prawdopodobnie na skutek pomyłki edytorskiej została usunięta część opisu populacji spełniającej kryteria włączenia do przeglądu badań pierwotnych: „Dzieci, młodzież (1) oraz dorośli (2)(.....) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem skórniego i/lub obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby.”

Pełny opis populacji powinien brzmieć następująco

Dorośli, młodzież i dzieci z alergicznym nieżytem nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanym przez alergeny pyłków traw z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciwpyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby

Należy podkreślić, iż istniejąca pomyłka nie wpłynęła na merytoryczną część prac związanych z selekcją badań do przeglądu systematycznego, a tym samym na jego wyniki.

Ponadto, w APD stanowiącym zgodnie z Minimalnymi Wymaganiami integralną część Analizy klinicznej w podsumowaniu zakresu analiz przedstawiono poprawny opis populacji wnioskowanej, dla której w kolejnym etapie przeprowadzono przegląd systematyczny.

Odnosząc się do zarzutu niespełniania zapisu zawartego w §4. Ust.1 pkt 5 Rozporządzenia „wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a i b.” Wnioskodawca nie może podzielić opinii Agencji. W AKL (strona: 19-20) istnieje zapis dotyczący kryteriów włączenia dla opublikowanych przeglądów systematycznych.

Punkt. 4 „Analiza kliniczna nie zawiera danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, w zachowaniu stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§8. pkt 1 Rozporządzenia), w szczególności w badaniu Corrigan 2005 na s. 82 analizy klinicznej podano odniesienie bibliograficzne, którego nie można zidentyfikować („Corrigan 2005, [25, 0]”.

InAr:

⁷ Hrabina, M., Jain, K. and Gouyon, B. (2008), Cross-reactivity between pollen allergens from common Poaceae grasses and cultivated cereals. *Clinical & Experimental Allergy Reviews*, 8: 18–20.

⁸ Nittner-Marszalska M., Immunoterapia alergenowa w ANN wywołanym przez pyłki traw. *Alergia*, 2014, 4: 28-31

⁹ www.alergie.mp.pl

W Analizie klinicznej w badaniu *Corrigan 2005* korzystano z wyników dostępnych w samej pracy jak również w części analizy z wyników pozyskanych przez autorów przeglądu systematycznego *Calderon 2010*.

Powody dla których wykorzystywano dane inne niż w pracy *Corrigan 2005* zostały przedstawione w AKL (str. 95-96).

Dlatego też w Referencjach do analizy dla badania *Corrigan 2005* dodano również prace *Calderon 2010*:

Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy* 2005 Jun;60(6):801-7.

Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis (Review) *Evid.-Based Child Health* 5: 1279–1379 (2010).

Podsumowując, wszędzie gdzie mowa o *Corrigan 2005* należy mieć na uwadze dwie prace – *Corrigan 2005* oraz przegląd systematyczny *Calderon 2010*.

Jeśli chodzi o pracę *Brewczynski 1999*, gdzie również pojawia się zapis [26, 0] jedyną referencją powinna być sama praca [26].

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

aczkolwiek wyniki tej pracy również znajdują się w przeglądzie systematycznym *Calderon 2010*.

Punkt. 5 „Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (...), w szczególności przegląd systematyczny nie spełnia kryteriów definicyjnych przeglądu systematycznego, gdyż nie zawiera kryteriów włączenia publikacji do przeglądu w zakresie populacji.”

InAr:

W rozdziale 1.8. Analizy ekonomicznej (str. 51), opisującym przeprowadzone wyszukiwanie analiz ekonomicznych zamieszczony został następujący opis:

„Kryterium włączenia zdefiniowano jako publikacje opisujące wyniki analiz ekonomicznych (cost-effectiveness, -utility, -minimization lub - consequences), oceniające opłacalność stosowania produktu Oralair® w leczeniu ANN.”

Z powyższego zdania jasno wynika, że w procesie wyszukiwania systematycznego identyfikowano publikacje, w których analizowano populację z ANN (tj. alergicznym nieżytem nosa; wyjaśnienie skrótu ANN na str. 5 analizy ekonomicznej), zatem zarzut o nieustaleniu kryteriów wyszukiwania dla populacji jest nieuzasadniony.

Punkt. 6 „Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń zdrowotnych ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).”

InAr:

Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń zdrowotnych ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku znajduje się w:

- Tabela 41, wiersz 2, kolumna 2 (str 42),
- Dodatkowo Tabela 42, wiersze 3-6, kolumna 2 (str 43),

Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń zdrowotnych ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym

wskazanim we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii znajduje się w:

- Tabela 41, wiersze 5-7, kolumna 2 (str 42).

Poziome kreski („-”) występujące w tabeli oznaczają brak refundacji produktu Oralair® w aktualnych warunkach. Jeśli użycie powyższego symbolu rodzi kłopoty interpretacyjne, znak „-” można zastąpić poprzez wpisanie kwoty 0,00 PLN.

„ (...) dane kosztowe zaprezentowane w papierowej wersji analizy ekonomicznej są rozbieżne z niektórymi wynikami zaprezentowanymi w przedłożonej elektronicznej wersji modelu tj. w papierowej wersji wyniki przedstawiono w złotych, natomiast w elektronicznej wersji w EURO”

InAr:

Uwaga dotyczy arkuszy modelu „Costs” oraz „Modelling”, w których symbole walut w komórkach walutowych bądź niestandardowych nie zostały zaktualizowane (brak zmiany z UR na PLN). Sposób zapisu w powyższych arkuszach nie wpływa na wyniki modelu (przedstawione w arkuszu „results_PL”) oraz ich spójność z dokumentem PDF.

„Analiza racjonalizacyjna nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (§7. Ust.1 pkt 2 Rozporządzenia)”

InAr:

Analiza racjonalizacyjna zawiera wymagane w §7. Ust.1 pkt 2 Rozporządzenia zestawienia tabelaryczne danych, które znajdują się w Załączniku w pkt. 5. Zawierają one szczegółowe dane o grupach limitowych, na podstawie w których oszacowano oszczędności (w wyniku wprowadzonej interwencji) w wielkości co najmniej odpowiadającej wzrostowi kosztów płatnika związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Oralair wykazanych w analizie wpływu na budżet.

„ Dodatkowo informuję, iż przedstawienie w analizach wnioskodawcy danych nieopublikowanych w sytuacji nieprzekazania wykorzystywanych źródeł do agencji skutkować będzie brakiem możliwości sprawdzenia wiarygodności ww. danych.”

InAr:

Dwa podstawowe nieopublikowane źródła danych, na podstawie których przeprowadzono analizę ekonomiczną oraz analizę wpływu na budżet (model Wnioskodawcy *Cost-effectiveness Model for Oralair® in Patients with Seasonal Grass Allergic Rhinitis* oraz wyniki badania ankietowego, w którym udział wzięło 5 ekspertów klinicznych (specjalizacja: alergologia), przeprowadzonego w lutym 2015 roku) są dostępne w postaci:

- Pliku programu *Excel 2007*, w którym model został dostosowany do warunków polskich,
- Załącznika do analizy wpływu na budżet, w którym zaprezentowano otrzymane drogą elektroniczną wyniki badania ankietowego w zakresie wykorzystanym w analizie.

W przypadku konieczności przedstawienia dodatkowych danych, prosimy o szczegółowe wskazanie dokumentów.

ZAŁĄCZNIK: zaktualizowane rozdziały/podrozdziały Analizy efektywności klinicznej po włączeniu do opracowania publikacji Didier 2015

STRESZCZENIE

Analiza porównawcza efektywności klinicznej Oralair® 300 IR z placebo w populacji dorosłych

W procesie wyszukiwania odnaleziono trzy podwójnie zaślepione badania randomizowane (Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012) spełniające kryteria włączenia do analizy, w których porównano wyniki leczenia Oralair® i placebo pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa i/lub bez zapaleniem spojówek (ANNiS) wywołanym przez pyłki traw, z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby. Włączone do analizy badania cechowały się wysoką wiarygodnością wewnętrzną oraz dużą liczebnością próby. Łącznie analizą objęto 1115 pacjentów, z czego 552 pacjentów przypisano do grupy poddanej terapii Oralair 300 IR, a 563 pacjentów do grupy placebo. We wszystkich badaniach pacjenci przyjmowali tabletki podjęzykowe Oralair® w dawce 300 IR (w jednym z ramion) lub placebo.

Czas trwania badania w pracach Didier 2007 i Cox 2012 zaplanowano na jeden sezon pylenia, podczas gdy w badaniu Didier 2011 pacjenci byli poddani leczeniu przez 3 kolejne sezony pylenia. Dodatkowo w Didier 2011 utrzymywanie się efektów leczenia zostało ocenione rok i dwa lata po zakończeniu terapii. Długość okresu leczenia (do 3 lat) oraz liczebność badanej populacji pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Ze względu na niewielką heterogeniczność metodologiczną i kliniczną włączonych badań, dla pierwszego roku leczenia przeprowadzono agregację wyników w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że leczenie Oralair® 300 IR w populacji dorosłych pacjentów z ANNiS jest względem placebo terapią o lepszej skuteczności w zakresie:

- redukcji objawów ANNiS wyrażonej średnią nasilenia objawów w sezonie pylenia (ARTSS) - różnica średnich dla pierwszego roku wynosi -0,92 (95% CI: -1,30; -0,53), dla drugiego roku -1,20 (95% CI: -1,91; -0,49) dla trzeciego -1,37 (95% CI: -2,03; -0,71) – wyniki są **istotne klinicznie** na korzyść analizowanej interwencji,
- redukcji zużycia leków wspomagających stosowanych doraźnie (RMS) – różnica średnich RMS wynosi -0,11 (95% CI: -0,15; -0,07) w pierwszym roku, -0,23 (95% CI: -0,34; -0,12) w drugim roku i -0,16 (95% CI: -0,25; -0,06) w trzecim roku – na korzyść Oralair® 300 IR,
- redukcji średniej nasilenia objawów i zużycia leków (CS) wynosi -0,14 (95% CI: -0,19; -0,10) w pierwszym roku, -0,21 (95% CI: -0,31; -0,11) w drugim roku i -0,19 (95% CI: -0,28; -0,10) w trzecim roku – na korzyść Oralair® 300 IR,
- jakości życia ocenianej wg kwestionariusza RQLQ wynosi -0,28 (95% CI: -0,37; -0,20), na korzyść Oralair® 300 IR.

Efekt trzyletniej terapii Oralair® 300 IR utrzymywał się również rok po zaprzestaniu leczenia – wykazano istotne statycznie i klinicznie (wg WAO – granicą jest różnica względna wskazująca na co najmniej 20% redukcję nasilenia objawów w skali RTSS) różnice na korzyść Oralair® 300 IR w zakresie ARTSS, RMS, średniej nasilenia objawów skorygowanej zużyciem leków (AAAdSS), średniej nasilenia objawów i zużycia leków (CS) oraz w jakości życia. W piątym roku również zaobserwowano utrzymanie się efektu terapii i wykazano istotne statycznie różnice w zakresie redukcji zużycia leków stosowanych doraźnie (RMS) oraz średniej nasilenia objawów i zużycia leków (CS) oraz istotną klinicznie różnicę w RTSS.

W zakresie bezpieczeństwa oceniono następujące punkty końcowe: zgony, przerwanie leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs). W żadnym z włączonych badań nie odnotowano wystąpienia zgonów ani przypadków wstrząsów anafilaktycznych. W większości działania niepożądane, prowadzące do przedwczesnego wycofania z badania, były związane z reakcjami w miejscu podania. Działania te miały charakter łagodny lub umiarkowany i nie były ciężkie. Nie odnotowano istotnych statycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w pierwszym roku leczenia. Iloraz szans wystąpienia co najmniej jednego TEAE ogółem w pierwszym roku wynosi 1,66 (95% CI 1,26; 2,18). W porównaniu do działań niepożądanych zgłaszanych w pierwszym okresie leczenia, podczas drugiego i trzeciego okresu leczenia zgłoszono mniej rodzajów i mniejszą częstość występowania działań

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

niepożądanych u dorosłych, którzy w badaniu klinicznym stosowali Oralair® 300 IR podczas trzech kolejnych sezonów pylenia. W grupie Oralair® 300 IR występowały znamienne statystycznie częściej: świąd jamy ustnej i podrażnienie gardła. Większość TEAEs miało charakter łagodny lub umiarkowany i dotyczyło miejsca podania.

Wyniki porównania pośredniego Oralair® 300 IR vs rSCIT w populacji dorosłych

Dwie z trzech włączonych prób klinicznych (*Didier 2007* oraz *Cox 2012*) oceniają efektywność kliniczną Oralair® 300 IR po I roku immunoterapii, podczas gdy wyniki badania *Didier 2011* przedstawiając wyniki efektywności Oralair® vs PLC po III roku immunoterapii.

Próby kliniczne oceniające efektywność kliniczną wybranych komparatorów zaprojektowano na czas jednego sezonu, dlatego też przedstawione dane prezentują skuteczność kliniczną Oralair® 300 IR vs SCIT po I roku leczenia.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic zarówno w zakresie skuteczności jak również bezpieczeństwa terapii pomiędzy porównywanymi grupami. Jednakże ze względu na brak szczegółowego zaraportowania danych dotyczących bezpieczeństwa w badaniach dla rSCIT przeprowadzenie pełnego porównania w zakresie bezpieczeństwa jest niemożliwe.

- Nasilenie objawów i zużycie leków (SMS) - $SMD_{95\%CI} = 0,14 (-0,21; 0,48)$;
- Nasilenie objawów podczas sezonu pylenia (SS) - $SMD_{95\%CI} = 0,22 (-0,11; 0,55)$;
- Zużycie leków stosowanych doraźnie (MS) - $SMD_{95\%CI} = 0,08 (-0,24; 0,40)$;
- Jakość życia (RQOL) - $MD_{95\%CI} = -0,05 (-0,51; 0,41)$;
- Przerwanie leczenia ogółem - $OR_{95\%CI} = 1,73 (0,77; 3,91)$;
- Reakcji związanych z miejscem podania - $OR_{95\%CI} = 0,22 (0,01; 4,58)$;
- Reakcji systemowych - $OR_{95\%CI} = 2,84 (0,12; 67,98)$.

6. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ORALAIR® 300 IR Z PLACEBO W POPULACJI DOROSŁYCH

6.6. Skuteczność kliniczna

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

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 I 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 *Cox 2012* zaprezentowano wyniki po I. 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 badania przedstawili wyniki bazując na danych dla populacji ITT oraz FAS.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 1].

Tabela 1. Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS) – *Didier 2007*, *Didier 2011*, *Cox 2012*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica	GRADE
I. rok							
<i>Didier 2007</i> ⁺	Oralair® 300 IR	136	3,58 (2,98)	-1,39 (-2,09; -0,69)	0,0001	-28,2%*	Wysoka
	PLC	148	4,93 (3,23)				
<i>Cox 2012</i> ^{**}	Oralair® 300 IR	208	3,21** (4,54*)	-0,95 (-1,59; -0,31)	0,004*	-22,9%	
	PLC	228	4,16** (4,51*)				

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica	GRADE
Didier 2011 [^]	Oralair® 300 IR	188	3,84** (0,23 □)	-0,47* (-1,12; 0,18)	-	-11,0%	Wysoka
	PLC	205	4,31** (0,24 □)				
Wynik metaanalizy		Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size WMD = -0,92 (-1,30; -0,53) Z test p (theta=1) < 0,0001					
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 3,5274, (df = 2) p = 0,1676 I ² (inconsistency) = 44,02%					
GRADE		Wysoka					
II. rok							
Didier 2011 [^]	Oralair® 300 IR	160	2,61** (0,23 □)	-1,20* (-1,91; -0,49)	<0,0001	-31,4%	Wysoka
	PLC	172	3,81** (0,28 □)				
III. rok							
Didier 2011 ⁺⁺	Oralair® 300 IR	149	2,67** (3,63*)	-1,37 (-2,03; -0,71)	<0,001**	-33,9%	Wysoka
	PLC	165	4,03** (3,71*)				

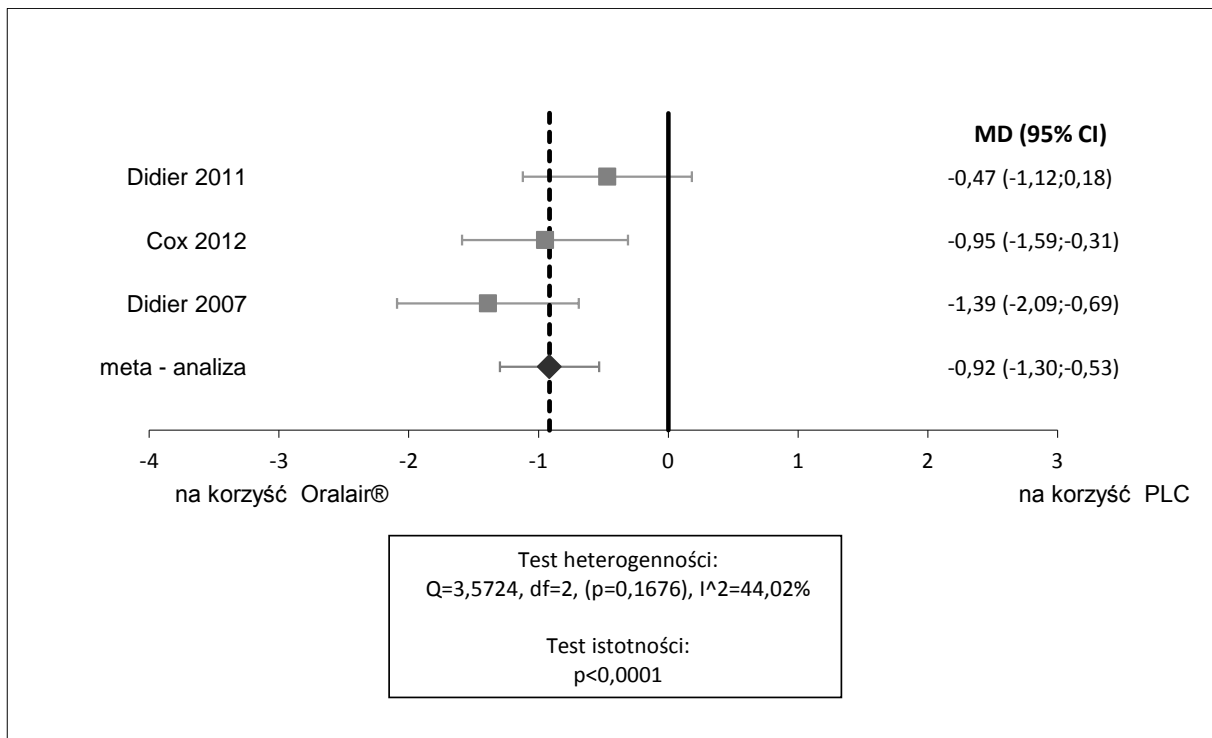
[^]wyniki przedstawione dla populacji ITT; ⁺⁺ wyniki przedstawione dla populacji FAS; * obliczono na podstawie dostępnych danych; **obliczona przez autorów metodą najmniejszych kwadratów; [^] na podstawie danych z publikacji *Didier 2015*; □ dane dla SE zostały odczytane z wykresu

W pierwszym roku obserwacji, w badaniu *Didier 2007* i *Cox 2012* różnica średnich nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS jest istotna statystycznie na korzyść Oralair® 300 IR. 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 WAO⁸, która za minimalnie istotną różnicę uznaje 20% poprawę względem PLC 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®.

Poniżej przedstawiono wynik metaanalizy średniej nasilenia objawów w sezonie pylenia mierzonej w skali RTSS na podstawie danych z badań *Didier 2007*, *Cox 2012* i *Didier 2011*, dla pierwszego roku obserwacji dla porównania Oralair® 300 IR vs PLC.

⁸ 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.

Wykres 1. Metaanaliza (fixed effects WMD) średnich nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS dla I. roku – Didier 2007, Didier 2011 (Didier 2015) Cox 2012



Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica średnich nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS dla pierwszego roku wynosi $-0,92$ (95% CI: $-1,30$; $-0,53$) i jest znamienne statystycznie na korzyść Oralair® 300 IR. Nie stwierdzono znaczącej heterogeniczności wyników (Cochran $Q = 3,5724$, $df=2$, $p=0,1676$). Różnica ta jest również istotna klinicznie zgodnie z zakresem podanym w *Devillier 2014*, minimalna istotna klinicznie różnica to ok. 1 punkt w skali RTSS⁹.

6.6.2. Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS)

Autorzy badania *Didier 2007* i publikacji *Didier 2009* przedstawili wyniki dla współczynnika RMS – zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie, ważonego rodzajem leku. Współczynnik ten jest średnią dziennych RMS w sezonie pylenia. Wyniki dla badania *Didier 2007* zostały zaprezentowane po rekomendacji WAO¹⁰ w publikacji *Didier 2009*.

W próbie klinicznej *Didier 2011* (publikacja *Didier 2015*) i badaniu *Cox 2012* zaprezentowano wyniki dla średniego dziennego RMS (ang. daily RMS) w sezonie pylenia. Średnia ta również odzwierciedla średnie dzienne zużycie leków ważne 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 badaniu *Didier 2015* zaprezentowano wyniki dla badania VO53 (*Didier 2011*), dla pierwszego i drugiego roku leczenia Oralair®300 IR, które nie zostały wcześniej opublikowane.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 2].

⁹ 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.

¹⁰ 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

Tabela 2. Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie – Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012

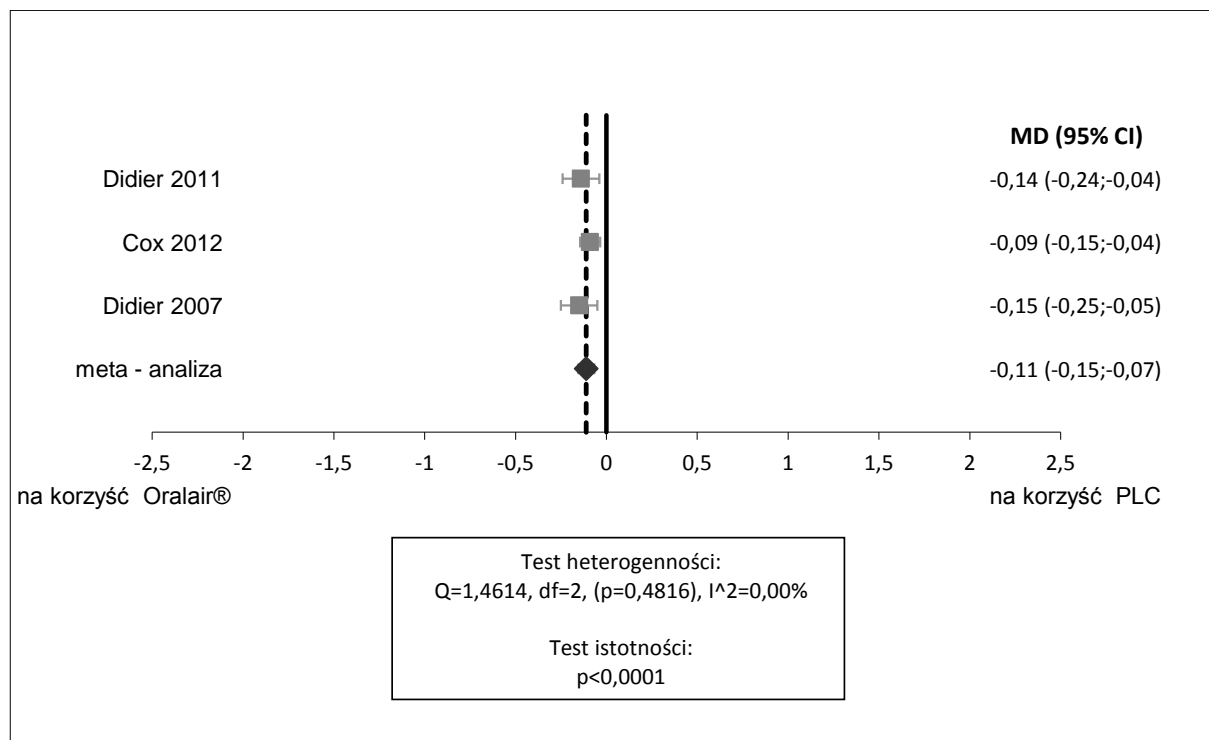
Badanie	Interwencja	N	Srednia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica	GRADE	
I. rok								
Didier 2007 ⁺	Oralair® 300 IR	136	0,28 (0,39) [^]	-0,15 ^{*^} (-0,25; -0,05)	0,004 [^]	-34,9% ^{*^}	Wysoka	
	PLC	148	0,43 (0,49) [^]					
Cox 2012 ⁺⁺	Oralair® 300 IR	208	0,11 ^{**} (0,39 [*])	-0,09 (-0,15; -0,04)	<0,001	-46,5%		
	PLC	228	0,20 ^{**} (0,39 [*])					
Didier 2011 ^{^^}	Oralair® 300 IR	188	0,49 (0,047 ^o)	-0,14 [*] (-0,24; -0,04)	<0,005	-22,5%		Wysoka
	PLC	205	0,63 (0,021 □)					
Wynik metaanalizy		Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size WMD = -0,11 (95%CI: -0,15;-0,07) Z test p (theta=1) <0,0001						
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 1,4614 (df = 2) p = 0,4816 I ² (inconsistency) = 0,00%						
GRADE		Wysoka						
II. rok								
Didier 2011 ^{^^}	Oralair® 300 IR	160	0,26 (0,039 □)	-0,23 (-0,34; -0,12)	<0,0001	-46,6%	Wysoka	
	PLC	172	0,49 (0,040 □)					
III. rok								
Didier 2011 ⁺	Oralair® 300 IR	149	0,31 ^{**} (0,51 [*])	-0,16 (-0,25; -0,06)	0,0011	-33,4%	Wysoka	
	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 2011; 5 □ 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.

Poniżej przedstawiono wynik metaanalizy średniego RMS w I. roku (jeden sezon pylenia) na podstawie wyników badań Didier 2007 (opublikowanych w Didier 2009), Didier 2011 (opublikowanych w Didier 2015) i Cox 2012 dla porównania Oralair® 300 IR vs PLC [Tabela 2].

Wykres 2. Metaanaliza zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie dla I. roku – Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012



Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica współczynników RMS (średnich zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie) wynosi -0,11 (95% CI: -0,15; -0,07) i jest znamienne statystycznie na korzyść Oralair® 300 IR. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników (Cochran Q = 1,4614, df=2, p=0,4816).

6.6.3. 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 3].

Tabela 3. Średnia nasilenia objawów i zużycia leków – Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica	GRADE
I. rok							
<i>Didier 2007</i>	Oralair® 300 IR	136	0,44 (0,36)	-0,19* (-0,28; -0,10)	<0,001	-30,2%*	Wysoka
	PLC	148	0,63 (0,39)				

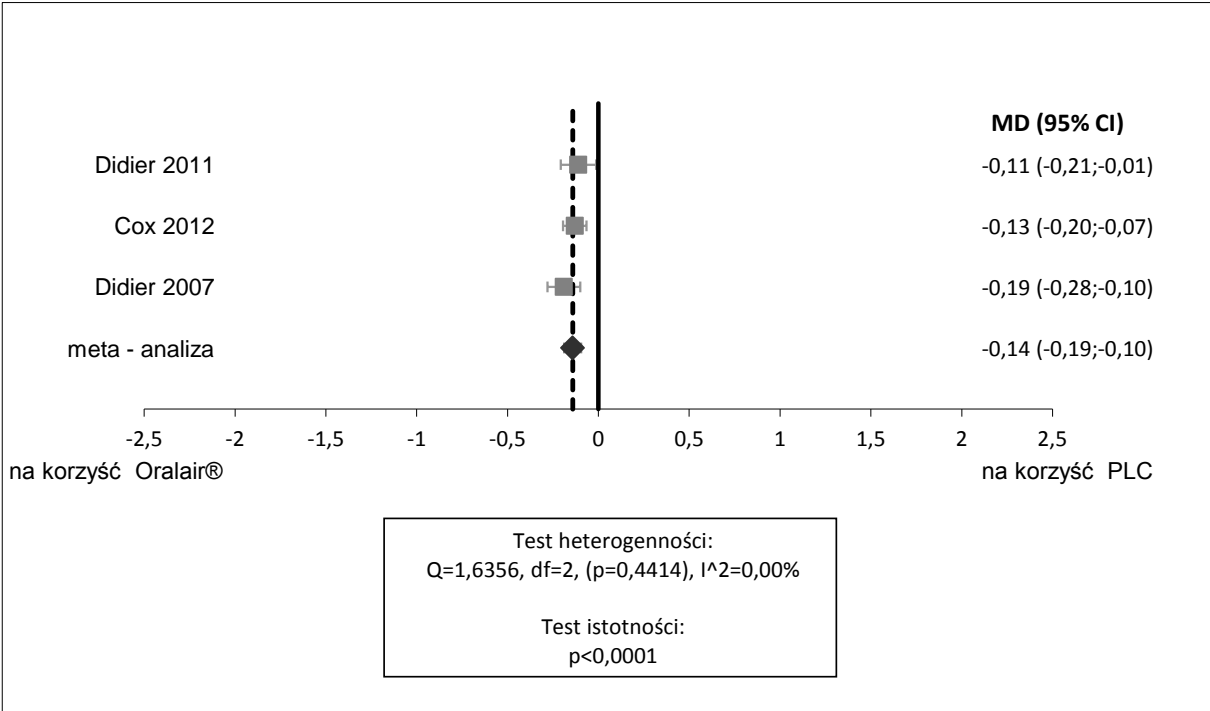
Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica	GRADE
Cox 2012 ^{**}	Oralair® 300 IR	208	0,32 ^{**} (0,48)	-0,13 (-0,19; -0,06)	0,0047	-28,2%	
	PLC	228	0,45 ^{**} (0,48)				
Didier 2011 [^]	Oralair® 300 IR	188	0,56 (0,031 □)	-	<0,005	-16,4%	
	PLC	205	0,67 (0,039 □)				
Wynik metaanalizy		Fixed effect model Mantel-Haenszel Polled effect size WMD = -0,14 (95% CI: -0,19;-0,10) Z test p (theta=1) <0,0001					
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 1,6356 (df = 2) p = 0,4414 I ² (inconsistency) = 0,00%					
GRADE		Wysoka					
II. rok							
Didier 2011 [^]	Oralair® 300 IR	160	0,35 (0,031 □)	-0,21 (-0,31; -0,11)	<0,0001	-38,0%	Wysoka
	PLC	172	0,56 (0,039 □)				
III. rok							
Didier 2011 [^]	Oralair® 300 IR	149	0,31 (0,032 □)	-0,19 (-0,28; -0,10)	<0,0001	-38,3%	Wysoka
	PLC	165	0,50 (0,031 □)				

^{*}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; □ 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 znamienne 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%.

Poniżej przedstawiono 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 [Wykres 3].

Wykres 3. Metaanaliza średnich nasilenia objawów i zużycia leków – Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012



Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica CS wynosi -0,14 (95% CI: -0,19; -0,10) i jest znamienne statystycznie na korzyść Oralair® 300 IR. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników (Cochran Q = 1,6356, df=2, p=0,4414).

10. WYNIKI PORÓWNANIA POŚREDNIEGO ORALAIR® 300 IR VS rSCIT W POPULACJI DOROSŁYCH

10.1. Wstęp

We wszystkich włączonych próbach klinicznych (Didier 2007, Didier 2011 [¹¹] oraz Cox 2012) oceniano efektywność kliniczną Oralair® 300 IR po 1 roku immunoterapii, podobnie badania oceniające efektywność kliniczną wybranych komparatorów, dlatego też przedstawione dane prezentują skuteczność kliniczną Oralair® 300 IR vs rSCIT po 1 roku leczenia.

Ocenę heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale 18.6. W tabeli poniżej przedstawiono zbieżne punkty końcowe dla badań oceniających Oralair® 300 IR oraz rSCIT vs PLC z krótkim opisem przedstawiającym sposób zaraportowania danych przez autorów badań.

¹¹ 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

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Tabela 4. Dane wykorzystane w ramach porównania pośredniego wyników: Oralair® 300 IR vs rSCIT populacja dorosłych

Punkt końcowy	Oralair® vs PLC					rSCIT vs PLC					
	Didier 2007	Didier 2011 (I rok)	Cox 2012	Brewczynski 1999	Ciebiada 2011	Corrigan 2005	Hauser 1995	Hauser 1997	Leynadier 2001	Kepil 2014	Rożniecka 1995
SS	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Nieadekwatny sposób raportowania danych*	Średnia (SD)	Brak wystarczających danych***	Nie oceniano	Brak wystarczających danych^^	Nieadekwatny sposób przedstawienia wyników**	Nieadekwatny sposób raportowania danych*
MS	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Nie oceniano	Średnia (SD)	Nie oceniano	Nie oceniano	Brak wystarczających danych^^	Nieadekwatny sposób przedstawienia wyników**	Nieadekwatny sposób raportowania danych*
SMS	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Nie oceniano	Nie oceniano	Średnia (SD)	Nie oceniano	Nie oceniano	Brak wystarczających danych^^	Nieadekwatny sposób przedstawienia wyników**	Nie oceniano
RQOL	Inny sposób przedstawienia wyników^	Inny sposób przedstawienia wyników ^	Średnia zmiana (SD)	Nie oceniano	Nie oceniano	Średnia zmiana (SD)	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nieadekwatny sposób przedstawienia wyników**	Nie oceniano
Przerwanie leczenia ogółem	n (%)	n (%) (I, II oraz III rok terapii)	n (%)	n (%)	Nie oceniano	n (%)	Nieadekwatny sposób przedstawienia wyników^^^	n (%)	n (%)	n (%)	Nie oceniano
Reakcje w miejscu podania	Nie oceniano	n (%) (I, II oraz rok terapii)	Nie oceniano	Liczba zdarzeń	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	n (%)	Nie oceniano	Nie oceniano
Reakcje systemowe	n (%) (zw z leczeniem)	Nie oceniano	Nie oceniano	Liczba zdarzeń	Nie oceniano	n (%)	Nie oceniano	Nie oceniano	n (%)	Nie oceniano	n (%)

*w badaniu oceniano jedynie objawy ze strony nosa – wyniki przedstawiono rozłącznie dla każdego z objawów; ** wartości przedstawione jako mediana; *** brak wartości liczbowych pozwalających na ich wykorzystanie (wyniki mają jedynie opisowy charakter); ^ wyniki przedstawiono jako średnia liczba punktów w skali RQOL w sezonie pylenia, (nie jako średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej; ^^ brak wystarczających danych do wykorzystania - jest średnia w grupach nie ma miary rozrzutu); ^^ ^ brak informacji odnośnie danych w drugiej grupie

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

10.2. Nasilenie objawów oraz zużycie leków (SMS)

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® 300 IR a próbami klinicznymi analizującymi skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii podskórnej (rSCIT) w porównaniu z placebo różnice pomiędzy grupami przedstawiono za pomocą standaryzowanej różnicy średnich.

Tabela 5. Nasilenie objawów oraz zużycie leków (SMS) Oralair® 300 IR vs rSCIT- Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012, Corrigan 2005

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	SMD (95% CI)	Wynik metaanalizy SMD (95% CI)
ORALAIR® 300 IR vs PLC					
<i>Didier 2007</i>	Oralair® 300 IR	136	0,44 (0,36)	-0,50 (-0,74; -0,27)	-0,31 (-0,43; -0,19)*
	PLC	148	0,63 (0,39)		
<i>Didier 2011</i>	Oralair® 300 IR	188	0,56 (0,41)	-0,27 (-0,46; -0,08)	
	PLC	205	0,67 (0,57)		
<i>Cox 2012</i>	Oralair® 300 IR	208	0,32 (0,48)	-0,27 (-0,46; -0,08)	
	PLC	228	0,45 (0,48)		
rSCIT vs PLC					
<i>Corrigan 2005</i>	Allergovit®	77	235,08 (172,02)	-0,45 (-0,77; -0,13)	
	PLC	77	319,21 (201,67)		
WYNIK PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO					
ORALAIR® 300 IR vs rSCIT:					
Fixed model pooled effect SMD = 0,14 (95% CI: -0,21; 0,48)					

*wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 3,55 (df = 2) P = 0,1694

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami tj. Oralair® 300 IR a podskórną immunoterapią alergenową (rSCIT) w zakresie nasilenia objawów i zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie. Standaryzowana różnica średnich wynosi SMD = 0,14 (95% CI: -0,21; 0,48). Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności wyników podczas agregacji ilościowej danych na etapie porównania bezpośredniego Oralair® 300 IR vs PLC.

10.3. 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® 300 IR vs PLC a próbami klinicznymi analizującymi skuteczność i bezpieczeństwo alergenowej immunoterapii podskórnej (rSCIT) w porównaniu z placebo różnice pomiędzy grupami przedstawiono za pomocą standaryzowanej różnicy średnich.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Tabela 6. Nasilenie objawów (SS) Oralair 300 IR vs rSCIT-Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012, Brewczynski 1999, Corrigan 2005

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	SMD (95% CI)	Wynik metaanalizy SMD (95% CI)
ORALAIR® 300 IR vs PLC					
<i>Didier 2007</i>	Oralair® 300 IR	136	3,58 (2,98)	-0,43 (-0,67;-0,20)	-0,24 (-0,36; -0,12)*
	PLC	148	4,93 (3,23)		
<i>Didier 2011</i>	Oralair® 300 IR	188	3,84 (3,15)	-0,14 (-0,34; 0,06)	
	PLC	205	4,31 (3,44)		
<i>Cox 2012</i>	Oralair® 300 IR	208	3,21 (4,54)	-0,21 (-0,40;-0,02)	
	PLC	228	4,16 (4,51)		
rSCIT vs PLC					
<i>Brewczynski 1999</i>	Purethal®	10	59,5 (32,4)	-0,98 (-1,97;0,02)	-0,46 (-0,76;-0,16)**
	PLC	8	122,4 (85,13)		
<i>Corrigan 2005</i>	Allergovit®	77	166,5 (114,93)	-0,41 (-0,73;-0,09)	
	PLC	77	218 (135,39)		
WYNIK PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO					
ORALAIR®300 IR vs rSCIT:					
Fixed model pooled effect SMD = 0,22 (95% CI: -0,11; 0,55)					

*wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 3,61, (df = 2) P = 0,1648

** wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 1,13, (df = 1) P = 0,2871

Przeprowadzona analiza porównawcza wskazuje na brak jest znamienych statystycznie różnic pomiędzy Oralair® 300 IR a rSCIT w zakresie nasilenia objawów obserwowanych podczas trwania sezonu pylenia traw. Standaryzowana różnica średnich wynosi SMD = 0,22 (95% CI: -0,11; 0,55). Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności wyników podczas agregacji ilościowej danych na etapie porównania bezpośredniego zarówno dla Oralair® vs PLC jak również rSCIT vs PLC.

10.4. 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® 300 IR vs PLC a próbami klinicznymi analizującymi skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii podskórnej (rSCIT) w porównaniu z placebo różnice pomiędzy grupami przedstawiono za pomocą standaryzowanej różnicy średnich.

Tabela 7. Zużycie leków (MS) Oralair® 300 IR vs rSCIT- Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012, Brewczynski 1999, Corrigan 2005

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	SMD (95% CI)	Wynik metaanalizy SMD (95% CI)
ORALAIR® 300 IR vs PLC					
<i>Didier 2007</i>	Oralair® 300 IR	136	0,28 (0,39)	-0,34 (-0,57;-0,10)	-0,25 (-0,37; -0,14)*
	PLC	148	0,43 (0,49)		

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	SMD (95% CI)	Wynik metaanalizy SMD (95% CI)	
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)			
rSCIT vs PLC						
Brewczynski 1999	Purethal®	10	17,2 (10,4)	-0,76 (-1,73; 0,22)		
	PLC	8	36,8 (35,46)			
-0,33 (-0,64;-0,03)**						
Corrigan 2005	Allergovit®	77	68,58 (96,15)	-0,29 (-0,61; 0,03)		
	PLC	77	101,21 (126,01)			
WYNIK PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO						
ORALAIR® 300 IR vs rSCIT:						
Fixed model pooled effect SMD = 0,08 (95% CI: -0,24; 0,40)						

*wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 0,63 (df = 2) P = 0,7282

**wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 0,8 (df = 1) P = 0,3717

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami tj. Oralair® 300 IR a podskórną immunoterapią alergenową (rSCIT) w zakresie zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie. Standaryzowana różnica średnich wynosi SMD = 0,08 (95% CI: -0,24; 0,40). Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności wyników podczas agregacji ilościowej danych zarówno na etapie porównania bezpośredniego Oralair® vs PLC jak i rSCIT vs PLC.

10.5. Jakość życia

Poniższa tabela przedstawia dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla punktu końcowego jakim jest jakość życia (RQOL).

W obu włączonych badaniach autorzy zaraportowali średnią zmianę liczby punktów mierzoną według tego samego kwestionariusza (*Rhinoconjunctivitis Quality of Life*), dlatego też w tym przypadku wyniki przedstawiono jako średnią ważoną różnicę pomiędzy grupami.

Tabela 8. Jakość życia Oralair® 300 IR vs rSCIT- Cox 2012, Corrigan 2005

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)	Wynik metaanalizy MD (95% CI)
ORALAIR® 300 IR vs PLC					
Cox 2012	Oralair® 300 IR	208	0,58 (1,36)	-0,37 (-0,64;-0,10)	-0,37 (-0,64;-0,10)
	PLC	228	0,95 (1,50)		
rSCIT vs PLC					
Corrigan 2005	Allergovit®	77	1,63 (1,09)	-0,32 (-0,69;0,05)	-0,32 (-0,69;0,05)
	PLC	77	1,95 (1,27)		

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)	Wynik metaanalizy MD (95% CI)
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO					
ORALAIR® 300 IR vs rSCIT:					
Fixed model pooled effect MD = -0,05 (95% CI: -0,51; 0,41)					

Pomiędzy porównywanymi interwencjami nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie jakości życia. Różnica średnich wynosi MD = - 0,05 (95% CI: -0,51; 0,41).

10.6. Zgony

W żadnym z badań oceniających efektywność kliniczną Oralair nie stwierdzono wystąpienia przypadków zgonu. Podobnie w próbach klinicznych dla komparatora autorzy prac *Brewczynski 1999, Corrigan 2005, Hauser 1995, Hauser 1997, Leynadier 2001* podali informacje, iż nie odnotowano przypadków zgonów podczas trwania badania w żadnej z grup.

10.7. Przerwanie leczenia ogółem

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

Tabela 9. Przerwanie leczenia ogółem Oralair® 300 IR vs rSCIT- Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012, Brewczynski 1999, Corrigan 2005, Hauser 1997, Kepil 2014, Leynadier 2001

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)
ORALAIR® 300 IR vs PLC					
<i>Didier 2007</i>	Oralair® 300 IR	155	22 (14,2)	2,42 (1,10; 5,29)	1,70 (1,13; 2,55)*
	PLC	156	10 (6,4)		
<i>Didier 2011</i>	Oralair® 300 IR	207	18 (8,70)	1,30 (0,63; 2,64)	
	PLC	219	15 (6,85)		
<i>Cox 2012</i>	Oralair® 300 IR	233	26 (11,16)	1,65 (0,87; 3,12)	
	PLC	240	17 (7,08)		
rSCIT vs PLC					
<i>Brewczynski 1999</i>	Purethal®	10	1 (10)	1,00 (0,05; 18,57)	
	PLC	10	1 (10)		
<i>Corrigan 2005</i>	Allergovit®	77	11 (15)	0,69 (0,29; 1,61)	
	PLC	77	15 (20)		
<i>Hauser 1997</i>	Allergovit®	17	1 (5,9)	3,18 (0,12; 83,77)	0,98 (0,48; 1,98)**
	PLC	17	0 (0)		
<i>Leynadier 2001</i>	Phostal®	16	1 (6,3)	0,80 (0,05; 14,17)	
	PLC	13	1 (7,7)		
<i>Kepil 2014</i>	Allergovit®	16	3 (18,7)	8,04 (0,38; 170,00)	
	PLC	15	0 (0)		

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO					
ORALAIR® 300 IR vs rSCIT:					
Fixed model pooled effect OR = 1,73 (95% CI: 0,77;3,91)					

* wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 1,34, (df =2) P =0,5121

**wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 3,0,(df =4), p = 0,5577

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: 0,77; 3,91). Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności wyników podczas agregacji ilościowej danych zarówno na etapie porównania bezpośredniego Oralair® 300 IR vs PLC jak i rSCIT vs PLC.

10.8. Reakcje w miejscu podania

Dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 10. Reakcje w miejscu podania Oralair® 300 IR vs SCIT- *Didier 2011, Leynadier 2001*

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)
ORALAIR® 300 IR vs PLC					
<i>Didier 2011</i>	Oralair® 300 IR	207	149 (71,98)	3,75 (2,50;5,63)	3,75 (2,50;5,63)
	PLC	219	89 (40,64)		
SCIT vs PLC					
<i>Leynadier 2001</i>	Phostal®	16	6 (37,5)	10,71 (0,66; 173,98)	10,71 (0,66; 173,98)
	PLC	13	0 (0,0)		
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO					
ORALAIR® 300 IR vs rSCIT:					
Fixed model pooled effect OR = 0,22 (95% CI: 0,01; 4,58)					

Przeprowadzona analiza pośrednia wskazuje, iż częstości występowania reakcji niepożądanych w miejscu podania jest mniejsza w grupie Oralair® 300 IR w porównaniu do rSCIT. Obliczony w wyniku porównania pośredniego iloraz szans wynosi 0,22 (95% CI: 0,01; 4,58).

10.9. Reakcje systemowe

W poniższej tabeli przedstawiono dane możliwe do wykorzystania w celu przeprowadzenia porównania pośredniego.

Tabela 11. Reakcje systemowe Oralair® 300 IR vs rSCIT- *Didier 2007, Corrigan 2005 Leynadier 2001, Rożniecka 1995*

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)
ORALAIR® 300 IR vs PLC					
<i>Didier 2007</i>	Oralair® 300 IR	155	4 (2,6)	9,30 (0,50;174,17)	9,30 (0,50;174,17)
	PLC	156	0 (0,0)		

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)
rSCIT vs PLC					
Corrigan 2005	Allergovit®	77	5 (6,5)	2,60 (0,49;13,85)	3,27 (0,96;11,13)*
	PLC	77	2 (2,6)		
Leynadier 2001	Phostal®	16	7 (43,75)	4,28 (0,71; 25,92)	
	PLC	13	2 (15,4)		
Roźniecka 1995	Polinex Rye®	14	0 (0,0)	-	-
	PLC	13	0 (0,0)		
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO					
ORALAIR® 300 IR vs rSCIT:					
Fixed model pooled effect OR = 2,84 (95%CI: 0,12; 67,98)					

*wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 0,16 (df = 1) P = 0,6922

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania reakcji systemowych. Obliczony iloraz szans dla porównania Oralair® 300 IR vs rSCIT wynosi 2,84 (95% CI: 0,12; 67,98). Uzyskana różnica jest nieistotna statystycznie.

12. ANALIZA SKUTECZNOŚCI (UTRZYMANIA EFEKTU LECZENIA) PO ZAKOŃCZENIU TERAPII ORALAIR® W LECZENIU ALERGICZNEGO NIEŻYTU NOSA WYWOŁANEGO PRZEZ PYŁKI TRAW

12.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano dwie opublikowane w formie pełnotekstowej prace prezentujące wyniki skuteczności leczenia produktem Oralair® w rok po zakończeniu immunoterapii – *Didier 2013* oraz dwa lata po zakończeniu terapii – *Didier 2015*. Obie publikacje prezentują wyniki przedłużonego badania VO53 (*Didier 2011*), i obejmują dodatkowe sezony pylenia (czwarty i piąty z kolei sezon pylenia) po zakończeniu trzyletniej terapii 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 VO53 – dla pierwszego i drugiego roku po zakończeniu trzyletniego leczenia Oralair®.

Charakterystyka badania VO53 opisana została w rozdziale 6.2.

12.2 Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania VO53 przedstawiono w rozdziale

Charakterystykę wyjściową pacjentów w 4. roku (*Didier 2013*) i w 5. Roku (*Didier 2015*) przedstawiono w poniższej tabeli [Tabela 12].

Tabela 12. Charakterystyka wyjściowa pacjentów, I. oraz II. sezon pylenia po zakończeniu terapii Oralair® – *Didier 2013, Didier 2015*

Badanie	Didier 2013		Didier 2015	
	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)

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Didier 2013		Didier 2015	
	Oralair® 300 IR	PLC	Oralair® 300 IR	PLC
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), pkt	14,2 (1,73)	14,1 (1,78)	N = 127 14,2 (1,7)	N = 133 14,0 (1,7)
Min-max RRTSS, pkt	12-18	12-18	12-18	12-18
Średni czas trwania ANNiS (SD), lata	13,3 (9,181)	12,7 (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 spełnienia 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 $\geq 14,0$, 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).

12.3. 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 (RMSIV 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 rozdziałach 6.6 oraz 6.7

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

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

W badaniu *Didier 2013* i *Didier 2015* oceniano średnią nasilenia objawów w sezonie pylenia mierzoną w skali RTSS (ARTSS). 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 13).

Tabela 13. Średnia nasilenia objawów w IV. i V. sezonie pylenia w skali RTSS, rok po zakończeniu leczenia Oralair® – *Didier 2013*, *Didier 2015*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD(95% CI)	Wartość p	Względna różnica
IV. rok						
<i>Didier 2013</i>	Oralair® 300 IR	143	3,07** (bd)	-0,82 (-1,55; -0,09)	0,0282	-21,0%
	PLC	155	3,89** (bd)			
V. rok						
<i>Didier 2015</i>	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 na nadal na wysokim, rekomendowanym poziomie pomimo braku kontynuacji leczenia odczulającego.

12.3.2. 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 badaniu *Didier 2015* zaprezentowano wyniki dla średniego dziennego RMS (ang. *daily RMS*) w sezonie pylenia. Średnia ta również odzwierciedla średnie dzienne zużycie leków ważne 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.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej
Tabela 14. Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie – *Didier 2013, Didier 2015*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica
IV. rok						
<i>Didier 2013</i>	Oralair® 300 IR	143	0,36 (bd)	-0,12*	<0,05 [#]	-24,6%
	PLC	155	0,48 (bd)			
V. rok						
<i>Didier 2015</i>	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 zczytano 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 wynosił 24,6% w pierwszym roku po zakończeniu terapii i 33,8% w drugim roku po zakończeniu terapii.

12.3.3. Średnia nasilenia objawów i zużycia leków (CS)

W badaniu *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® 300IR. Oba punkty końcowe mają charakter średnich, różnicą się jednak sposobem obliczenia.

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 zdefiniowano według następującego wzoru: $CS = (RTSS/6 + RMS)/2$.

Tabela 15. Średnia nasilenia objawów i zużycia leków DCS – *Didier 2015*

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica
IV. rok						
<i>Didier 2015</i>	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						
<i>Didier 2015</i>	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 zczytano z wykresu i przeliczono na SD

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Tabela 16. 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	0,0473	-20,7%
	PLC	133	-	(-0,21;-0,00)		

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

12.3.4. Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAAdSS)

W badaniu *Didier 2013* zaprezentowano średnią nasilenia objawów skorygowaną zużyciem leków (AAAdSS), czyli średnią wartości dziennych RTSS adiustowanych zużyciem leków objawowych w danym dniu. AAAdSS to średnia (niebrakujących) dziennych AdSSs w sezonie pylenia. Wyniki AAAdSS otrzymane w czwartym roku próby klinicznej VO53 (*Didier 2013*), rok po zakończeniu leczenia Oralair® przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 17].

Tabela 17. Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAAdSS)– Didier 2013

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

**obliczona przez autorów metodą najmniejszych kwadratów

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%.

12.4. Jakość życia

W badaniu VO53 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 jakości życia w szczycie sezonu w roku po zakończeniu terapii Oralair® 300 IR przedstawiono w tabelach poniżej.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

Tabela 18. Średnia jakość życia wyrażona średnią liczbą punktów w skali RTSS w całym sezonie pylenia – Didier 2013

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Zmiana względna
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 19. Jakość życia wyrażona średnią liczbą punktów w skali RTSS podczas szczytu sezonu – Didier 2013

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Zmiana względna
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®.

12.5. Bezpieczeństwo

W badaniu *Didier 2013* i *Didier 2015* dostępne były dane umożliwiające ocenę następujących punktów końcowych:

- Utrata pacjentów ogółem;
- Zdarzenia niepożądane po zakończeniu leczenia (PTAEs).

Okres obserwacji obejmował kolejno jeden i dwa sezony pylenia, po zakończeniu trzyletniej terapii Oralair®. Populacja w oparciu, o którą dokonano oceny bezpieczeństwa w badaniu *Didier 2013* obejmowała 301 chorych w pierwszym sezonie (czwarty rok badania), którzy zostali włączeni do okresu obserwacji w rok po zakończeniu terapii oraz byli obecni na pierwszej wizycie w czwartym roku badania.

Populacja, w oparciu o której dane dokonano oceny bezpieczeństwa w badaniu *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.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej

12.5.1. Utrata pacjentów ogółem

W publikacji *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® 1 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 AE.

12.5.2. Zdarzenia niepożądane po zakończeniu leczenia (PTAEs)

W badaniu *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 zareportowanych w czwartym roku badania (m.in. uszkodzenie więzadła, złamanie kręgu lędźwiowego, przepuklina pachwinowa, mononukleozą zakaźną) 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 zareportowano 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 została uznana przez prowadzących badanie za związany z leczeniem.