

Acarizax[®] (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2020

Analiza problemu decyzyjnego oparta jest na „Analizie problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżytku nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego”, Kraków, 2017.

Autorzy

██████████
██████████
██████████

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy.....	10
2 Problem zdrowotny	11
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	11
2.1.1 Klasyfikacja.....	11
2.1.2 Etiologia i patogenezę	12
2.1.3 Rozpoznawanie.....	13
2.1.4 Obraz kliniczny.....	15
2.1.5 Przebieg naturalny i rokowanie.....	15
2.1.6 Epidemiologia	16
2.1.7 Obciążenie chorobą	19
2.1.8 Jakość życia	21
2.1.9 Aktualne postępowanie medyczne	22
2.1.9.1 Immunoterapia alergenowa	25
2.1.10 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	29
2.1.10.1 Polskie wytyczne.....	30
2.1.10.2 Międzynarodowe wytyczne	34
2.1.10.3 Stanowiska organizacji dotyczące immunoterapii alergenowej	41
2.1.10.4 Podsumowanie.....	46
2.1.11 Wybór populacji docelowej	47
2.1.11.1 Liczebność populacji docelowej	47
3 Interwencja	50
3.1 Charakterystyka interwencji	50
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	52
3.1.2 Przeciwwskazania.....	52
3.1.3 Przedawkowanie	53
3.1.4 Działania niepożądane	53
3.2 Status refundacyjny w Polsce	55
3.2.1 Warunki refundacji dla standaryzowanego wyciągu 12 SQ-HDM.....	55
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla standaryzowanego wyciągu 12 SQ-HDM	56
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	58
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	61
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	62
3.3 Komparatory.....	63

3.3.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	63
3.3.2	Charakterystyka komparatora (Novo-Helisen Depot)	65
3.3.2.1	Status rejestracyjny komparatora	66
3.3.2.2	Przeciwwskazania.....	66
3.3.2.3	Przedawkowanie	67
3.3.2.4	Działania niepożądane	67
4	Efekty zdrowotne.....	69
4.1	Rodzaj i jakość dowodów	69
5	Immunoterapia alergenowa w trakcie epidemii COVID-19.....	70
6	Podsumowanie	72
7	Aneks	73
7.1	Refundowane technologie medyczne	73
	Spis rysunków	89
	Spis tabel	90
	Bibliografia	91

Wykaz skrótów i akronimów

AIT	immunoterapia alergenowa (ang. <i>allergen immunotherapy</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AR	alergiczny nieżyt nosa (ang. <i>allergic rhinitis</i>)
ARIA	<i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
FEV ₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
GKS	glikokortykosteroidy
HDM	roztocze kurzu domowego (ang. <i>house dust mite</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IgE	immunoglobuliny E (ang. <i>immunoglobulin E</i>)
LTRA	leki przeciwlukotrienowe (ang. <i>leukotriene receptor antagonists</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badanie (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
■	■
SCIT	immunoterapia alergenowa podskórna (ang. <i>subcutaneous immunotherapy</i>)
SLIT	immunoterapia alergenowa podjęzykowa (ang. <i>sublingual immunotherapy</i>)
SQ	SQ jest metodą standaryzacji aktywności biologicznej, zawartości większości alergenów oraz złożoności wyciągu alergenowego
SQ-HDM	jednostka produktu Acarizax®
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)
wg	według

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych produktu leczniczego Acarizax® (12 SQ-HDM, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzy domowego *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farina*) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.

Roztocze kurzu domowego (HDM, ang. *house dust mites*) są głównym źródłem całorocznych alergenów ze względu na wewnątrz mieszkaniowy charakter ich występowania i jednocześnie są istotną przyczyną występowania alergicznego nieżytu nosa (rozpoznanie wg ICD-10 J30.3) (Samoliński 2016).

Alergiczny nieżyt nosa (AR, ang. *allergic rhinitis*) to zespół objawów klinicznych, wywołanych przez reakcję zapalną błony śluzowej nosa, najczęściej zależną od immunoglobuliny E (IgE). Przyczyną reakcji zapalnej jest głównie działanie alergenów środowiskowych. Proces zapalny charakteryzuje się obecnością wielu komórek zapalnych w błonie śluzowej i warstwie podśluzowej (Brzoźnowski 2009, Emeryk 2012). Szacunkowa częstość występowania alergicznego nieżytu nosa w polskiej populacji wynosi około 25% (Fornal 2015).

Alergiczny nieżyt nosa zgodnie z klasyfikacją ARIA (ang. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) ze względu na czas trwania objawów dzieli się na:

- okresowy (ang. *intermittent*) AR - trwający mniej niż 4 dni w tygodniu lub krócej niż 4 tygodnie;
- przewlekły (ang. *persistent*) AR - trwający więcej niż 4 dni w tygodniu i ponad 4 tygodnie;

oraz ze względu na nasilenie objawów dzieli się na: łagodny i umiarkowany lub ciężki.

Rozpoznanie alergicznego nieżytu nosa można ustalić gdy spełnione są następujące kryteria: 1) zidentyfikowano alergen (wywiad, badania alergologiczne), 2) ustalono związek przyczynowy między narażeniem na dany alergen, a wystąpieniem objawów choroby (wywiad, obserwacja), 3) potwierdzono udział mechanizmów immunologicznych (najczęściej IgE-zależnych) w patogenezie choroby. Podstawą rozpoznania jest dobrze wykonany wywiad i szczegółowe badania pomocnicze (Emeryk 2012b). Konieczne jest również przeprowadzenie rozpoznania różnicowego pomiędzy alergicznym nieżytem nosa, a innymi nieżytami nosa (Szczeklik 2016). W celu zdiagnozowania konkretnego alergenu wywołującego alergiczny nieżyt nosa konieczne jest wykonanie testów skórnych lub oznaczenie poziomu swoistych przeciwciał IgE (Brzoźnowski 2009, Fornal 2015).

Główne objawy alergicznego nieżytu nosa zgłaszane w wywiadzie przez pacjenta to wyciek wodnistej wydzieliny z nosa (częściej w okresowym alergicznym nieżycie nosa); kichanie, często napadowe; zatkanie nosa i gęsta, śluzowa wydzielina (częściej w przewlekłym AR); sptywanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, co może być przyczyną przewlekłego kaszlu;

świąd nosa, często także spojówek, uszu, podniebienia lub gardła; niekiedy upośledzenie lub utrata węchu; niekiedy objawy ogólnoustrojowe takie jak niewielki wzrost temperatury ciała, ból głowy, światłowstręt, zaburzenia snu, koncentracji i uczenia się, obniżenie nastroju, suchość błony śluzowej jamy ustnej. Przewaga wodnistego wycieku z nosa i kichanie sugeruje okresowy AR, natomiast zatkanie nosa przewlekły AR (Szczeklik 2016).

Na świecie na alergiczny nieżyt nosa choruje 10-20% populacji ogólnej, co powoduje że jest uznawany za najczęstszą chorobę alergiczną na świecie (Samoliński 2014). Chorobowość AR w Europie wynosi około 22% (Bauchau 2004).

W badaniu ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) objawy alergicznego nieżytu nosa w badaniu ankietowym zgłaszało 22,5% ankietowanych. Częstość występowania objawów AR u dzieci w wieku 13-14 lat była równa 24,6% (n=1 160). W badaniu ambulatoryjnym AR zdiagnozowano u 28,9% pacjentów (30,9% w populacji pacjentów w wieku 13-14 lat), w tym przewlekły AR u 52,3% pacjentów (Samoliński 2009).

Produkt leczniczy Acarizax® jest wskazany u chorych z przewlekłą postacią, umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.

Zgodnie z badaniem ankietowym (Canonica 2007) przeprowadzonym wśród 1 482 pacjentów (w wieku powyżej 12 lat) oraz 415 lekarzy, chorzy z postacią przewlekłą (postać przewlekła zdefiniowana jako występowanie objawów/symptomów choroby przez więcej niż 4 dni w tygodniu lub dłużej niż 4 kolejne tygodnie) stanowili 46,3% chorych z całorocznym alergicznym nieżytem nosa, natomiast chorzy z umiarkowanym lub ciężkim AR stanowili 73,9% chorych z całorocznym AR.



Alergiczny nieżyt nosa nie ma zazwyczaj ciężkiego przebiegu, ale w sposób istotny wpływa na życie społeczne chorych, ich zdolność do nauki oraz wydajność w pracy. Ponadto wpływa również znacząco na obciążenie ekonomiczne. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że większość chorych na astmę oskrzelową cierpi również na alergiczny nieżyt nosa. Dlatego też leczenie alergicznego nieżytu nosa jest istotnym czynnikiem promowania zdrowia publicznego (Brzoźnowski 2009, Rutkowski 2008).

Opcje leczenia w przypadku alergicznych chorób oddechowych obejmują: leczenie nefarmakologiczne, leczenie farmakologiczne oraz immunoterapię alergenową (Szczeklik 2016).

Celem leczenia alergicznego nieżytu nosa jest opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom oraz chorobom współistniejącym z AR. Optymalne leczenie uwzględnia aktualną klasyfikację AR, skuteczność i objawy uboczne stosowanych leków, ale również preferencje pacjenta (droga podania leku czy koszt terapii) (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

Jedyną potwierdzoną metodą leczenia przyczynowego, która może zapobiegać pojawieniu się nadwrażliwości na kolejne alergeny oraz rozwojowi astmy oskrzelowej u chorych na alergiczny nieżyt nosa jest immunoterapia swoista. Celem immunoterapii swoistej (SIT, ang. *specific immunotherapy*) jest wywołanie tolerancji immunologicznej prowadzącej do złagodzenia objawów klinicznych oraz zmniejszenia zapotrzebowania na

leki, a także zapobiegającej rozwojowi nowych uczuleń i astmy oskrzelowej (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012). Obecnie immunoterapia alergenowa (AIT, ang. *allergen immunotherapy*) alergenem swoistym jest jedyną metodą leczenia chorób o podłożu alergicznym (IgE-zależnych) (Jutel 2018).

Ze względu na sposób podania szczepionki alergenowej możemy wyróżnić:

- immunoterapię alergenową podskórną (SCIT, ang. *subcutaneous immunotherapy*),
- immunoterapię alergenową podjęzykową (SLIT, ang. *sublingual immunotherapy*) (Gocki 2018).

Immunoterapia podjęzykowa (SLIT) jest zbliżona do immunoterapii podskórnej (SCIT) pod kątem uruchamianych mechanizmów immunologicznych, ale jest mniej inwazyjna i dużo bezpieczniejsza (Jutel 2014).

SLIT jest zalecana w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i spojówek przez międzynarodowe panele specjalistów, w tym grupę ARIA. Wskazania do SLIT mieszczą się w ogólnych wskazaniach dla immunoterapii alergenowej (AIT) (Jutel 2014).

SLIT charakteryzuje się wysoką skutecznością, a efekt utrzymuje się po zaprzestaniu leczenia. Szczególnie istotny jest długotrwały efekt kliniczny utrzymujący się po zaprzestaniu leczenia (Jutel 2014).

Immunoterapia podjęzykowa uznawana jest za metodę bezpieczną. Opublikowane prace, metaanalizy i przeglądy systematyczne wskazują na duże bezpieczeństwo stosowania SLIT, a także dobrą tolerancję stosowanych preparatów alergenowych. Ponadto, nie stwierdzono zgonu wywołanego immunoterapią podjęzykową (Jutel 2014).

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują na konkretne schematy leczenia pacjentów z alergicznym nieżytem nosa z lub bez astmy w zależności od postaci choroby oraz objawów klinicznych. W wymienionych opcjach terapeutycznych wyróżnia się leczenie niefarmakologiczne (unikanie kontaktu z alergenem) oraz leczenie farmakologiczne. **Ponadto, zidentyfikowane wytyczne i stanowiska m. in. Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) wskazują, iż jedyną dostępną metodą leczenia przyczynowego jest immunoterapia alergenowa (AIT).** A zgodnie z rekomendacjami GINA (Global Initiative for Asthma; GINA 2019) z 2019 r. u chorych z alergicznym nieżytem nosa i astmą w stopniu 3 i 4 rekomendowaną terapią odczulającą jest tylko immunoterapia podjęzykowa (SLIT).

Produkt leczniczy Acarizax® jest wskazany u chorych w wieku od 12 do 17 lat w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżyty nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy oraz u dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat) z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy lub astmą oskrzelową, wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowaną dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego.

Wyniki przeglądu Blaiss 2018, wskazują jednak, że objawy AR występujące u młodzieży (w przeglądzie chorzy w wieku 10-19 lat) mogą różnić się od objawów występujących u młodszych chorych i dorosłych. Alergiczny nieżyt nosa ma również znaczący wpływ na jakość życia młodzieży, zarówno pod względem fizycznym jak i psychicznym, oraz może

ograniczać codzienne funkcjonowanie chorych. Może również powodować trudności w zasypianiu, budzenie się w nocy, chrapanie i ogólne pogorszenie snu (Blaiss 2018). Istotny jest również negatywny wpływ alergicznego nieżytu nosa na frekwencję na zajęciach, a także wyniki i osiągnięcia związane z nauczaniem. Autorzy przeglądu wskazują, że osiągnięcia akademickie są szczególnie istotne w okresie dojrzewania, ponieważ mogą mieć wpływ na przyszły status społeczno-ekonomiczny studenta i styl życia (Blaiss 2018). Na podstawie wyników z przeglądu Blaiss 2018 można wnioskować o większym obciążeniu chorobą u chorych w analizowanej populacji chorych w porównaniu do dorosłych chorych. Autorzy przeglądu wskazują również, że biorąc pod uwagę obciążenia chorobą, w szczególności wpływ na nauczanie, skuteczne leczenie objawów alergicznego nieżytu nosa u młodzieży może być szczególnie istotne.

Obecnie pacjenci z alergicznym nieżytem nosa w Polsce nie mają dostępu do finansowanej ze środków publicznych podjęzykowej terapii odczulającej, tj. terapii o skuteczności klinicznej udowodnionej w badaniach klinicznych wysokiej jakości, zalecanej w wytycznych praktyki klinicznej.

Zwiększenie dostępu do immunoterapii podjęzykowej w Polsce, poprzez wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Acarizax®, jest szczególnie istotne u chorych w wieku 12-17 lat ze stanem klinicznym określonym analizowanym wskazaniem ze względu na wysokie obciążenia chorobą, a także wcześniejsze ustępowanie objawów alergii i tym samym dłuższy czas trwania efektu klinicznego, niż w przypadku rozpoczęcia leczenia u osób dorosłych.

Mając na uwadze stanowisko Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii w sprawie prowadzenia swoistej immunoterapii alergenowej w okresie epidemii COVID-19 oraz stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2, doustne leczenie Acarizax®, które jest pozbawione ograniczeń terapii podskórnej, jest opcją preferowaną i powinno być dostępne w ramach listy leków refundowanych. Pozytywną decyzję można osadzić w szerokim kontekście korzyści epidemiologicznych i ekonomicznych, wynikających z ograniczeń liczby wizyt lekarskich, której do tej pory są często związane wyłącznie z podaniem leku.

Obecnie w Polsce leczenie alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego za pomocą standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM w postaci liofilizatu doustnego nie jest refundowane. Refundowane są w katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem, wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego zawierające roztocze *D. farinae* i/lub roztocze *D. pteronyssinus* w postaci zawiesiny do wsztzykiwań do odczulania (immunoterapii swoistej) jako leczenie podstawowe i podtrzymujące w schorzeniach alergicznych takich jak alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek, alergiczna astma oskrzelowa itd. wywołane przez alergeny niemożliwe do wyeliminowania ze środowiska pacjenta (w tym przypadku alergeny kurzu domowego; Obwieszczenie MZ).

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu alergicznego nieżytu nosa obecną praktykę kliniczną w Polsce, adekwatny komparator dla ocenianej interwencji stanowią inne refundowane preparaty stosowane w immunoterapii alergenowej zawierające wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego oraz leczenie objawowe.

W związku z tym uznano, że właściwym komparatorem będzie obecnie refundowany w Polsce produkt leczniczy Novo-Helisen Depot® (komparator główny) oraz leczenie objawowe (komparator dodatkowy).

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy 12 SQ-HDM) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżyty nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	młodzież (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy
Interwencja (I)	Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • Novo-Helisen Depot® (komparator główny), • leczenie objawowe (komparator dodatkowy)
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nasilenie objawów i/lub zużycie leków antyalergicznym (analizowane razem/oddzielnie), <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • poważne zdarzenia niepożądane
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM (Acarizax®) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania standaryzowanego wyciągu 12 SQ-HDM w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Roztocze kurzu domowego (HDM, ang. *house dust mites*) są głównym źródłem całorocznych alergenów ze względu na wewnątrz mieszkaniowy charakter ich występowania. Występują głównie w łóżku, zarówno w materacach, poduszkach, jak i kołdrach. Jednocześnie są istotną przyczyną występowania alergicznego nieżytu nosa (rozpoznanie wg ICD-10 J30.3). Roztocze kurzu domowe to najczęściej uczulające alergeny w Polsce (Calderon 2015, Samoliński 2016).

Alergiczny nieżyt nosa (AR, ang. *allergic rhinitis*) to zespół objawów klinicznych, wywołanych przez reakcję zapalną błony śluzowej nosa, najczęściej zależną od immunoglobuliny E (IgE). Przyczyną reakcji zapalnej jest głównie działanie alergenów środowiskowych. Proces zapalny charakteryzuje się obecnością wielu komórek zapalnych w błonie śluzowej i warstwie podśluzowej (Brzoźnowski 2009, Emeryk 2012). Szacunkowa częstość występowania alergicznego nieżytu nosa w polskiej populacji wynosi około 25% (Fornal 2015). **Zachorowalność jest większa w krajach rozwiniętych, wśród mieszkańców aglomeracji miejskich oraz w młodych grupach wiekowych (dzieci, młodzież) (Szczeklik 2016). Z wiekiem zachorowalność na AR zmniejsza się (Rutkowski 2008).**

W przebiegu procesu zapalnego pojawia się jeden lub więcej z następujących objawów, trwających co najmniej godzinę dziennie przez co najmniej 2 kolejne dni: wyciek z nosa (przedni lub tylny), świąd nosa, napadowe kichanie i zatkanie nosa. Symptomy te mogą ustępować samoistnie lub pod wpływem leczenia (Emeryk 2012).

2.1.1 Klasyfikacja

Alergiczny nieżyt nosa można podzielić, ze względu na czas trwania objawów, nasilenie objawów oraz alergeny wywołujące objawy. Ze względu na alergeny wywołujące objawy AR dzieli się na:

- sezonowy/okresowy - wywołany przez alergeny sezonowe,
- całoroczny/przewlekły - wywołany przez alergeny całoroczne (Szczeklik 2016).

Dotychczasowy podział ze względu na alergeny wywołujące objawy AR zastąpiono podziałem wg kryterium częstości występowania objawów lub ze względu na ich nasilenie. Rodzaje alergicznego nieżytu nosa wg klasyfikacji ARIA (ang. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 2. Podział alergicznego nieżytu nosa wg ARIA (Szczeklik 2016, Fornal 2015, Schuler 2019).

Alergiczny nieżyt nosa	Opis
podział ze względu na czas trwania objawów	
okresowy AR	trwający mniej niż 4 dni w tygodniu lub krócej niż 4 tygodnie
przewlekły AR	trwający więcej niż 4 dni w tygodniu i ponad 4 tygodni
podział ze względu na nasilenie objawów	

Alergiczny nieżyt nosa	Opis
łagodny AR	nie jest spełnione żadne z kryteriów: zaburzenia snu, utrudnienia wykonywania czynności codziennych, rekreacyjnych lub uprawiania sportu, trudności w pracy lub nauce, uciążliwe objawy
umiarkowany lub ciężki AR	spełnione jedno lub więcej z kryteriów: zaburzenia snu, utrudnienia wykonywania czynności codziennych, rekreacyjnych lub uprawiania sportu, trudności w pracy lub nauce, uciążliwe objawy

W celu rozróżnienia pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim AR, opracowano zmodyfikowaną klasyfikację ARIA, m-ARIA (Valero 2007, Valero 2010). AR zgodnie z klasyfikacją m-ARIA dzieli się na:

- łagodny (analogicznie jak w podstawowej klasyfikacji ARIA),
- umiarkowany (spełnione jedno do trzech kryteriów, patrz powyższa tabela),
- ciężki (spełnione cztery kryteria; patrz powyższa tabela).

2.1.2 Etiologia i patogeneza

Do czynników ryzyka alergicznego nieżytku nosa należą alergeny (wziewne, pokarmowe), zawodowe czynniki uczulające i inne (ozon, dwutlenek siarki, pyły, spaliny, dym tytoniowy, silne zapachy). Do alergenów wziewnych zalicza się pyłki roślin wiatropylnych - trawa i drzew, roztocza kurzu domowego, naskórek i sierść zwierząt, pleśnie i inne. W Polsce więcej chorych uczulonych jest na roztocza kurzu domowego niż na pyłki. Ekspozycja na alergeny może wywołać objawy nieżytku nosa (Lewandowska-Polak 2009, Brzoźnowski 2009).

Roztocza należą do alergenów wziewnych. Najważniejsze są alergeny roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus*) i roztoczy mącznych (spichrzowych - *D. farinae*). Roztocze kurzu domowego żywią się złuszczonej naskórkiem i są szczególnie liczne w materacach, pościeli, dywanach i tapicerce mebli. Często są przyczyną przewlekłego AR i zaostrzeń astmy. Chorzy mają objawy całoroczne z zaostrzeniem w szczytowym okresie występowania roztoczy (wrzesień-październik i kwiecień-maj) (Szczeklik 2016)

Objawy alergicznego nieżytku nosa występują po ekspozycji na określony alergen najczęściej u osób, które w przeszłości zetknęły się z tym alergenem i wytworzyły skierowane przeciwko niemu przeciwciała klasy IgE. Połączenie się alergenu z IgE obecnymi na powierzchni mastocytów w błonie śluzowej nosa lub bazofilów we krwi obwodowej jest przyczyną uwolnienia histaminy i innych mediatorów zapalenia. Po upływie kilku do kilkudziesięciu minut pojawia się wodnisty wyciek z nosa, kichanie, świąd, a nieco później zatkanie nosa (tzw. wczesna faza reakcji alergicznej). Uwalniane czynniki chemotaktyczne i cytokiny powodują również gromadzenie się m. in. eozynofików, mastocytów i limfocytów w błonie śluzowej nosa (tzw. późna faza reakcji alergicznej - występuje po 6-12 h). W wyniku pobudzenia chemotaksji, rekrutacji, aktywacji, różnicowania i wydłużenia przeżycia komórek zapalnych dochodzi do rozwoju przewlekłego stanu zapalenia oraz swoistej i nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej nosa (Szczeklik 2016).

2.1.3 Rozpoznawanie

Rozpoznanie alergicznego nieżytu nosa można ustalić gdy spełnione są następujące kryteria: 1) zidentyfikowano alergen (wywiad, badania alergologiczne), 2) ustalono związek przyczynowy między narażeniem na dany alergen, a wystąpieniem objawów choroby (wywiad, obserwacja), 3) potwierdzono udział mechanizmów immunologicznych (najczęściej IgE-zależnych) w patogenezie choroby. Podstawą rozpoznania jest dobrze wykonany wywiad i szczegółowe badania pomocnicze (Emeryk 2012b).

Bardzo ważny jest wywiad rodzinny w kierunku występowania chorób alergicznych w najbliższych członków rodziny. Należy szczegółowo określić początek obecnej choroby, jej przebieg, charakter dolegliwości i związek ze schorzeniami towarzyszącymi. Wywiad powinien zawierać pytania dotyczące nasilenia, czasu trwania czy sezonowości objawów. Należy również ustalić czas pojawienia się objawów, wpływ objawów chorobowych na naukę lub pracę, sposób spędzania wolnego czasu i uprawiane hobby (jakość życia pacjenta) oraz czy atopia występowała wcześniej u pacjenta lub u rodziny. Ważna jest również ocena odpowiedzi na stosowane dotychczas leczenie farmakologiczne i/lub immunoterapię swoistą, biorąc pod uwagę skuteczność i działania niepożądane leczenie (Emeryk 2012b).

Należy również pamiętać, że katar trwający powyżej 2 tygodni może mieć podłoże alergiczne. W procesie rozpoznawania alergicznego nieżytu nosa ważna jest powtarzalność objawów w określonych sytuacjach po kontakcie z możliwym alergenem (Emeryk 2012b).

Do badań pomocniczych należą:

- badania potwierdzające rozpoznanie alergii:
 - dodatnie wyniki punktowych testów skórnych z alergenami wziewnymi (najczulsze, najszybsze i najtańsze badanie pomocnicze w rozpoznawaniu AR),
 - zwiększenie stężenia swoistej IgE w surowicy (nie zaleca się wykonywać jako badania przesiewowego), swoistość nieco większa niż punktowych testów skórnych, czułość i swoistość oznaczeń z użyciem panelu alergenów jest gorsza niż pojedynczych oznaczeń swoistych IgE, nowe metody (np. immunoCAP) pozwalają na oznaczenia IgE swoistych przeciwko pojedynczym komponentom alergenowym,
 - dodatni wynik donosowej próby prowokacyjnej (w wyjątkowych przypadkach sprzecznych wyników),
- rynoskopia przednia i endoskopia nosa:
 - obustronny, nie zawsze symetryczny obrzęk błony śluzowej pokrytej wodnistą wydzieliną (gęstą w przewlekłym AR),
 - zmiany zabarwienia błony śluzowej - sinawa lub częściej biała, może być też przekrwiona,
 - polipy błony śluzowej nosa (rzadko),
- badania cytologiczne wymazu z nosa:

- stwierdza się (zwykle w zakresie zaostrzenia) zwiększony odsetek eozynofiliów ($\geq 2\%$), mastocytów lub bazofiliów, komórek kubkowych ($> 50\%$),
- wyniki nie są swoiste dla AR i są podobne w nieżycie niealergicznym,
- TK nosa i zatok przynosowych:
 - wskazana w wybranych przypadkach w diagnostyce różnicowej,
 - pozwala wiarygodnie ocenić m. in. współistniejące zapalenie zatok przynosowych (Szczeklik 2016).

Konieczne jest również przeprowadzenie rozpoznania różnicowego pomiędzy alergicznym nieżytem nosa, a innymi nieżytami nosa (Szczeklik 2016). W poniższej tabeli przedstawiono sposób różnicowania AR i infekcyjnego nieżytu nosa.

Tab. 3. Cechy różnicujące alergiczny i infekcyjny nieżyt nosa (Szczeklik 2016).

Cecha	Infekcyjny nieżyt nosa	Alergiczny nieżyt nosa
wodnisty wyciek z nosa	często	często
zatkanie nosa	często, zwykle znaczne	często, zmienne
kichanie	zwykle	często
świąd nosa	nigdy	zwykle
ból nosa	zwykle	nigdy
świąd oczu	rzadko	często
kaszel	często	dość często
gorączka	rzadko	nigdy
uogólniony ból	nieznaczny	nigdy
zmęczenie, osłabienie	nieznacznie	niekiedy nieznaczne
ból gardła	często	nigdy
świąd podniebienia i gardła	nigdy	niekiedy
czas trwania	3-14 dni	tygodnie lub miesiące

Istotną rolę w diagnostyce różnicowej nieżytów nosa, w tym lokalnego alergicznego nieżytu nosa odgrywa donosowa próba prowokacyjna z alergenem. Donosowa próba prowokacyjna definiowana jest jako „metoda stosowania do odtworzenia odpowiedzi górnych dróg oddechowych na naturalną ekspozycję na alergeny lub czynniki drażniące oraz w celu prowadzenia badań nad patofizjologią chorób górnych dróg oddechowych przez testowanie potencjalnych mediatorów biochemicznych”. Donosową próbę prowokacyjną jest pomocna w rozpoznawaniu lokalnej reakcji alergicznej, stosowana w przypadku rozbieżności pomiędzy wywiadem, a wynikami standardowych badań diagnostycznych lub alergii wieloważnej (potwierdzenie najistotniejszego klinicznie alergenu) w celu rozstrzygnięcia między lokalnym alergicznym, a niealergicznym nieżycie nosa (Samoliński 2018).

U wszystkich chorych na alergiczny nieżyt nosa należy wykonać badania w kierunku astmy (Szczeklik 2016).

Ponad 50% chorych z alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztocza kurzu domowego ma również współwystępującą astmę alergiczną (Linneberg 2002).

2.1.4 Obraz kliniczny

Główne objawy alergicznego nieżytu nosa zgłaszane w wywiadzie przez pacjenta to wyciek wodnistej wydzieliny z nosa (częściej w okresowym alergicznym nieżycie nosa); kichanie, często napadowe; zatkanie nosa i gęsta, śluzowa wydzielina (częściej w przewlekłym AR); sptywanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, co może być przyczyną przewlekłego kaszlu; świąd nosa, często także spojówek, uszu, podniebienia lub gardła; niekiedy upośledzenie lub utrata węchu; niekiedy objawy ogólnoustrojowe takie jak niewielki wzrost temperatury ciała, ból głowy, światłowstręt, zaburzenia snu, koncentracji i uczenia się, obniżenie nastroju, suchość błony śluzowej jamy ustnej. Przewaga wodnistej wydzieliny z nosa i kichanie sugeruje okresowy AR, natomiast zatkanie nosa przewlekły AR. U 70% chorych objawy nasilają się w nocy i wczesnych godzinach porannych (Szczeklik 2016).

W trakcie badania przedmiotowego, na AR mogą wskazywać następujące objawy:

- zaczerwienienie nosa,
- przeczasy na koniuszku nosa w wyniku ciągłego pocierania, pocieranie ku górze koniuszka nosa („salut alergiczny”), ciągle oddychanie przez usta, ciemniejsze zabarwienie skóry pod oczami („cienie alergiczne”) i pojedyncze lub podwójne poziome linie na skórze dolnej powieki (fałdy Denniego i Morgana) - objawy te występują głównie u dzieci,
- zaczerwienienie spojówek i łzawienie oczu u chorych ze współistniejącym alergicznym zapaleniem spojówek (Szczeklik 2016).

2.1.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Obecność swoistych przeciwciał klasy IgE jest wykrywana za pomocą testów skórnych lub *in vitro*. Pojawienie się objawów alergicznego nieżytu nosa zwykle poprzedza obecność tych przeciwciał. U 60-95% chorych na AR współistnieje alergiczne zapalenie spojówek. Alergicznemu nieżyтови nosa może również towarzyszyć wyprysk atopowy i objawy alergii pokarmowej. AR często współwystępuje z astmą oskrzelową, suchym kaszlem, atopowym zapaleniem skóry, zapaleniem zatok obocznych nosa, polipami nosa oraz zapaleniem ucha środkowego. AR może również powodować zaburzenia funkcją trąbki Eustachiusza, uszkodzenia słuchu, upośledzenie węchu, zaburzenia rozwoju u małych dzieci, zaburzenia rozwojowe twarzoczaszki (wydłużenie twarzy), nieprawidłowy zgryz oraz oddychanie przez otwarte usta (Szczeklik 2016, Fornal 2015, Rutkowski 2008).

Zapalenie błony śluzowej nosa, zwłaszcza w przewlekłym alergicznym nieżycie nosa, może prowadzić do zablokowania ujść zatok przynosowych, co zwiększa ryzyko bakteryjnego zapalenia zatok. Chorzy na okresowy AR w okresie pylenia często mają objawy nadreaktywności oskrzeli, a u chorych na astmę występowanie AR pogarsza jej przebieg (Szczeklik 2016).

Alergiczny nieżyt nosa (zwłaszcza przewlekły) wiąże się z trzy do ośmiokrotnie większym ryzykiem rozwoju astmy. Współwystępowanie nieżytu nosa i astmy oskrzelowej potwierdzają badania epidemiologiczne, wskazujące na mniejszy odsetek pacjentów z astmą bez kataru niż chorych nieżytem nosa i astmą. Istnieje silna korelacja pomiędzy objawami alergii z górnych i dolnych dróg oddechowych i jednoczesne występowanie astmy może mieć wpływ na przebieg alergicznego nieżytu nosa (i odwrotnie), jak również

wpływać na leczenie i uzyskanie pełnej kontroli obu chorób (Szczeklik 2016, Fornal 2015, Lewandowska-Polak 2009). Nieleczony alergiczny nieżyt nosa może powodować zaostrzenie astmy (Samoliński 2009).

Właściwe leczenie zmniejsza objawy i poprawia jakość życia chorych. Właściwie dobrana i stosowana swoista immunoterapia alergenowa zmniejsza ryzyko rozwoju astmy i alergii na kolejne alergeny wziewne. U części chorych po wielu latach trwania alergicznego nieżyty nosa objawy się zmniejszają lub przemijają samoistnie (częściej w alergii na pyłki roślin) (Szczeklik 2016).

2.1.6 Epidemiologia

Epidemiologia alergicznego nieżyty nosa jest zróżnicowana pod względem geograficznym. Na częstość występowania choroby wpływają także czynniki środowiskowe, takie jak stopień uprzemysłowienia i związane z tym zanieczyszczenie powietrza (Kuthan 2014).

Również dostępność danych dotyczących częstości występowania AR jest zróżnicowana, ze względu na fakt, że części z nich opiera się na wynikach badań lekarskich, podczas których stwierdzane są objawy, a pozostałe opierają się na zgłaszanych przez pacjenta typowych objawach z przeszłości (bez ekspresji podczas wizyty lekarskiej) (Kuthan 2014).

Chorobowość i zachorowalność na świecie

Na świecie na alergiczny nieżyt nosa choruje 10-20% populacji ogólnej, co powoduje że jest uznawany za najczęstszą chorobę alergiczną na świecie (Samoliński 2014). Obecnie choroba ta jest powszechna na wszystkich kontynentach, a częstość jej występowania zwiększa się. Zachorowalność jest większa w krajach rozwiniętych, wśród mieszkańców aglomeracji miejskich oraz w młodszych grupach wiekowych. Ponadto osoby z alergicznym nieżytem nosa stanowią 30-60% wszystkich przypadków nieżyty nosa (Szczeklik 2016, Rutkowski 2008).

Alergiczny nieżyt nosa jest bardzo popularną chorobą w Stanach Zjednoczonych. Rozpowszechnienie AR szacuje się tam na poziomie 5-22%. Ponadto, około 19-38% pacjentów z alergicznym nieżytem nosa cierpi również na astmę (Khan 2014).

Chorobowość AR w Europie wynosi około 22,7%, z czego u około 26,8% pacjentów z alergicznym nieżytem nosa współwystępuje również astma. Ponadto, u około 35,7% pacjentów zdiagnozowano przewlekłą postać AR wg klasyfikacji ARIA, a w badaniu swoistych przeciwciał IgE około 52,5% pacjentów wykazało pozytywny wynik dla alergenów roztoczy kurzu domowego (Bauchau 2004).

W 2014 roku opublikowano wyniki badania epidemiologicznego SURF (*Survey of Rhinitis Features*) przeprowadzonego w 35 włoskich ośrodkach wśród ponad 3 tysięcy pacjentów z nieżytem nosa w wieku od 18 do 45 lat. Alergiczny nieżyt nosa występował u 82,4% badanych pacjentów, w tym u około 20% zdiagnozowano łagodną postać AR. Pozostali pacjenci cierpieli na umiarkowany/ciężki AR. Nadwrażliwość na alergeny roztoczy kurzu domowego występowała u 32,2% pacjentów. Ponadto, 22,7% pacjentów z nadwrażliwością na roztocza kurzu domowego miało wskazanie do leczenia za pomocą immunoterapii alergenowej (AIT). Zapalenie spojówek i astma stanowiły najczęściej współwystępujące z nieżytem nosa schorzenia (Fрати 2014).

Według badań opartych na populacji europejskiej, częstość występowania AR w Hiszpanii szacuje się na poziomie 21,5%. W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w Hiszpanii częstość występowania przewlekłego AR wywołanego roztoczą kurzu domowego (HDM-AR) wg klasyfikacji ARIA była równa 70%. U 40% badanych pacjentów z HDM-AR zdiagnozowano astmę, w tym u 25% astmę częściowo kontrolowaną, natomiast u 6% astmę niekontrolowaną (Valero 2011).



Chorobowość i zachorowalność w Polsce

Badanie ECAP

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

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

Objawy alergii dróg oddechowych występują przez większą część roku, a odsetek chorych aktywnie (przez więcej niż 4 tygodnie) wynosi ponad 50% uczulonych. Wyraźne zaostrzenia dolegliwości zgłaszane są przez chorych głównie w okresie letnim, co nie znajduje potwierdzenia w testach skórnych. Wyniki oceny bąbla poalergenowego u osób silnie uczulonych (powyżej 5 mm), jak również słabo dodatnie reakcje (od 3 mm) w zestawieniu z nasileniem dolegliwości po kontakcie z analizowanymi alergenami, **wskazują, że alergeny całoroczne mają znaczenie priorytetowe w chorobowości**. Objawy nadwrażliwości na roztocze *D. pteronyssinus* występowały u 14,5% pacjentów, mimo pozytywnych wyników testów skórnych u 23,4% pacjentów z rozpoznaniem choroby alergicznej (N=4 783) (Samoliński 2014).

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

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

Wyniki badania ECAP pod kątem częstości występowania nieżytów nosa omówiono również w pracy opublikowanej w 2009 roku. Objawy alergicznego nieżytu nosa w badaniu ankietowym zgłaszało 22,5% ankietowanych. Częstość występowania objawów AR u dzieci w wieku 13-14 lat była równa 24,6% (n=1160). W badaniu ambulatoryjnym AR zdiagnozowano u 28,9% pacjentów (30,9% w populacji pacjentów w wieku 13-14 lat), w tym przewlekły AR u 52,3% pacjentów (Samoliński 2009).

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

Zgodnie z badaniem ankietowym (Canonica 2007) przeprowadzonym wśród 1 482 pacjentów (w wieku powyżej 12 lat) oraz 415 lekarzy, chorzy z postacią przewlekłą (postać przewlekła zdefiniowana jako występowanie objawów/symptomów choroby przez więcej niż 4 dni w tygodniu lub dłużej niż 4 kolejne tygodnie) stanowili 46,3% chorych z całorocznym alergicznym nieżytem nosa, natomiast chorzy z umiarkowanym lub ciężkim AR stanowili 73,9% chorych z całorocznym AR.

Inne badania epidemiologiczne

Przeprowadzone w 2002 roku badanie w grupie 156 zdrowych mężczyzn w wieku 18-27 lat oceniało częstość występowania uczuleń na poszczególne alergeny za pomocą testów skórnych i poziomu IgE. Najczęściej uczulającym alergenem były roztocza kurzu domowego (20%) i pyłki traw (17%) (Bant 2008).

Wieloośrodkowym badanie PMSEAD (ang. Polish Multicenter Study of the Epidemiology of Allergic Diseases) przeprowadzono w latach 1998-1999 pod patronatem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w populacji 16 238 osób w wieku 3-80 lat, w tym 12 970 osób dorosłych. Chorobowość przewlekłego alergicznego nieżytu nosa szacowano na 3,0%. Chorobowość sezonowego AR była istotnie mniejsza u mężczyzn, natomiast w przypadku przewlekłego AR chorobowość obu płci była porównywalna (Liebhart 2014).

Szacunki ekspertów dotyczące liczby chorych odczulanych w Polsce

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

Wg szacunków prof. Karina Jahnz-Różyk: „Szacuje się, że obecnie w trakcie odczulania w Polsce mamy ok. 130 tys. pacjentów. Liczba ta dotyczy jednak wszystkich alergenów, nie tylko roztoczy kurzu domowego. Uczulenie na roztocza kurzu domowego jest dosyć powszechne. Według szacunków alergologów, odczulaniem może być objętych nawet 20

proc. ze wspomnianych 130 tys. pacjentów.” (wywiad dla MP 01.07.2019 r. „Zerwana umowa między lekarzem a pacjentem”).

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

Powyższe, szacunkowe dane, są spójne z danymi NFZ, wg których liczba chorych rozpoczynających leczenie immunoterapią alergenową na alergeny roztoczy kurzu domowego wynosi ok. 12 tys. chorych rocznie (patrz rozdz. 2.1.11.1).

2.1.7 Obciążenie chorobą

Alergiczny nieżyt nosa występuje u około 10-25% populacji ludzkiej, co powoduje, że jest uznawany za najczęstszą chorobę alergiczną świata. **Obecnie choroba ta jest powszechna na wszystkich kontynentach i stwierdza się niepokojącą tendencję do stałego zwiększania się zachorowalności** (Rutkowski 2008), Wyniki badania Kim 2014 przeprowadzonego w populacji młodzieży (w wieku 15 lat) wskazują na wzrost chorobowości alergicznego nieżyty nosa.

Alergiczny nieżyt nosa nie ma zazwyczaj ciężkiego przebiegu, ale w sposób istotny wpływa na życie społeczne chorych, ich zdolność do nauki oraz wydajność w pracy (Brzoznowski 2009, Rutkowski 2008).

Wykazano, że u ponad 80% pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim AR występują zaburzenia związane z codziennymi aktywnościami (Bousquet 2006). W poniższej tabeli przedstawiono wpływ AR na codzienne czynności na podstawie ankiety *Patient Voice Allergy Survey*, przeprowadzonej wśród 3 562 pacjentów rekrutowanych z europejskich organizacji pacjentów z AR (wiek 16 lat i więcej).

Tab. 4. Wpływ AR na codzienne aktywności (Valovirta 2008)

	Częściowy wpływ	Ciągły wpływ
Aktywności na zewnątrz	34%	24%
Praca	36%	13%
Sen	29%	12%
Szkoła	25%	9%
Spotkania z przyjaciółmi	23%	15%
Odwiedzanie przyjaciół w domach	25%	8%
Wybór sportu/cwiczeń	25%	13%
Wybór wakacji	17%	11%
Aktywności wewnątrz	25%	7%
Podróżowanie transportem publicznym	19%	6%
Czas wakacji	15%	10%

We francuskim badaniu MOEPHEE, w którym włączono 1 570 chorych z AR, wykazano wysoką częstotliwość zaburzeń snu oraz znaczny wpływ na pacjentów, w szczególności w przypadku przewlekłego i ciężkiego AR. Większość (73,5%) dorosłych pacjentów zgłosiło,

że zaburzenia snu skłoniły ich do konsultacji z lekarzem. Najczęściej obserwowanymi dolegliwościami związanymi ze snem były: zła jakość snu, chrapanie i nocne przebudzanie (Leger 2017).

Objawy alergicznego nieżytu nosa mają również duży wpływ na jakość życia chorych. W australijskim badaniu Downie 2004, w którym oceniano jakość życia (kwestionariusz RQLQ i SF-36) u chorych z AR wywołanym przez roztocza kurzu domowego w porównaniu do pacjentów bez alergii, wykazano, że pacjenci z HDM AR mieli znacznie gorszą jakość życia w zakresie ogólnych domen kwestionariusza SF-36. Dodatkowo, w przeglądzie literaturowym Linneberg 2016, w którym porównano wpływ całorocznego i okresowego AR na jakość życia pacjentów, analiza wykazała, że pacjenci z całorocznym AR mieli niższe wyniki jakości życia ocenianej w skali fizycznej (*Physical Component Scale*; PCS) kwestionariusza SF-36 niż pacjenci z okresowym AR oraz porównywalne wartości w skali mentalnej (*Mental Component Scale*; MCS).

Alergiczny nieżyt nosa wpływa również znacząco na obciążenie ekonomiczne. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że większość chorych na astmę oskrzelową cierpi również na alergiczny nieżyt nosa. Dlatego też leczenie alergicznego nieżytu nosa jest istotnym czynnikiem promowania zdrowia publicznego (Brzoznowski 2009, Rutkowski 2008).

Podobnie jak inne choroby, AR powoduje określone koszty bezpośrednie, pośrednie i ukryte. Do kosztów bezpośrednich zalicza się wszystkie wydatki związane z diagnostyką, leczeniem, opieką ambulatoryjną i szpitalną. Koszty pośrednie to wszystkie straty finansowe wynikające z nieobecności w pracy lub zmniejszonej wydajności pracy. W krajach Unii Europejskiej bezpośrednie koszty związane z leczeniem AR sięgały 1,3 (1,0-1,5) miliarda euro, a koszty pośrednie 1,7 (1,5-2,0) miliarda euro, jednocześnie wskazując, że **choroba ta stanowi bardzo poważny problem ekonomiczny wszystkich państw, w których powszechnie występuje.** Pochodna wydatków związanych ze schorzeniami współistniejącymi to koszty ukryte (Rutkowski 2008). Nieleczony nieżyt nosa zwiększa liczbę ataków duszności, a także liczbę hospitalizacji o połowę z powodu astmy i utrudnienia leczenia. W konsekwencji zwiększa również koszty leczenia tej choroby (Brzoznowski 2009).

Autorzy przeglądu literaturowego Blaiss 2018 wskazują, że potrzeby populacji młodzieży (w przeglądzie chorzy w wieku 10-19 lat) w sposób istotny różnią się od potrzeb osób dorosłych i młodszych dzieci, dlatego ważne jest wskazanie, jak alergiczny nieżyt nosa (z lub bez alergicznego zapalenia spojówek) wpływa na ich życie. Wyniki przeglądu Blaiss 2018, wskazują, że objawy AR występujące w analizowanej populacji chorych mogą różnić się od objawów występujących u młodszych chorych i dorosłych. Alergiczny nieżyt nosa ma również znaczący wpływ na jakość życia młodzieży, zarówno pod względem fizycznym jak i psychicznym, oraz może ograniczać codzienne funkcjonowanie chorych. Alergiczny nieżyt nosa u młodzieży może również powodować trudności w zasypianiu, budzenie się w nocy, chrapanie i ogólne pogorszenie snu (Blaiss 2018). Zaburzenia snu prowadzą do nadmiernego zmęczenia w czasie dnia (Rutkowski 2008) oraz w przypadku młodzieży ograniczenia zdolności do nauki. Istotny jest również negatywny wpływ alergicznego nieżytu nosa na frekwencję na zajęciach, a także wyniki i osiągnięcia związane z nauczaniem. Autorzy przeglądu wskazują, że osiągnięcia akademickie są szczególnie istotne w okresie dojrzewania, ponieważ mogą mieć wpływ na przyszły status społeczno-ekonomiczny studenta i styl życia (Blaiss 2018). **Na podstawie wyników z przeglądu Blaiss 2018 można wnioskować o większym obciążeniu chorobą u chorych w analizowanej populacji**

chorych w porównaniu do dorosłych chorych. Autorzy przeglądu wskazują również, że biorąc pod uwagę obciążenia chorobą, w szczególności wpływ na nauczanie, skuteczne leczenie objawów alergicznego nieżytu nosa u młodzieży może być szczególnie istotne.

Wykazano również, że u młodzieży z alergicznym nieżytem nosa zapadalność na astmę jest 3-krotnie większa niż u młodzieży bez AR (39% vs 13%). Dodatkowo, odsetek dzieci i młodzieży, u których występują objawy astmy alergicznej jest 4-krotnie większy w przypadku osób z alergicznym nieżytem nosa (Meltzer 2009).

Pomimo, że farmakoterapia stanowi opcję u wielu chorych, wciąż pozostaje grupa pacjentów niezadowolonych z leczenia. Około 63% dzieci i młodzieży jako główny powód niezadowolenia z leczenia farmakologicznego zgłasza brak skuteczności (Meltzer 2009). Innymi czynnikami wpływającymi na negatywne podejście do farmakoterapii jest krótki czas działania oraz działania niepożądane (Meltzer 2009, Garbut 2014). Wyniki badania Zicari 2013 wskazują, że niezadowolenie z leczenie farmakologicznego rośnie wraz z nasileniem choroby (chorzy z umiarkowanym lub ciężkim AR vs chorzy z łagodnym AR: 32,4% vs 15,8%).

Immunoterapia alergneowa stanowi opcję leczenia pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, którzy są nieodpowiednio kontrolowani przez farmakoterapię. Obecnie pacjenci z alergicznym nieżytem nosa w Polsce nie mają dostępu do finansowanej ze środków publicznych podjęzykowej terapii odczulającej, tj. terapii o skuteczności klinicznej udowodnionej w badaniach klinicznych wysokiej jakości, zalecanej w wytycznych praktyki klinicznej.

Zwiększenie dostępu do immunoterapii podjęzykowej w Polsce, poprzez wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Acarizax®, jest szczególnie istotne u chorych w wieku 12-17 lat ze stanem klinicznym określonym analizowanym wskazaniem ze względu na wysokie obciążenia chorobą, a także wcześniejsze ustępowanie objawów alergii i tym samym dłuższy czas trwania efektu klinicznego, niż w przypadku rozpoczęcia leczenia u osób dorosłych. Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® potwierdzono w randomizowanych badaniach klinicznych wysokiej jakości (patrz Analiza kliniczna).

2.1.8 Jakość życia

Ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia opisuje w sposób subiektywny postrzeganie sytuacji życiowych w przypadku problemów zdrowotnych. Obecnie w wielu jednostkach chorobowych ocena jakości życia jest zalecanym postępowaniem. Natomiast poprawa jakości życia jest jednym z celów leczenia. Do oceny jakości życia służą kwestionariusze ogólne lub specyficzne dla określonych jednostek chorobowych (Cichocka 2018).

Obecnie 25% populacji europejskiej ma objawy alergicznego nieżytu nosa i spojówek. Objawy te powodują upośledzenie codziennego funkcjonowania oraz pogorszenie jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia, zwłaszcza w zakresie koncentracji, wydajności w pracy czy zdolność do uczenia się (Cichocka 2018).

Niekorzystne rzutowanie alergicznego nieżytu nosa na sytuację społeczną ma istotny wpływ na jakość życia nie tylko pacjentów, ale również ich rodzin. Głównym skutkiem, w zakresie społecznym, nasilenia choroby jest opuszczanie zajęć szkolnych przez dzieci lub

niepojawianie się w pracy przez osoby dorosłe, co może doprowadzić do pogorszenia sytuacji materialnej rodziny. Około 80% pacjentów cierpi na zaburzenia snu prowadzące do uczucia nadmiernego zmęczenia czy ograniczeń zdolności do pracy. Stosowanie preparatów antyhistaminowych do leczenia alergicznego nieżytu nosa mają miejscowe działanie znieczulające oraz działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy. Około 20-60% leczonych chorych ma następujące objawy: uczucie wzmożonej senności, nadmierne zmęczenia, zaburzenia koncentracji, drażliwość, zawroty głowy, szum w uszach, zmiana apetytu, uczucie suchości w jamie ustnej, utrudnienia w oddawaniu moczu (Rutkowski 2008).

Najczęściej stosowanym narzędziem do oceny jakości życia chorych z alergicznym nieżytem nosa jest opracowany przez Juniper kwestionariusz *Rhinoconjunctivitis Qulaity of Life Questionnaire* (RQLQ). RQLQ stosowany jest do oceny wpływu stanu zdrowia na kilka wymiarów jakości życia, w tym na sen, ograniczenie aktywności oraz funkcjonowanie w sferze emocjonalnej (Cichocka 2018).

2.1.9 Aktualne postępowanie medyczne

Opcje leczenia w przypadku alergicznych chorób oddechowych obejmują: leczenie nefarmakologiczne, leczenie farmakologiczne oraz immunoterapię alergenową (Szczeklik 2016).

Leczenie nefarmakologiczne to przede wszystkim unikanie ekspozycji na alergeny, a w przypadku alergicznego nieżytu nosa również płukanie nosa lub rozpylanie soli fizjologicznej, hipertonicznej lub jałowej wody morskiej, które ma na celu wyplukanie alergenów, oczyszczenie nosa i łagodzenie objawów nieżytu nosa (Szczeklik 2016).

Większość ekspertów w celu unikania ekspozycji na alergeny roztoczy kurzu domowego zaleca stosowanie złożonych metod zmniejszenia liczby roztoczy:

- pościel z materiału nieprzepuszczalnego dla alergenów roztoczy,
- regularne, tzn. raz w tygodniu, pranie pościeli, koców itp. w gorącej wodzie (55°C),
- usunięcie dywanów i pluszowych zabawek dla dzieci,
- środki roztoczebójcze,
- odkurzacze o dużej skuteczności filtrowania pyłów (HEPA lub wodne) (Szczeklik 2016).

Metody te stosowane osobno zmniejszają liczbę roztoczy, ale nie zawsze wpływają na nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i astmy. Ponadto, nie wiadomo czy jednoczesne stosowanie tych metod przynosi korzyści (Szczeklik 2016).

Celem leczenia alergicznego nieżytu nosa jest opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom oraz chorobom współistniejącym z AR. Optymalne leczenie uwzględnia aktualną klasyfikację AR, skuteczność i objawy uboczne stosowanych leków, ale również preferencje pacjenta (droga podania leku czy koszt terapii) (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

W ramach leczenia nefarmakologicznego (prewencja wtórna) chorzy powinni unikać ekspozycji na dym tytoniowy. U pacjentów uczulonych na roztocze kurzu domowego nie

udokumentowano wystarczająco uzasadnienia stosowania fizycznych lub chemicznych metod ograniczających ekspozycję na te alergen, pojedynczo lub w skojarzeniu, ze względu na brak skuteczności takiego postępowania (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

W leczeniu farmakologicznym w celu zmniejszania objawów alergicznego nieżytku nosa stosuje się: glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe (H₁-blokery), leki przeciwleukotrienowe, kromony, leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa, bromek ipratropium (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012, Szczeklik 2016).

Wybór farmakoterapii w alergicznym nieżycie nosa zależy od (ARIA 2019):

- preferencji i wieku pacjenta,
- objawów, ich nasilenia oraz innych chorób,
- skuteczności i bezpieczeństwa leczenia,
- szybkości działania danego leczenia,
- obecnego leczenia,
- wcześniejszych odpowiedzi na leczenie,
- wpływu na sen i produktywność.

Glikokortykosteroidy (GKS)

Glikokortykosteroidy donosowe (dipropionian beklametazonu, budezonid, furoinian i proponian flutykazonu, furoinian mometazonu) są najskuteczniejszymi lekami w alergicznym nieżycie nosa. Działają na wszystkie stadia IgE-zależnej reakcji w AR. Korzystanie wpływają również na wszystkie objawy (także ze strony oczu), zwłaszcza blokadę nosa i wdech, oraz zmniejszają nasilenie objawów skuteczniej niż inne leki stosowane w AR. GKS poprawiają jakość życia chorych, zdolność koncentracji oraz zmniejszają zaburzenia snu związane z blokadą nosa. Początek działania donosowych GKS występuje po 7-12 h od podania leku, a maksymalny efekt uzyskuje się do 2 tygodni. Długotrwałe stosowanie wydaje się bezpieczne, a głównymi objawami ubocznymi są suchość i krwawienie z błony śluzowej nosa (Szczeklik 2016, Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

Wyłącznie u dorosłych dopuszcza się stosowanie GKS podawanych doustnie. Stosowanie przez kilka dni może być korzystne u chorych na AR o szczególnie ciężkim przebiegu, u których leczenie GKS donosowym i lekami przeciwhistaminowymi łącznie było nieskuteczne (Szczeklik 2016)

Leki przeciwhistaminowe (H₁-blokery)

H₁-blokery to leki przeciwhistaminowe, które blokują receptor H₁ typu I. Są one najskuteczniejsze u chorych z dominującymi objawami histaminozależnymi takimi jak: wodnisty wyciek z nosa, świąd nosa czy kichanie oraz z towarzyszącymi objawami ze strony oczu. Mają słabsze działanie w przypadku blokady nosa, nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej oraz zaburzenia węchu (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

Leki przeciwhistaminowe I generacji są nieselektywne. Poza receptorem H₁ blokują również receptory cholinergiczne, serotoninergiczne, adrenergiczne i dopaminergiczne, co jest przyczyną działań ubocznych (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012). Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami doustne leki przeciwhistaminowe II i III generacji można

uznać za leki pierwszego rzutu w AR (Brzozonowski 2009). Leki przeciwhistaminowe II generacji działają wybiórczo agonistycznie w stosunku do receptora H₁, uniemożliwiając łączenie się IgE z tym receptorem na komórce tucznej. Uniemożliwia to uwolnienie się z komórki tucznej histaminy - głównego mediatora natychmiastowej reakcji alergicznej (Śliwińska-Kowalska 2016).

Leki przeciwhistaminowe podawane doustnie są szczególnie korzystne u chorych z towarzyszącymi objawami ze strony spojówek i skóry. Preferuje się leki lepiej tolerowane, np. powodujące mniejszą senność i upośledzenie koncentracji, niekardiotoksyczne, w mniejszym stopniu wchodzące w interakcje z innymi lekami i niewchodzące w interakcje z pokarmami. W monoterapii są mniej skuteczne niż GKS donosowe w opanowywaniu objawów ze strony nosa. Donosowe leki przeciwhistaminowe (azelastyna) działają tylko w obrębie nosa. Ich zaletą jest szybki początek działania oraz działanie przeciwzapalne, prowadzące do zmniejszenia obrzęku błon śluzowej nosa, a wadą krótki czas działania. Połączenie azelastyny i propionianu flutykazonu w jednym preparacie zaleca się do leczenia alergicznego nieżytku nosa stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. W leczeniu AR preferuje się stosowanie H₁-blokerów doustnych nad donosowymi, zarówno u dzieci, jak i dorosłych, niezależnie od postaci AR - ale ostateczny wybór zależy od preferencji chorego. H₁-blokery najlepiej działają profilaktycznie - kilka godzin przed ekspozycją na alergen (Szczeklik 2016, Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

Leki przeciwleukotrienowe

Leki przeciwleukotrienowe są lekami o działaniu przeciwzapalnym, blokującymi receptory leukotrienowe na powierzchni komórki lub blokujące syntezę leukotrienów. Wpływają głównie na poprawę drożności nosa (Brzozonowski 2009). Leukotrieny cysteinylowe odgrywają istotną rolę w etiologii astmy oskrzelowej oraz nieżytku nosa i zatok. Dostępne dane o lekach przeciwleukotrienowych dotyczą głównie montelukastu. Można go stosować w okresowym alergicznym nieżycie nosa, ale jest uważany za mniej skuteczny niż GKS donosowy i H₁-blokery (Szczeklik 2016, Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

Kromoglikan sodowy

Kromony to leki stabilizujące komórki tuczne, które zaleca się w ostatniej kolejności po GKS donosowych oraz lekach przeciwhistaminowych, ze względu na mniejszą skuteczność. Stosowane są głównie w razie przeciwskażeń lub objawów ubocznych innych leków stosowanych w terapii AR. Ich zaleta jest dobry profil bezpieczeństwa (Brzozonowski 2009, Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012). W Polsce dostępny jest kromoglikan sodowy w postaci aerozolu do nosa i kropeł do oczu (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

Leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa

Leki obkurczające naczynia błony śluzowej według zaleceń stosowane są doraźnie w razie silnej blokady nosa, ze względu na brak działania przeciwzapalnego (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012). Krótkotrwałe stosowanie poniżej 5 dni preparatów z tej grupy podawanych donosowo (efedryna, fenylefryna, nafazolina, ksylometazolina, oksymetazolina, tetryzolina, tymazolina) może być korzystne dzięki szybkiemu zmniejszeniu niedrożności nosa. Preparaty podawane doustnie (efedryna, fenylefryna, pseudoefedryna) również szybko zmniejszają niedrożność nosa, ale powinny być stosowane tylko doraźnie. Dostępne są preparaty złożone zawierające lek obkurczający naczynia błony śluzowej nosa i lek przeciwhistaminowy (Szczeklik 2016).

Bromek ipratropium

Należący do leków przeciwcholinergicznym stosowanych miejscowo bromek ipratropium wpływa wyłącznie na zmniejszenie ilości wydzieliny i jest korzystny w leczeniu idiopatycznego nieżytu nosa. W Polsce dostępny jest jako preparat złożony z ksylometazoliną (Szczeklik 2016).

2.1.9.1 Immunoterapia alergenowa

Jedyną potwierdzoną metodą leczenia przyczynowego, która może zapobiegać pojawieniu się nadwrażliwości na kolejne alergeny oraz rozwojowi astmy oskrzelowej u chorych na alergiczny nieżyt nosa jest immunoterapia swoista. Celem immunoterapii swoistej (SIT, ang. *specific immunotherapy*) jest wywołanie tolerancji immunologicznej prowadzącej do złagodzenia objawów klinicznych oraz zmniejszenia zapotrzebowania na leki, a także zapobiegającej rozwojowi nowych uczuleń i astmy oskrzelowej (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012). Obecnie immunoterapia alergenowa (AIT, ang. *allergen immunotherapy*) alergenem swoistym jest jedyną metodą leczenia chorób o podłożu alergicznym (IgE-zależnych) (Jutel 2018).

Skuteczność tej metody, wykazana w badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby losowej, została potwierdzona w badaniach, w których wykorzystano bazy danych dotyczących recept, i znajduje odzwierciedlenie w rzeczywistej praktyce klinicznej (PTA ARIA 2019).

Na bezpieczeństwo immunoterapii alergenowej wpływają (Emeryk 2019):

- prawidłowa kwalifikacja do AIT na podstawie pełnej diagnostyki alergologicznej i uwzględnienia wskazań i przeciwwskazań (patrz poniżej),
- choroby, w których stosuje się AIT, m. in. alergiczny nieżyt nosa,
- choroby towarzyszące (w szczególności astma),
- stopień uczulenia na alergen lub alergeny zastosowane w AIT,
- przebyta reakcja anafilaktyczna,
- przyjmowanie leków,
- rodzaj zastosowanego alergenu,
- prawidłowa wydolność układu oddechowego w momencie zastosowania preparatu,
- sposób aplikacji alergenu (SCIT vs SLIT, w SLIT: krople vs tabletki),
- rodzaj stosowanego preparatu,
- faza AIT (okres wstępny lub podtrzymujący).

Bezpieczeństwo AIT u chorych z alergicznym nieżytem nosa jest najprawdopodobniej największe (Emeryk 2019).

Wskazania i przeciwwskazania

Procedura kwalifikacyjna opiera się na analizie wskazań i przeciwwskazań do immunoterapii na podstawie czterech kryteriów: ocena istnienia warunków

bezwzględnych, ocena prawdopodobieństwa skuteczności AIT, ocena możliwości profilaktycznych oraz uwzględnieni przeciwwskazań (Kowalski 2018).

Kryteria bezwzględne kwalifikujące do rozpoczęcia leczenia za pomocą AIT to:

- rozpoznanie choroby alergicznej, dla której stwierdzono skuteczność immunoterapii,
- stwierdzenie związku objawów choroby alergicznej z konkretnymi alergenami w przeprowadzonym wywiadzie,
- uczulenie/alergia z potwierdzeniem zależnego od IgE mechanizmu reakcji (Rogała 2018, Kowalski 2018).

Immunoterapia jest wskazana u pacjentów z następującym rozpoznaniem alergicznego nieżyty nosa, astmy oskrzelowej alergicznej lub sezonowego lub całorocznego alergicznego zapalenia spojówek współistniejącego z nieżytem nosa itp. (Kowalski 2018).

Jednak immunoterapia nie jest leczeniem pierwszego wyboru w chorobach alergicznych. Powinna być poprzedzona edukacją chorego i redukcją narażenia na alergeny oraz uwzględniać skuteczność dotychczasowego leczenia farmakologicznego. Ponadto, przy decyzji o immunoterapii należy również wziąć pod uwagę rodzaj uczulających alergenów, dotychczasowy przebieg danej choroby, wiek pacjenta oraz gotowość do współpracy oraz przeciwwskazania do AIT (Kowalski 2018).

Immunoterapia alergenowa powinna być zalecana przez specjalistę alergologa. Podejmowanie decyzji wspólnie z pacjentem jest niezbędnym elementem leczenia (PTA ARIA 2019).

Wśród klinicznych przeciwwskazań wyróżnia się głównie choroby lub niektóre leki, które mogą zagrażać zdrowiu w momencie podania szczepionki alergenowej. Przeciwwskazania do immunoterapii dzieli się na bezwzględne, które wykluczają zastosowanie immunoterapii u pacjenta i względne, które wykluczają AIT do momentu spełnienia określonych warunków (Kowalski 2018, Gawlik 2018). Przeciwwskazania do AIT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 5. Przeciwwskazania do AIT (SLIT+SCIT) (Gawlik 2018).

Przeciwwskazania bezwzględne	Przeciwwskazania względne
<ul style="list-style-type: none"> • astma (niekontrolowana), • choroby z autoagresji aktywne (nieodpowiadające na leczenie), • nowotwory złośliwe, • ciąża (rozpoczynanie AIT), • wiek poniżej 2 lat, • AIDS 	<ul style="list-style-type: none"> • astma (częściowo kontrolowana), • choroby z autoagresji w remisji, • stosowanie B-adrenolityków, • choroby układu krążenia, • wiek 2-5 lat, • HIV (stadium A, B; CD4 > 200/μl), • zaburzenia psychiczne lub upośledzenie umysłowe, • przewlekłe infekcje, • niedobory odporności, • stosowanie leków immunosupresyjnych

Przeciwwskazaniami do AIT nie jest stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ECAI, ang. *angiotensin convertase enzyme inhibitors*), ciąża przy kontynuacji AIT oraz wiek powyżej 5 lat u dzieci (Gawlik 2018).

Drogi podania immunoterapii

Ze względu na sposób podania szczepionki alergenowej możemy wyróżnić:

- immunoterapię alergenową podskórną (SCIT, ang. *subcutaneous immunotherapy*),
- immunoterapię alergenową podjęzykową (SLIT, ang. *sublingual immunotherapy*) (Gocki 2018).

SCIT oraz SLIT różnią się pod kątem faz leczenia wstępnego i podtrzymującego, momentu rozpoczęcia terapii oraz leczenia przed ekspozycją i w czasie ekspozycji na alergeny (Gocki 2018).

Mechanizm działania

Immunoterapia alergenowa uruchamia sekwencyjnie wiele mechanizmów immunologicznych prowadzących do poprawy klinicznej, m. in. szybkiego odczucia się na alergen, indukcji długotrwałej swoistej tolerancji immunologicznej czy supresji alergicznej odpowiedzi zapalnej. W przypadku alergicznego nieżytku nosa immunoterapia alergenowa aktywuje komórki tuczne i eozynofile zależne od przeciwciał klasy IgE. Przeciwciała te mogą być ustrojowe oraz produkowane *de novo* przez limfocyty B w nabłonku dróg oddechowych. Aktywacja komórek zależna od przeciwciał IgE wykrywała jest zazwyczaj przed upływem 60 minut od momentu prowokacji alergenem. W ciągu kilku sekund zachodzi usieciwienie alergenu przez receptory IgE na powierzchni komórek efektorowych, a następnie w ciągu kilku minut do uwolnienia mediatorów zapalnych. Syntetyzowane są również mediatory *de novo*, zwiększa się przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz dochodzi do powstania obrzęku, lokalnej stymulacji neurogenicznej oraz produkcji śluzu. W procesie nadwrażliwości typu I biorą udział: komórki tuczne, przeciwciała IgE, limfocyty Th₂, komórki ILC2, komórki dendrytyczne i komórki nabłonka dróg oddechowych. Zarówno SCIT jak i SLIT powoduje przejściowe podwyższenie poziomu alergenowo swoistych przeciwciał zaburzających zmiany stężeń w czasie naturalnej ekspozycji (Jutel 2018). **Uważa się, że mechanizmy immunologiczne immunoterapii podawanej podjęzykowo nie odbiegają istotnie od immunoterapii podskórnej (Jutel 2014).**

W mechanizmach tolerancji immunologicznej wywoływanych podczas SLIT ważną rolę odgrywa miejsce aplikacji alergenu, tj. błona śluzowa jamy ustnej, która uważana jest za tak zwaną immunologicznie uprzywilejowaną. Błona śluzowa jest „wrotami” układu pokarmowego, gdzie liczne antygeny środowiskowe kontaktują się z układem immunologicznym. Dzięki silnym mechanizmom tolerogennym błony śluzowej jamy ustnej reakcje zapalne występują rzadko (Jutel 2014).

Immunoterapia podjęzykowa (SLIT)

SLIT jest zbliżona do immunoterapii podskórnej (SCIT) pod kątem uruchamianych mechanizmów immunologicznych, **ale jest mniej inwazyjna i dużo bezpieczniejsza przez co może być stosowana również u dzieci.** Dużą rolę w uzyskaniu systemowej tolerancji podczas SLIT pełnią komórki dendrytyczne. Krytyczne znaczenie dla aktywowania funkcji tolerogennych komórek dendrytycznych, a co za tym idzie skuteczności SLIT ma czas kontaktu alergenu z komórkami prezentującymi antygen w nabłonku jamy ustnej, dawka i częstotliwość kontaktu alergenu, mikrośrodowisko błony śluzowej jamy ustnej, działanie adiuwantów zwiększających zdolności tolerogenne i zwiększające odpowiedź typu Th₁ (Jutel 2014).

SLIT jest zalecana w leczeniu alergicznego nieżytku nosa i spojówek oraz astmy przez międzynarodowe panele specjalistów, w tym grupę ARIA. Wskazania do SLIT mieszczą się w ogólnych wskazaniach dla immunoterapii alergenowej (AIT). Szczególne wskazania dla SLIT zależą od rodzaju reakcji nadwrażliwości i objawów choroby, ale również wieku chorego i stanu klinicznego w chwili rozpoczęcia leczenia. SLIT jest bardzo dobrą alternatywą w przypadku braku akceptacji immunoterapii iniekcyjnej przez pacjenta lub rodzinę (Jutel 2014, Jutel 2016).

Należy podkreślić, iż Acarizax® jest pierwszym lekiem z grupy SLIT dostępnym w formie liofilizatu. Większość dostępnych danych dotyczących efektywności klinicznej z grupy leków SLIT, dostępnych w postaci tabletek pochodzi z badań o wysokiej wiarygodności.

Skuteczność SLIT

SLIT charakteryzuje się wysoką skutecznością. Szczególnie istotny jest długotrwały efekt kliniczny utrzymujący się po zaprzestaniu leczenia (Jutel 2014).

W prospektywnym badaniu kohortowym Marogna 2010, z 15-letnim okresem obserwacji, oceniano wyniki leczenia 75 pacjentów z chorobami alergicznymi dróg oddechowych o etiologii nadwrażliwości na roztocza kurzu domowego. U pacjentów przyjmujących immunoterapię podjęzykową przez 3 lata, wykazano utrzymywanie się korzyści klinicznej przez 7 lat po zakończeniu leczenia. Natomiast u pacjentów leczonych 4 lub 5 lat, okres ten wynosił 8 lat. 15-letni okres obserwacji wykazał również wystąpienie przypadków uczuleń na kolejne alergeny u wszystkich pacjentów w grupie kontrolnej, którzy leczeni byli objawowo, w porównaniu do 11-21% pacjentów w grupie SLIT. Jako optymalny czas leczenia wskazano 4 lata (Marogna 2010).

Badania wykazują również, iż zastosowanie immunoterapii pełni funkcję prewencyjną poprzez zmniejszanie ryzyka rozwoju astmy. Badanie retrospektywne, obejmujące grupę ponad 118 tysięcy pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, wykazało istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia astmy u pacjentów poddawanych AIT w porównaniu do pacjentów nieleczonych za pomocą immunoterapii (Schmitt 2015).

Bezpieczeństwo SLIT

Immunoterapia podjęzykowa uznawana jest za metodę bezpieczną. Opublikowane prace, metaanalizy i przeglądy systematyczne wskazują na duże bezpieczeństwo stosowania SLIT, a także dobrą tolerancję stosowanych preparatów alergenowych. Ponadto, nie stwierdzono zgonu wywołanego immunoterapią podjęzykową (Jutel 2014).

Krople lub tabletki alergenowe charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje alergenów. Po przyjęciu pierwszej dawki pod nadzorem lekarza SLIT można stosować w domu (PTA ARIA 2019).

W przebiegu immunoterapii alergenowej mogą wystąpić dwa rodzaje działań niepożądanych: miejscowe oraz ogólnoustrojowe (systemowe) (Bartkowiak-Emeryk 2019).

Podczas immunoterapii alergenowej podjęzykowej najczęściej stwierdzanymi miejscowymi działaniami niepożądanymi są: świąd, pieczenie, obrzęk okolicy podjęzykowej i/lub języka, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha, nudności i biegunka. Miejscowe działania niepożądane występują bardzo często i dotyczą 40-70% wszystkich przypadków zastosowania SLIT. Pojawiają się głównie w pierwszych 30 minutach od podania preparatu. Ich przebieg kliniczny jest zazwyczaj łagodny i krótkotrwały (Bartkowiak-Emeryk 2019).

W niektórych krajach poza Europą zaleceniu zastosowania SLIT towarzyszy ostrzeżenie o możliwych ciężkich reakcjach alergicznych, a autoiniekcje adrenaliny są zalecane rutynowo (PTA ARIA 2019).

Chory leczony SLIT powinien otrzymać odpowiednią instrukcję (najlepiej pisemną) dotyczącą postępowania przy pojawieniu się niepożądanych działań miejscowych lub ciężkich niepożądanych działań systemowych, w tym warunków nieplanowanego przerwania (zakończenia) terapii (Emeryk 2019).

Standaryzacja

SLIT jest skuteczną alternatywą leczenia pod warunkiem zastosowania dobrej jakości szczepionki zawierającej wysoką dawkę alergenu przez okres co najmniej 3 lat (Jutel 2014).

Produkty lecznicze do immunoterapii alergenowej stosowane u pacjentów z nadwrażliwością na alergeny roztoczy kurzu domowego powstają z naturalnych surowców w postaci wodnych wyciągów alergenów pozyskiwanych z czystych kultur *Dermatophagoides farinae* i *Dermatophagoides pteronyssinus*. W procesie wytwarzania szczepionek alergenowych roztoczy stosuje się jednak inne źródła materiałów wyjściowych oraz odmienne procesy dalszego przetwarzania. W związku z tym szczepionki wytwarzane przez producentów mogą się różnić. Standaryzacja wyciągów alergenowych ma na celu zapewnienie stałego składu preparatom stosowanych do celów diagnostycznych i terapeutycznych, co z kolei umożliwi uzyskanie pewności, że stosujemy określone ilości alergenu głównego i produkt wywoła przewidywany skutek biologiczny (Henmar 2016). Acarizax® jest standaryzowanym wyciągiem alergenowym, wytwarzanym metodą frakcjonowania (Lyseng-Willimson 2016). Rutynowa analiza 20 partii produktu Acarizax® wykazała porównywalną zawartość alergenów głównych i alergenowość szczepionek, ze zmiennością nie przekraczającą 15% (Henmar 2016).

2.1.10 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- stronę internetową *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE,
- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Alergologicznego.

Korzystano również z wyszukiwarek internetowych (<https://www.google.com/>).

Odnaleziono następujące wytyczne kliniczne dotyczące leczenia alergicznego nieżytu nosa:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PoSLeNN) 2013 (na podstawie publikacji Krzych-Fałta 2016),
 - uaktualnione wytyczne PTA dotyczące immunoterapii alergenowej (na podstawie publikacji Kowalski 2018, Gocki 2018) wraz z najnowszym algorytmem postępowania w Polsce na podstawie wytycznych ARIA z 2019 r. (PTA ARIA 2019)
 - wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce 2012,
- międzynarodowe:

- *Allergic Rhinitis and its impact on Asthma* (ARIA) 2019,
- *British Society of Allergy and Clinical Immunology* (BSACI) 2017,
- *American Academy of Otolaryngology* (AAO HNS) 2015,
- University of Michigan 2013,
- *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI), *American College of Allergy, Asthma and Immunology* (ACAAI); *Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology* (JCAAI) 2008,
- *International Primary Care Respiratory Group* (IPCRG) 2006.

2.1.10.1 Polskie wytyczne

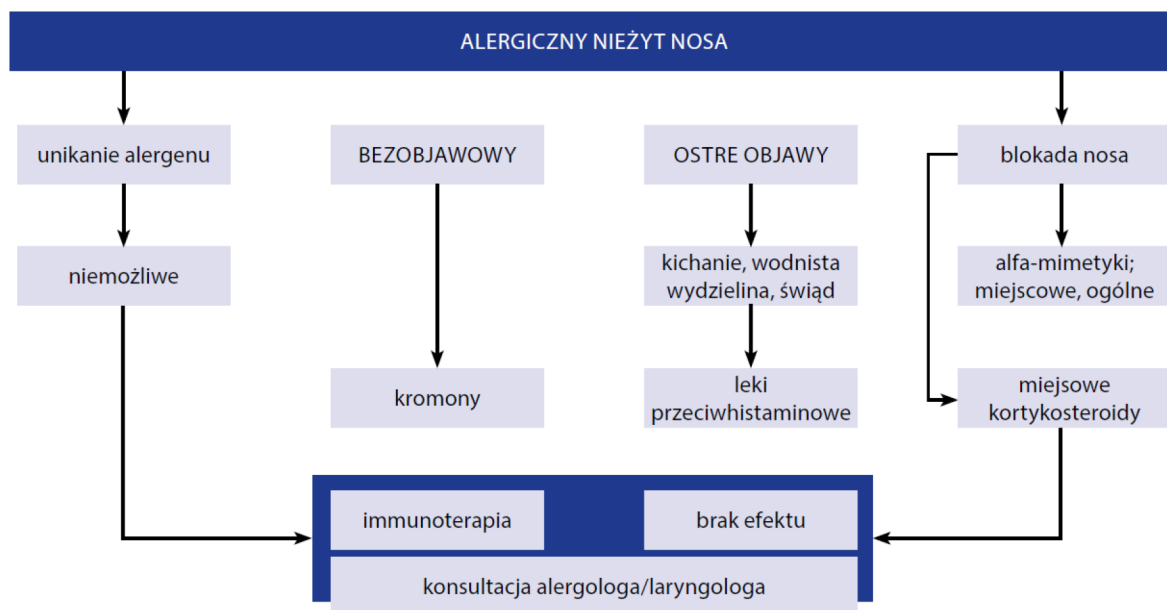
Polskie wytyczne leczenie alergicznego nieżytku nosa zostały opracowane w 2013 roku przez Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PoSLeNN). W 2018 roku Polskie Towarzystwo Alergologiczne wydało uaktualnione wytyczne dotyczące immunoterapii alergenowej. W 2012 roku opracowane również zostały „Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa” - wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce.

W 2019 r. przedstawiono publikację dotyczącą zintegrowanej opieki nad pacjentem (ang. *integrated care for patients*, ICPs) w leczeniu alergicznego nieżytku nosa na podstawie najnowszych wytycznych ARIA z 2019 r.

Algorytm postępowania terapeutycznego w alergicznym nieżycie nosa (Rys. 1) przedstawia 3 podstawowe elementy leczenia alergicznego nieżytku nosa:

- edukacja pacjenta i rodziny,
- postępowanie nefarmakologiczne, unikanie alergenu,
- farmakoterapia,
- immunoterapia (Krzych-Fałta 2016, Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

Rys. 1. Algorytm postępowania terapeutycznego w alergicznym nieżycie nosa (Krzych-Fałta 2016).



Wytyczne podkreślają w szczególności potrzebę zindywidualizowanego podejścia terapeutycznego w zależności od typu AR (okresowy, przewlekły, umiarkowany, ciężki), wieku i chorób współistniejących (Krzych-Fałta 2016).

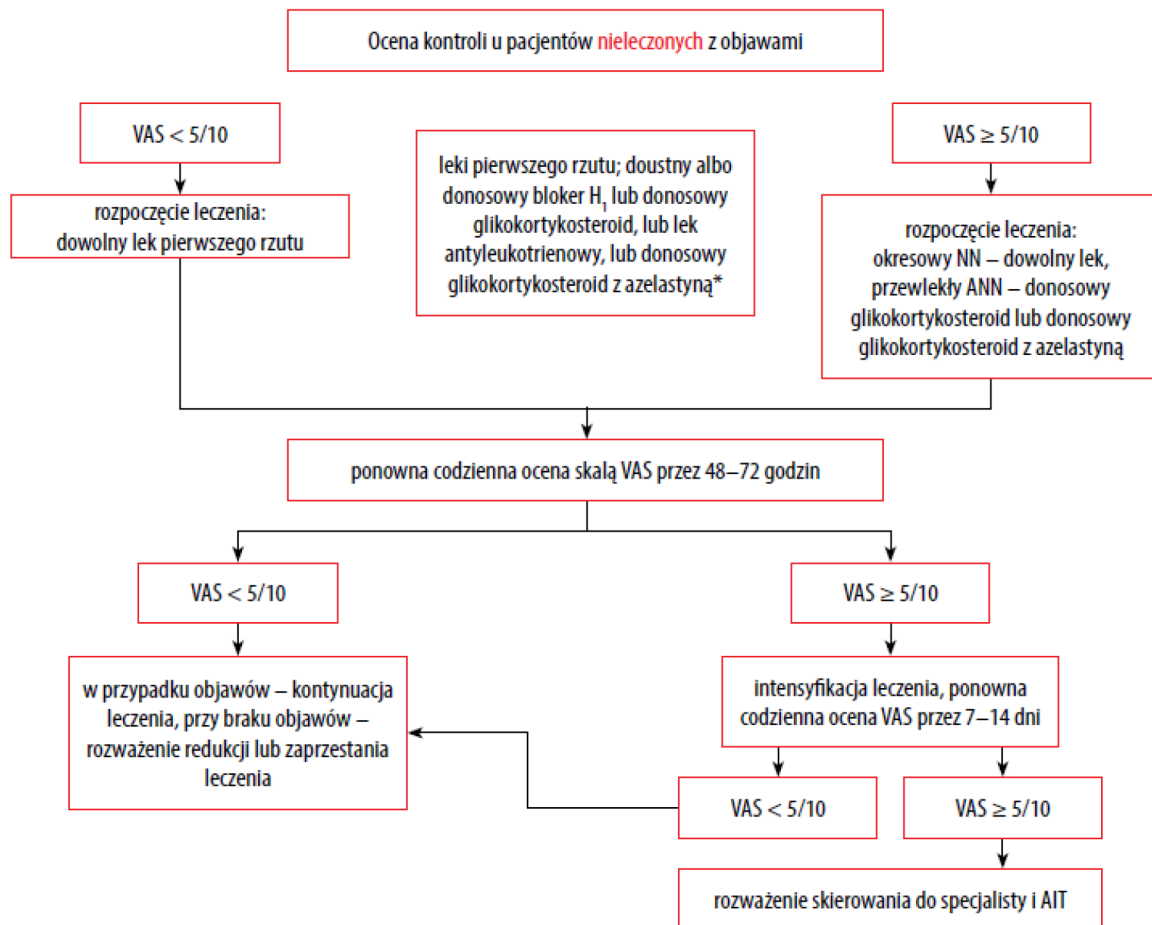
Podstawą leczenia umiarkowanego i ciężkiego okresowego alergicznego nieżytku nosa oraz przewlekłego AR są glikokortykosteroidy (GKS) o działaniu miejscowym zalecane w grupie dorosłych i sugerowane w grupie dzieci (Krzych-Fałta 2016).

W leczeniu AR zaleca się także:

- leki przeciwhistaminowe,
- leki przeciwleukotrienowe,
- leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa,
- kromony,
- GKS doustne,
- omalizumab,
- bromek ipratropium (Krzych-Fałta 2016, Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

Najnowszy wytyczne Polskiego Towarzystwa Alergologicznego oparte są na wytycznych ARIA i uwzględniają utworzenie tzw. zintegrowanej opieki (PTA ARIA 2019). Przedstawiono również algorytmy postępowania u chorych (dorosłych i młodzieży) z alergicznym nieżytem nosa u pacjentów nieleczonych (patrz Rys. 2) oraz pacjentów leczonych (patrz Rys. 3) z użyciem wizualnej skali analogowej (VAS).

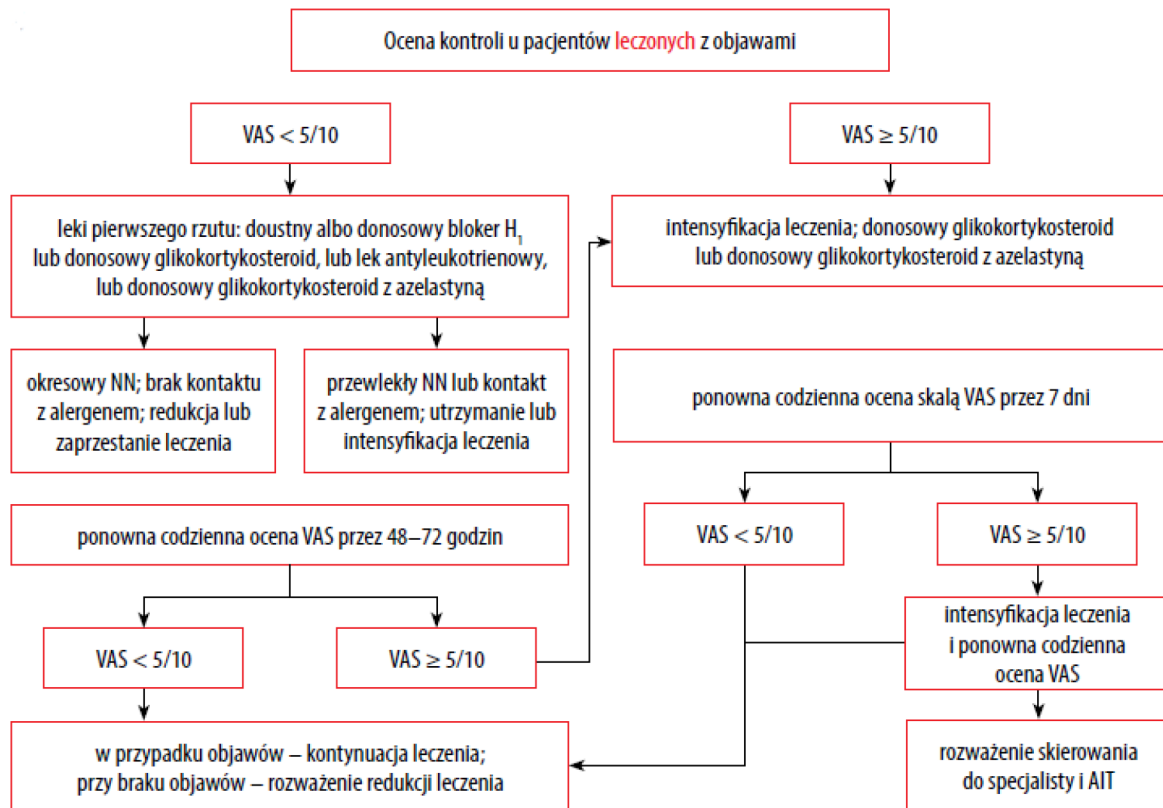
Rys. 2. Algorytm u pacjentów nieleczonych, z użyciem VAS (młodzież w wieku dojrzewania i osoby dorosłe) (PTA ARIA 2019).



*Rozważenie donosowego glikokortykosteroidu z azelastyną, gdy wcześniejsze leczenie było nieskuteczne.

Proponowany algorytm uwzględnia etapy leczenia i preferencje pacjenta. Poziomy VAS we współczynniku. Jeśli po rozpoczęciu leczenia utrzymują się objawy oczne, należy uzupełnić postępowanie o leczenie dośpojówkowe

Rys. 3. Algorytm u pacjentów leczonych, z użyciem VAS (młodzież w wieku dojrzewania i osoby dorosłe) (PTA ARIA 2019).



Proponowany algorytm uwzględnia etapy leczenia i preferencje pacjenta. Poziomy VAS we współczynniku. Jeśli po rozpoczęciu leczenia utrzymują się objawy oczne, należy uzupełnić postępowanie o leczenie dośpożówkowe.

Swoista immunoterapia alergenowa

Jedyną metodą leczenia przyczynowego alergicznego nieżytu nosa jest immunoterapia swoista, która ma na celu:

- wywołanie tolerancji klinicznej i immunologicznej,
- zminimalizowanie konieczności stosowania leków,
- zapobieganie progresji choroby, w tym astmie oskrzelowej,
- zapobieganie wtórnym uczuleniom (Krzych-Fałta 2016, Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

Immunoterapia alergenowa zalecana jest u pacjentów, u których stwierdza się występowanie objawów choroby w kontakcie z konkretnymi alergenami oraz obecność swoistych przeciwciał IgE przeciwko tym alergenom, przy czym zastosowanie AIT powinno być poprzedzone edukacją chorego, redukcją narażenia na alergeny oraz leczeniem farmakologicznym. Wskazanie do immunoterapii należy rozważyć u pacjentów z rozpoznaniem jednej z chorób alergicznych, w tym alergicznego nieżytu nosa (Kowalski 2018).

Zaleca się aby immunoterapia, aby immunoterapia zarówno SLIT jak i SCIT prowadzona była co najmniej 3 lata. Po ocenie efektywności terapii można ją zakończyć w przypadku bardzo dobrych efektów, lub kontynuować do 5 lat, kiedy efekty są dobre, ale nie uzyskano zadowalającej tolerancji alergenu (Gocki 2018).

2.1.10.2 Międzynarodowe wytyczne

W poniższej tabeli zestawiono międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia alergicznego nieżyty nosa.

Warto podkreślić, że zgodnie z rekomendacjami GINA (Global Initiative for Asthma; GINA 2019) z 2019 r. u chorych z alergicznym nieżytem nosa i astmą w stopniu 3 i 4 rekomendowaną terapią odczulającą jest tylko terapia podjęzykową (SLIT).

Tab. 6. Przegląd międzynarodowych wytycznych leczenia alergicznego nieżytu nosa.

Organizacja, rok	Schematy leczenia	Wskazania do zastosowania immunoterapii	Dodatkowe informacje o immunoterapii	Immunoterapia podjęzykowa (SLIT)
<p>ARIA (<i>Allergic Rhinitis and its impact on Asthma</i>) 2008/2010/2016</p> <p>ARIA 2019 (najnowsze wytyczne oparte na ocenie GRADE*)</p>	<ul style="list-style-type: none"> unikanie kontaktu z alergenem farmakoterapia: <ul style="list-style-type: none"> -łagodne i okresowe objawy: leki antyhistaminowe i/lub leki obkurczające naczynia lub LTRA -umiarkowane/ostre okresowe objawy lub uporczywe objawy łagodne: leki antyhistaminowe i/lub leki obkurczające naczynia, LTRA, GKS, kromony -uporczywe, umiarkowane lub ostre objawy: preferowane CS, antagoniście receptora H₁ lub LTRA -przy niepowodzeniu powyższego leczenia zwiększenie dawki lub podanie GKS, w przypadku wodnistego wycieku z nosa włączenie ipratropium, a w przypadku zatkanego nosa leki obkurczające naczynia lub GKS uporczywe objawy o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu wymagają rozważenia immunoterapii u pacjentów z współtowarzyszącą astmą nie zaleca się stosowania leków antyhistaminowych, donosowych GKS w celu 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z alergicznym nieżytem nosa z/bez współtowarzyszącej astmy z objawami o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, wywołanymi alergią na roztocza kurzu domowego alergia IgE-zależna niewystarczająca kontrola objawów za pomocą leków przeciwhistaminowych i miejscowych GKS w średniej dawce niechęć pacjenta do stałego lub długotrwałego stosowania farmakoterapii działania niepożądane leków 	<ul style="list-style-type: none"> najlepsze efekty u dorosłych chorych na AR wywołany uczuleniem na roztocza i pyłki trwa zapobiega rozwojowi uczulenia na nowe alergeny i może zapobiec rozwojowi astmy u chorych na AR aby uzyskać długotrwałą skuteczność należy ją stosować co najmniej przez 3 lata podskórna droga podania może wiązać się z systemowymi reakcjami alergicznymi rozważenie immunoterapii przy VAS ≥ 5, jako ostatni etap leczenia (ARIA 2019) 	<ul style="list-style-type: none"> zalecana u pacjentów z AR oraz astmą alergiczną

Organizacja, rok	Schematy leczenia	Wskazania do zastosowania immunoterapii	Dodatkowe informacje o immunoterapii	Immunoterapia podjęzykowa (SLIT)
	<p>leczenia astmy; zaleca się wziewne GKS</p> <ul style="list-style-type: none"> • klasyfikacja leczenia w AR: <ul style="list-style-type: none"> -leki przeciwhistaminowe (doustne, donosowe, do oczu), antagoniści receptora leukotrienowego lub kromony (donosowe i do oczu), -kortykosteroidy donosowo, -kortykosteroidy donosowo + azelastyna donosowo, -kortykosteroidy doustnie - leczenie uzupełniające (krótkie stosowanie), -rozważenie skierowania na immunoterapię alergenową (ARIA 2019) 			
<p>BSACI (British Society of Allergy and Clinical Immunology) 2017</p>	<ul style="list-style-type: none"> • unikanie kontaktu z alergenem • nawadnianie solankowe • farmakoterapia: <ul style="list-style-type: none"> -łagodny do umiarkowanego okresowy i łagodny AR: antagoniści receptora H₁ -umiarkowane i ciężkie objawy: GKS donosowe, w razie niepowodzenia terapii dołączenie HKS doustnych. W przypadku braku poprawy dodatkowo: bromek ipratropium (wodnista wydzielina), leki obkurczające naczynia (zatkany nos), LTRA (AR z współistniejącą astmą), antagoniści receptora 	<ul style="list-style-type: none"> • wieloletni alergiczny nieżyt nosa/zapalenie spojówek z objawami narażenia na alergen i obiektywnym potwierdzeniem etiologii IgE-zależnej, u pacjentów z alergią na roztocza kurzu domowego, którzy nieodpowiednio reagują na zastosowaną farmakoterapię lub gdy unikanie alergenu jest niemożliwe 	<ul style="list-style-type: none"> • immunoterapia alergenowa może poprawić objawy choroby, zmniejszyć zapotrzebowanie na leki oraz poprawić jakość życia • jedyny rodzaj terapii, który może modyfikować naturalny przebieg choroby i wpływać na remisję choroby • z uwagi na ryzyko alergicznych reakcji systemowych leczenie powinno odbywać się pod nadzorem lekarza 	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczna i efektywna alternatywa leczenia alergicznego nieżytu nosa z/bez astmy wywołanego roztoczą kurzu domowego • dobry profil bezpieczeństwa (brak jakichkolwiek raportów odnośnie zgonu)

Organizacja, rok	Schematy leczenia	Wskazania do zastosowania immunoterapii	Dodatkowe informacje o immunoterapii	Immunoterapia podjęzykowa (SLIT)
	<p>H₁ (świąd i kichanie)</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku gdy powyższy schemat farmakoterapii zawiedzie można rozważyć interwencję chirurgiczną w konkretnych wskazaniach lub immunoterapię alergenową gdy objawy spowodowane są przez jeden alergen 			
<p>AAO HNS (<i>American Academy of Otolaryngology</i>) 2015</p>	<ul style="list-style-type: none"> unikanie kontaktu z alergenem farmakoterapia postać łagodna: antagoniści receptora H₁ doustnie, gdy nieskuteczne GKS donosowe lub antagoniści receptora H₁ donosowo umiarkowany i ciężki przebieg: GKS donosowe, antagoniści receptora H₁ donosowo, w razie niepowodzenia terapia skojarzona dołączenie antagonistów receptorów leukotrienowych (LTRA) u pacjentów ze współistniejącą astmą leczenie chirurgiczne pacjentów z przerostem małżowiny nosowej, nieodpowiadających na leczenia farmakologiczne immunoterapia alergenowa 	<ul style="list-style-type: none"> alergia IgE-zależna, potwierdzona testami skórnymi i oznaczeniem swoistych IgE w surowicy nieadekwatna odpowiedź na leczenie objawowe przeciwwskazaniem jest niekontrolowana objawowo astma 	<ul style="list-style-type: none"> modyfikacja naturalnego przebiegu choroby zapobieganie rozwojowi astmy i nadwrażliwości na kolejne alergeny obniżenie zużycia leków antyalergicznyc efektywna ekonomicznie w perspektywie długoterminowej ryzyko anafilaktycznych reakcji miejscowych i systemowych wysoki koszt terapii ból związany z iniekcją podskórną poprawa widoczna dopiero po kilku miesiącach czas trwania leczenia od 3 do 5 lat trwały efekt kliniczny konieczność częstych 	<ul style="list-style-type: none"> tak samo skuteczna w łagodzeniu objawów AR jak SCIT może być stosowana w domu niższe niż SCIT prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji systemowej brak doniesień o zgonach spowodowanych aplikacją

Organizacja, rok	Schematy leczenia	Wskazania do zastosowania immunoterapii	Dodatkowe informacje o immunoterapii	Immunoterapia podjęzykowa (SLIT)
	<p>w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie farmakologiczne; niektórzy eksperci zalecają AIT u pacjentów, którzy nie chcą stosować farmakoterapii</p>		<p>wizyt lekarskich</p>	
<p><i>University of Michigan</i> 2013</p>	<ul style="list-style-type: none"> unikanie kontaktu z alergenem farmakoterapia: leczenie antagonistami H₁ lub ich kombinacja z lekami obkurczającymi naczynia, w przypadku niepowodzenia terapia GKS; LTRA przy współtowarzyszącej AR astmie i braku tolerancji leczenia innymi lekami; kromoglikany w przypadku przeciwwskazań do GKS; preparaty dospójówkowe u pacjentów z <i>rhinoconjunctivitis</i>, u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami należy rozważyć immunoterapię 	<ul style="list-style-type: none"> nieskuteczna farmakoterapia IgE zależny alergiczny nieżyt nosa o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu 	<ul style="list-style-type: none"> obniża zużycie leków antyalergiczných efekt utrzymuje się nawet po zaprzestaniu immunoterapii może okazać się mniej kosztowna niż farmakoterapia w perspektywie długoterminowej zapobiega kolejnym możliwym uczuleniom i astmie u dzieci ryzyko reakcji anafilaktycznych 	<ul style="list-style-type: none"> uważana za mniej skuteczną niż immunoterapia podskórna
<p>AAAI (<i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology</i>); ACAAI (<i>American College of Allergy, Asthma and Immunology</i>); JCAAI</p>	<ul style="list-style-type: none"> unikanie kontaktu z alergenem farmakoterapia: <ul style="list-style-type: none"> łagodne, okresowe objawy: antagoniści H₁, LTRA w monoterapii lub w połączeniu z anty-H₁, kromony (bez 	<ul style="list-style-type: none"> AR IgE zależny dla klinicznie istotnych alergenów przy braku skuteczności farmakoterapii rozpoczęcie immunoterapii zależne od stopnia 	<ul style="list-style-type: none"> długotrwałe efekty kliniczne po zaprzestaniu leczenia modyfikacja naturalnego przebiegu choroby zapobieganie rozwojowi astmy i nadwrażliwości na 	<ul style="list-style-type: none"> może zapobiegać astmie u dzieci

Organizacja, rok	Schematy leczenia	Wskazania do zastosowania immunoterapii	Dodatkowe informacje o immunoterapii	Immunoterapia podjęzykowa (SLIT)
<i>(Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology) 2008 (AAAI 2008)</i>	<p>sprecyzowanego pierwszeństwa stosowania), gdy duże przekrwienie błony śluzowej i zatłokanie nosa włącza się leki obkurczające naczynia</p> <p>-ostre objawy: donosowe GKS (mogą być rozważone bez wcześniejszego zastosowania anty-H₁ i leków obkurczających naczynia ale przed doustnymi GKS)</p> <p>-bardzo ostre, okresowe objawy: doustne GKS</p> <p>-w celu zwiększenia efektywności powyższych możliwości farmakoterapii można włączyć leki antycholinergiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy rozważyć immunoterapię alergenową w przypadku stwierdzenia niewystarczającej odpowiedzi na leczenie 	<p>zredukowania objawów przez unikanie alergenów, rodzaju, ilości leków stosowanych w celu kontrolowania objawów i ciężkości ich efektów ubocznych</p> <ul style="list-style-type: none"> • efekty uboczne farmakoterapii nieakceptowane przez pacjenta • pacjent odmawia długotrwałej terapii lekami • przeciwwskazaniem jest źle kontrolowana astma oraz choroby układu sercowo-naczyniowego wymagające leczenia β-blokerami 	<p>kolejne alergeny</p> <ul style="list-style-type: none"> • trwa 3 lub więcej lat • gdy po roku brak efektów zaleca się przerwanie AIT 	
<i>IPCRG (International Primary Care Respiratory Group) 2006</i>	<ul style="list-style-type: none"> • unikanie alergenów • farmakoterapia: <p>-objawy łagodne, okresowe: antagoniści H₁, leki obkurczające naczynia, przegląd pacjentów po 2-4 tygodniach, w razie niepowodzenia przejście do poniższego postępowania,</p> <p>-przewlekłe, łagodne oraz okresowe, umiarkowane/ostre objawy: antagoniści H₁, leki</p>	<ul style="list-style-type: none"> • AR IgE-zależny • ograniczona ilość alergenów • brak właściwej kontroli objawów poprzez farmakoterapię • przy ciężkim i umiarkowanym nasileniu 	<ul style="list-style-type: none"> • trwa 3-4 lata • powoduje długotrwałe zmniejszenie objawów • modyfikuje mechanizmy leżące u podłoża alergii • w przypadku monoterapii podskórnej możliwe poważne reakcje alergiczne zagrażające życiu 	<ul style="list-style-type: none"> • immunoterapia podjęzykowa jest tak samo skuteczna jak podskórna

Organizacja, rok	Schematy leczenia	Wskazania do zastosowania immunoterapii	Dodatkowe informacje o immunoterapii	Immunoterapia podjęzykowa (SLIT)
	<p>obkurczające naczynia; GKS donosowe, sól fizjologiczna donosowo; kromony; LTRA; rozważenie immunoterapii, przegląd pacjentów po 2-4 tygodniach, w razie niepowodzenia przejście do poniższego postępowania,</p> <p>-przewlekle, umiarkowane/ostre objawy: GKS donosowe, antagoniści H₁, leki obkurczające naczynia, sól fizjologiczna donosowo, LTRA, rozważenie immunoterapii; w przypadku braku poprawy włączenie ipratropium (wodnisty wyciek z nosa) i GKS doustnych (zator nosowy)</p>			

*GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

2.1.10.3 Stanowiska organizacji dotyczące immunoterapii alergenowej

W poniższej tabeli przedstawiono stanowiska dotyczące immunoterapii alergenowej następujących organizacji:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) 2014, 2016, 2018, oraz wytyczne z 2019 r. na podstawie wytycznych ARIA,
- *Allergic Rhinitis and its impact on Asthma* (ARIA) 2019 - najnowsze zalecenia dotyczące immunoterapii alergenowej, w których zaproponowano opiekę zintegrowaną,
- *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) 2017,
- *World Allergy Organization* (WAO) 2014,
- *German Society for Allergology and Clinical Immunology* (DGAKI) 2014,
- *British Society of Allergology and Clinical Immunology* (BSACI) 2011,
- *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI), *American College of Allergy, Asthma and Immunology* (ACAAI); *Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology* (JCAAI) 2011,
- *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) 2006,
- *Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* (CSACI) 2006.

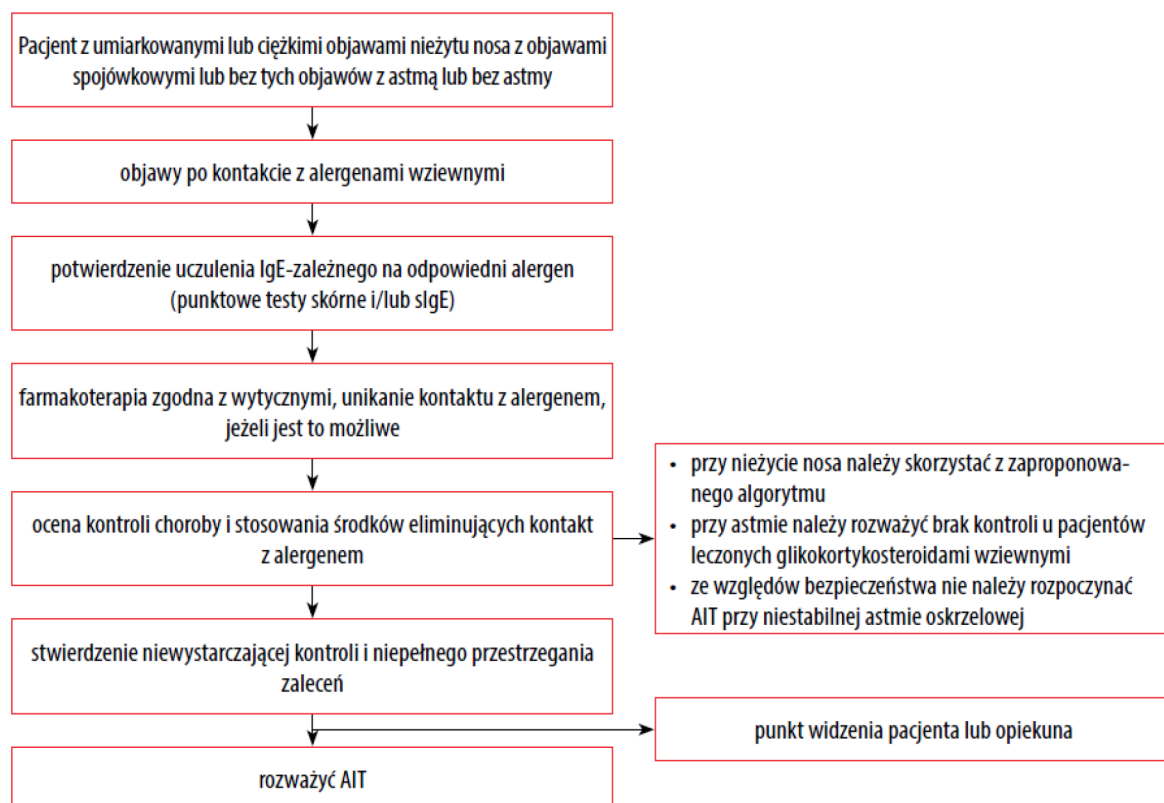
Organizacja, rok	Rodzaj leczenia	Wskazania/Przeciwwskazania do stosowania immunoterapii	Informacje dodatkowe
PTA (Polskie Towarzystwo Alergologiczne) 204, 2016, 2018 (Jutel 2014, Jutel 2016, Gawlik 2018, Gocki 2018, Kowalski 2018, PTA ARIA 2019)	SLIT	<ul style="list-style-type: none"> wskazania do SLIT zawierają się we wskazaniach do AIT, udokumentowana nadwrażliwość IgE-zależna na alergeny roztocza kurzu domowego, pyłki traw, alergia monowalentna na wymienione alergeny lub alergia na nieliczne alergeny występowanie istotnych objawów chorobowych w wyniku ekspozycji na wymienione alergeny, jednostki chorobowe: AR, astma kontrolowana o lekkim lub umiarkowanym przebiegu, brak akceptacji przez pacjenta lub rodzinę farmakoterapii lub SCIT, przeciwwskazaniem do SLIT jest astma (z FEV₁ < 70% wartości należnej), choroby autoimmunologiczne, nowotwory złośliwe, ciąża, wiek poniżej 5 lat, stosowanie β-adrenolityków, itd. (wszystkie przeciwwskazania do SLIT przedstawiono w rozdziale 2.1.9.1) 	<ul style="list-style-type: none"> pierwsza dawka powinna być przyjęta pod nadzorem lekarza duże bezpieczeństwo tej metody leczenia i dobra tolerancja preparatów alergenowych w porównaniu do SCIT bardzo rzadkie występują reakcje systemowe, częste łagodne reakcje miejscowe (świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła, świąd ucha, nudności, bóle brzucha, itd.); objawy łagodne nawet jeśli wymagają dodatkowego leczenia objawowego nie powodują modyfikacji terapii immunoterapia podjęzykowa jest efektywna kosztowo w porównaniu do leczenia objawowego nie stwierdzono zgonu wywołanego SLIT brak konieczności wizyt lekarskich schemat leczenia dla każdego preparatu do immunoterapii alergenowej jest opracowywany przez producenta, ale może być modyfikowany w celu uzyskania najlepszych efektów
	AIT	<ul style="list-style-type: none"> w niektórych przypadkach AIT może być zalecana pacjentom, u których AR jest kontrolowany za pomocą farmakoterapii, np. tym, u których może wystąpić astma indukowana przez czynniki środowiskowe, np. warunki powstające po burzy 	<ul style="list-style-type: none"> zgodnie z najnowszymi wytycznymi (PTA ARIA 2019) zaproponowano „Schemat medycyny precyzyjnej (spersonifikowanej)” (patrz Rys. 4);
ARIA (<i>Allergic Rhinitis and its impact on Asthma</i>) 2019b	AIT	<ul style="list-style-type: none"> AIT powinna być zarezerwowana dla chorych z alergicznym nieżytem nosa, niewystarczająco reagujących na leczenie farmakologiczne; 	<ul style="list-style-type: none"> zaletą AIT jest możliwość kontrolowania wielu aspektów w przypadku współwystępowania chorób, w tym AR, astmy i zapalenia spojówek
EAACI (European	AIT	<ul style="list-style-type: none"> AIT powinno być rozważone w przypadku 	<ul style="list-style-type: none"> SLIT zawierające alergeny roztoczy kurzu domowego z

Organizacja, rok	Rodzaj leczenia	Wskazania/Przeciwwskazania do stosowania immunoterapii	Informacje dodatkowe
Academy of Allergy and Clinical Immunology) 2017		<p>spełnienia wszystkich trzech kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> -objawy wskazują na alergiczny nieżyt nosa z lub bez zapalenie spojówek -alergia IgE-zależna na jeden lub więcej istotnych klinicznie alergenów -umiarkowane lub ciężkie objawy wpływające na codzienne funkcjonowanie lub sen pomimo regularnie stosowanej odpowiedniej farmakoterapii i/lub unikania alergenu <ul style="list-style-type: none"> • przeciwwskazaniami do AIT jest m. in. niekontrolowana lub ciężka astma, aktywne choroby autoimmunologiczne, poważne choroby sercowo-naczyniowe, zaburzenia psychiczne 	<p>terapii ciągłej mogą być rekomendowane u pacjentów z AR ze względu na długotrwałe korzyści (umiarkowana rekomendacja oparta na jednym dużym badaniu o wysokiej jakości)</p> <ul style="list-style-type: none"> • długotrwała SCIT jest rekomendowana w AR spowodowanym alergią na roztocza kurzu domowego ze względu na krótkotrwałe korzyści (silna rekomendacja dla osób dorosłych oparta na wysokiej jakości badaniach)
WAO (World Allergy Organization) 2014	SLIT	<ul style="list-style-type: none"> • IgE-zależne alergie, której objawy mają związek z ekspozycją na alergen • może być rozważona jako leczenie początkowe, brak odpowiedzi na leczenia farmakologiczne nie jest kryterium do SLIT • leczenie początkowe alergii dróg oddechowych • pacjenci z alergią niekontrolowaną leczeniem farmakologicznym • u pacjentów z nieakceptowalnymi efektami ubocznymi farmakoterapii • odmowa leczenia za pomocą iniekcji • sprzeciw wobec stosowanej długotrwałej farmakoterapii 	<ul style="list-style-type: none"> • efektywne w leczeniu AR i astmy • bez ograniczeń wiekowych • dostępne badania kliniczne bezpośrednio porównujące SLIT vs SCIT zawierające alergeny roztoczy kurzu domowego wskazują na ich podobną efektywność kliniczną • SLIT jest lepiej tolerowana w porównaniu do SCIT • mniejsza częstość ogólnoustrojowych reakcji alergicznych w porównaniu do SCIT, nie odnotowano zgonów • najczęściej występują lokalne reakcje alergiczne, ustępujące z reguły bez leczenia farmakologicznego • zmniejsza ryzyko astmy i nowych uczuleń • efekty leczenia SLIT są trwałe
DGAKI (German Society for Allergology and Clinical Immunology) 2014	AIT	<ul style="list-style-type: none"> • wiek pacjentów ≥ 5 lat • alergia IgE-zależna, potwierdzona testami skórnymi i oznaczeniami poziomu swoistych IgE w surowicy 	<ul style="list-style-type: none"> • AIT jest efektywną kosztowo (w porównaniu do leczenia objawowego) metodą leczenia AR i AA • Skuteczność SLIT udokumentowana w alergii na pyłki roślin oraz roztocza kurzu domowego (AR i AA)

Organizacja, rok	Rodzaj leczenia	Wskazania/Przeciwwskazania do stosowania immunoterapii	Informacje dodatkowe
		<ul style="list-style-type: none"> • unikanie alergenów nieskuteczne lub niemożliwe • dostępność wysokiej jakości, standaryzowanych wyciągów alergenowych • przeciwwskazana w częściowo/niekontrolowanej astmie oskrzelowej 	<ul style="list-style-type: none"> • do głównych działań niepożądanych SLIT należą reakcje miejscowe; SLIT charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do SCIT
<p>BSACI (<i>British Society of Allergy and Clinical Immunology</i>) 2011</p>	<p>AIT</p>	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci i dorośli z AR, nieodpowiadającym na leczenie objawowe i prewencją wtórną • IgE-zależna nadwrażliwość na pyłki traw, nieodpowiadająca na leczenie objawowe • nadwrażliwość na sierść lub roztocza kurzu domowego, gdy prewencja wtórna oraz farmakoterapia nie jest skuteczna 	<ul style="list-style-type: none"> • AIT jest efektywną klinicznie i kosztowo metodą leczenia AR • długotrwały efekt nawet po zaprzestaniu leczenia • szczepionki monowalentne są efektywniejsze od poliwalentnych • korzystniejszy profil bezpieczeństwa SLIT w porównaniu do SCIT • zarówno SCIT jak i SLIT są skuteczne w leczeniu AR u dzieci i dorosłych • efekty leczenia SLIT i SCIT są trwałe
<p>AAAI (<i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology</i>); ACAAI (<i>American College of Allergy, Asthma and Immunology</i>); JCAAI (<i>Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology</i>) 2011 (AAAI 2011)</p>	<p>AIT</p>	<ul style="list-style-type: none"> • obecność IgE swoistych dla alergenów wywołujących objawy • astma o podłożu alergicznym, alergiczny nieżyt nosa, towarzyszącym zapaleniem spojówek • brak możliwości unikania alergenów • brak odpowiedzi na leczenie farmakologiczne • pacjent nie akceptuje długotrwałej farmakoterapii • nieakceptowane objawy uboczne farmakoterapii 	<ul style="list-style-type: none"> • AIT posiada udokumentowaną skuteczność w leczeniu astmy alergicznej, AR • zapobiega rozwojowi astmy i uczuleń na kolejne alergeny u chorych z AR • leczenie musi być zindywidualizowane, z uwzględnieniem preferencji pacjenta, stopnia ciężkości choroby oraz odpowiedzi na leczenie objawowe • brak ograniczeń wiekowych, należy jednak wziąć pod uwagę ograniczenie wynikające z chorób towarzyszących i przeciwwskazań do zastosowania AIT • AIT wiąże się z występowaniem miejscowych działań niepożądanych, które szybko ustępują pod wpływem odpowiedniego leczenia farmakologicznego • czas trwania AIT powinien być ustalony indywidualnie, w zależności od nasilenia choroby, odpowiedzi

Organizacja, rok	Rodzaj leczenia	Wskazania/Przeciwwskazania do stosowania immunoterapii	Informacje dodatkowe
<p>EAACI (<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>) 2006</p>	<p>AIT</p>	<ul style="list-style-type: none"> • IgE- zależny alergiczny nieżyt nosa, z towarzyszącym zapaleniem spojówek, astma o podłożu alergicznym • uczulenie na alergeny wziewne • unikanie alergenu i długotrwałe stosowanie farmakoterapii jest niewystarczające • pacjent nie akceptuje długotrwałej farmakoterapii • nieakceptowalne długotrwałe objawy uboczne farmakoterapii • SLIT jest wskazana u pacjentów z uogólnioną reakcją systemową po SCIT (wskazanie dodatkowe) • przeciwwskazaniem jest astma z FEV₁ < 70% wartości należnej 	<p>pacjenta na leczenie i preferencji pacjenta</p> <ul style="list-style-type: none"> • AIT posiada udokumentowaną skuteczność w leczeniu astmy i AR • Jedyna opcja terapeutyczna, która wpływa na przyczynę choroby • zmniejsza zużycie leków antyalergicznyc • inhalacja odpowiednio wcześnie, aby zapobiec ewentualnej progresji choroby • zapobiega rozwojowi astmy i uczuleń na kolejne alergeny • SLIT nie powinna być stosowana u dzieci poniżej 5 roku życia
<p>CSACI (<i>Canadian Society of Allergy and Clinical Immunotherapy</i>) 2006</p>	<p>AIT</p>	<ul style="list-style-type: none"> • IgE-zależny AR i/lub astma, nieodpowiadająca na leczenie objawowe/prewencję wtórną • nadwrażliwość na alergeny dla których skuteczność kliniczna AIT jest udokumentowana • astma: wykazany związek między ekspozycją na alergen i objawami choroby, objawy występują przez cały rok/większą część roku, leczenie objawowe jest nieskuteczne (także w przypadku niskiego stopnia dyscypliny terapeutycznej), choroba kontrolowana • przeciwwskazaniem jest astma z FEV₁ < 70% wartości należnej 	<ul style="list-style-type: none"> • wczesne wdrożenie zapobiega rozwojowi astmy i uczuleń na kolejne alergeny • preferowana terapia pojedynczymi alergenami • dobrze udokumentowana skuteczność wobec alergenów pyłków roślin i roztoczy, mniejsza skuteczność wobec pleśni i sierści zwierząt • należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, z chorobami współtowarzyszącymi • efekty kliniczne mogą być widoczne dopiero po 1-2 latach terapii • leczenie powinno trwać od 3 do 5 lat • SCIT wiąże się z ryzykiem uogólnionych reakcji anafilaktycznych

Rys. 4. Schemat medycyny precyzyjnej (spersonalizowanej) w immunoterapii alergenowej (PTA ARIA 2019).



2.1.10.4 Podsumowanie

Analizując zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej i stanowiska dotyczące immunoterapii alergenowej, można wyciągnąć następujące wnioski:

- w leczeniu alergicznego nieżytu nosa można stosować prewencję wtórną (unikanie alergenu), leczenie objawowe i immunoterapię (ARIA 2010, AAO HNS 2015),
- immunoterapia jest jedyną dostępną metodą leczenia przyczynowego (AAO HNS 2015),
- wskazania do SCIT i SLIT są podobne (Jutel 2014) i w większości przypadków rozpatrywane są razem (BSACI 2011, AAAI 201, EAACI 2006, CSACI 2006),
- immunoterapia alergenowa jest metodą efektywną klinicznie i kosztowo (BSACI 2011, Jutel 2014, AAO HNS 2015),
- AIT jest skuteczna w leczeniu AR (BSACI 2017),
- AIT wykazuje udokumentowaną skuteczność w przypadku nadwrażliwości na roztocza kurzu domowego (ARIA 2010, CSACI 2006),
- wskazania do stosowania SCIT/SLIT obejmują alergiczny nieżyt nosa w stopniu umiarkowanym i ciężkim (UMHS 2013) oraz astmę alergiczną z współtowarzyszącym AR (ARIA 2010), gdy prewencja wtórna oraz leczenie objawowe nie przynoszą oczekiwanych efektów (Jutel 2014, EAACI 2006),

- najnowsze wytyczne GINA zalecają stosowanie AIT w astmie alergicznej (GINA 2018),
- wskazanie do AIT może obejmować także pacjentów, którzy nie akceptują leczenia farmakologicznego (z powodu działań niepożądanych/konieczności długotrwałego leczenia) (Jutel 2014; WAO 2014, AAAI 2011, EAACI 2006),
- przeciwwskazaniem do AIT jest astma z FEV₁<70% wartości należnej (CSACI 2006, EAACI 2006),
- AIT pełni istotną rolę w prewencji astmy i pojawianiu się nowych uczuleń (EAACI 2006, AAAI 2011, CSACI 2006, AAO HNS 2015), a efekt kliniczny jest długotrwały (WAO 2014, BSACI 2011, AAO HNS 2015),
- SLIT wydaje się technologią lepiej odpowiadającą preferencjom pacjenta, z uwagi na brak konieczności częstych wizyt lekarskich, lepszą tolerancję leczenia oraz rzadsze występowanie reakcji systemowych (WAO 2014, Jutel 2014, AAO HNS 2015).

2.1.11 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowi młodzież (w wieku od 12 do 17 lat) z alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, wywołanym roztocza kurzu domowego, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E).

Populacja wnioskowana różni się od populacji, w której zarejestrowany jest produkt leczniczy Acarizax® (ChPL Acarizax). Populacja wnioskowana jest ograniczona w stosunku do zarejestrowanego wskazania, do wskazania rejestracyjnego dla pacjentów w wieku 12-17 lat, tj. nie uwzględnia wskazania rejestracyjnego dotyczącego chorych w wieku 18-65 lat.

2.1.11.1 Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest Acrizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM (ALK Abello A/S) w leczeniu alergicznego nieżytku nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego.

Decyzja wydana przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) o dopuszczeniu standaryzowanego wyciągu 12 SQ-HDM została wydana w dniu 22 stycznia 2016 roku.

Szczegółowe dane dotyczące standaryzowanego wyciągu 12 SQ-HDM przedstawiono poniżej.

3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące standaryzowanego wyciągu 12 SQ-HDM. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Acrizax).

Tab. 11. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego, zawierający 12 SQ-HDM* w liofilizacie doustnym; biały lub prawie biały wytłoczony liofilizat doustny; blistry aluminium w tekturowym pudełku; każdy blister zawiera 10 liofilizatów doustnych. Produkt Acrizax® jest dostępny w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none"> • 30 szt., kod EAN: 05909991257521; • 90 szt., kod EAN: 05909991257538.
Kod ATC i nazwa grupy	Wyciągi alergenowe, roztocza kurzu domowego; kod ATC: V01AA03
Substancja czynna	<i>Dermatophagoides pteromyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i>
Wnioskowane wskazanie	Leczenie młodzieży (wiek 12-17 lat) z alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, wywołanym roztoczymi kurzu domowego, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.
Dawkowanie	Zalecana dawka dla osób dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) to jeden liofilizat doustny (12 SQ-HDM) na dobę. Należy oczekiwać, iż początek działania klinicznego wystąpi po 8-14 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia wskazują, że modyfikacja choroby występuje po okresie 3 lat stosowania immunoterapii alergenowej. Jeśli w ciągu pierwszego roku leczenia produktem Acrizax® nie występuje poprawa, nie ma wskazań do kontynuacji leczenia.
Sposób podawania	Leczenie produktem Acrizax® powinno być rozpoczynane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu chorób alergicznych. Zaleca się, aby pierwsza dawka liofilizatu doustnego była przyjęta przez pacjenta pod nadzorem medycznym, oraz aby pacjent był obserwowany przez co najmniej pół godziny, w celu omówienia i ewentualnego leczenia jakichkolwiek natychmiastowych zdarzeń niepożądanych. Jeżeli leczenie produktem Acrizax® zostanie przerwane na

	okres nie dłuższy niż 7 dni, pacjent może je samodzielnie ponownie rozpocząć. Jeśli leczenie zostanie przerwane na okres dłuższy niż 7 dni, zaleca się aby pacjent skontaktował się z lekarzem przed ponownym rozpoczęciem leczenia.
Droga podania	Podanie doustne, podjęzykowe. Produkt Acarizax® jest liofilizatem doustnym. Liofilizat należy wyjąć z blistra suchymi palcami natychmiast po otwarciu blistra, a następnie umieścić pod językiem, gdzie ulegnie rozpuszczeniu. Należy przez około 1 minutę unikać potykania. Przez kolejne 5 minut nie należy spożywać pokarmów i napojów.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Acarizax® jest immunoterapią alergenową. Immunoterapia alergenowa produktami zawierającymi alergen polega na systematycznym podawaniu alergenu osobom uczulonym, co ma na celu modyfikację odpowiedzi immunologicznej na alergen. Punktem uchwytu działania farmakodynamicznego jest układ immunologiczny, ale pełny i dokładny mechanizm działania dotyczący skutku klinicznego nie jest w pełni poznany. Wykazano, że leczenie produktem klinicznym Acarizax® indukuje wzrost stężenia przeciwciał IgG ₄ swoistych dla roztoczy kurzu domowego oraz indukuje odpowiedź przeciwciał ogólnoustrojowych, które mogą współzawodniczyć z IgE w przyłączaniu alergenów kurzu domowego. To działanie jest obserwowane już po 4 tygodniach leczenia. W chorobie alergicznej układu oddechowego wywołanej roztoczą kurzu domowego Acarizax® działa przyczynowo, a jego działanie kliniczne podczas leczenia wykazano również w przypadku górnych i dolnych dróg oddechowych. Działanie ochronne produktu Acarizax® prowadzi do poprawy kontroli choroby i jakości życia, co wykazano poprzez łagodzenie objawów, zmniejszenie potrzeby stosowania innych leków oraz zmniejszenie ryzyka zaostrzeń choroby.

*SQ-HDM jest jednostką produktu Acarizax®. SQ jest metodą standaryzacji aktywności biologicznej, zawartości większości alergenów oraz złożoności wyciągu alergenowego. HDM jest skrótem od ang. *House Dust Mite* - co oznacza roztocze kurzu domowego.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 12. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 stycznia 2016 roku (URPL).
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produktu leczniczy Acarizax® jest wskazany do stosowania u dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatkowego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; • astma oskrzelowa, wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta. <p>Produktu leczniczy Acarizax® jest wskazany do stosowania u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatkowego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu.

3.1.2 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Acarizax® nie należy stosować w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- pacjenci, u których na początku leczenia FEV₁ wynosi poniżej 70% oczekiwanej wartości (po właściwym leczeniu farmakologicznym),
- pacjenci, u których w okresie ostatnich 3 miesięcy wystąpiło ciężkie zaostrzenie astmy,
- w przypadku pacjentów z astmą i ostrym zapaleniem dróg oddechowych, leczenie produktem Acarizax® należy odłożyć do czasu ustąpienia infekcji,
- pacjenci z czynną lub źle kontrolowaną chorobą autoimmunologiczną, defektami immunologicznymi, niedoborami odporności, immunosupresją lub z nowotworami złośliwymi, wpływającymi na przebieg choroby zasadniczej,

- pacjenci z ostrymi ciężkimi stanami zapalnymi jamy ustnej lub ranami jamy ustnej.

3.1.3 Przedawkowanie

W badaniach I fazy pacjenci dorośli z alergią na roztocze kurzu domowego otrzymywali dawki do 32 SQ-HDM. Brak dostępnych danych dotyczących narażenia na dawki większe u młodzieży, niż zalecana dawka dobową 12 SQ-HDM.

W przypadku zażywanie dawek dobowych większych niż zalecane może wzrastać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w tym ryzyko reakcji ogólnoustrojowych lub ciężkich reakcji miejscowych. W przypadku ciężkich reakcji, takich jak obrzęk naczynioruchowy, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem, zmiany głosu lub uczucie pełności w gardle, konieczna jest natychmiastowa pomoc medyczna. Reakcje takie powinny być objęte odpowiednim leczeniem objawowym.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Po padaniu produktu Acarizax® należy się przede wszystkim spodziewać łagodnych do umiarkowanych miejscowych reakcji alergicznych, które mogą wystąpić w ciągu kilku pierwszych dni i ponownie, w trakcie kontynuacji leczenia (1-3 miesiące). W przypadku większości reakcji, należy się spodziewać ich początku w ciągu 5 minut po każdym zużyciu produktu Acarizax®, oraz ich ustąpienia w ciągu minut do godzin. Mogą wystąpić cięższe reakcje alergiczne dotyczące jamy ustnej i gardła.

Zgłaszano pojedyncze przypadki nagłego, ciężkiego pogorszenia objawów astmy. U pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka nie należy rozpoczynać leczenia produktem Acarizax®.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłoszone w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w których oceniano leczenie produktem Acarizax® dorosłych pacjentów i młodzieży z alergicznym nieżytem nosa i/lub astmą alergiczną, wywołanymi przez alergeny roztoczy kurzu domowego oraz działania niepożądane pochodzące ze spontanicznych doniesień po wprowadzeniu leku do obrotu przedstawiono w poniższej tabeli.

Działania niepożądane są podzielone na grupy na podstawie częstotliwości występowania wg MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie części nosowej gardła
	Często	Zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok
	Niezbyt często	Zapalenie krtani
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia układu	Często	Zaburzenia smaku

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
nerwowego	Niezbyt często	Zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia oka	Często	Świąd oczu
	Niezbyt często	Alergiczne zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo często	Świąd uszu
	Niezbyt często	Uczucie dyskomfortu w uszach
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Podrażnienie gardła
	Często	Astma, dysfonia, duszność, ból jamy ustnej i gardła, obrzęk gardła
	Niezbyt często	Przekrwienie błony śluzowej nosa, uczucie dyskomfortu w nosie, obrzęk błony śluzowej nosa, rumień gardła, wyciek wodnisty z nosa, kichanie, uczucie ucisku w gardle, przerost migdałków
	Rzadko	Obrzęk krtani, uczucie zatkanego nosa, obrzęk tchawicy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Obrzęk warg, obrzęk ust, świąd jamy ustnej
	Często	Ból brzucha, biegunka, zaburzenia połykania, niestrawność, refluks żołądkowo-przetykowy, przeczulica języka, zapalenie języka, świąd warg, owrzodzenia w jamie ustnej, ból w jamie ustnej, świąd języka, nudności, uczucie dyskomfortu w jamie ustnej, rumień śluzówki jamy ustnej, parestezje w obrębie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, obrzęk języka, wymioty
	Niezbyt często	Suchość w jamie ustnej, ból warg, owrzodzenie warg, podrażnienie przetyku, pęcherze na śluzówce jamy ustnej, powiększenie ślinianek, nadmierne wydzielanie śliny
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd, pokrzywka
	Niezbyt często	Rumień
	Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, uczucie zmęczenia
	Niezbyt często	Złe samopoczucie, odczucie ciała obcego

Opis wybranych działań niepożądanych

Jeżeli u pacjenta na skutek leczenia wystąpią wyraźne objawy niepożądane, należy rozważyć podanie leków przeciwalergicznym.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki systemowych reakcji alergicznych, w tym reakcji anafilaktycznych, i uważa się ten fakt za działanie tej klasy leków. Dlatego ważnym środkiem ostrożności jest podanie pierwszej dawki liofilizatu pod kontrolą lekarza. W niektórych przypadkach ciężkie, uogólnione reakcje alergiczne wystąpiły po podaniu kolejnych dawek.

W przypadku nagłego pogorszenia objawów astmy lub ciężkich reakcji ogólnoustrojowych, obrzęku naczynioruchowego, trudności z przetykaniem, trudności z oddychaniem, zmiany głosu, niedociśnienia tętniczego krwi lub uczucia pełności w gardle należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Zgłaszano przypadki przelomu nadciśnieniowego w wyniku niewydolności oddechowej, które występowały krótko po podaniu produktu Acarizax®. W takich przypadkach leczenie powinno być przerwane na stałe lub do czasu, chyba, że lekarz zaleci inaczej.

Zgłaszano pojedyncze przypadki eozynofilowego zapalenia przetyku.

Częstość występowania, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych, zgłaszanych u młodzieży były podobne do występujących u dorosłych.

Młodzież

Częstość występowania, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych, zgłaszanych u młodzieży były podobne do występujących u dorosłych.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce leczenie alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego za pomocą standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM w postaci liofilizatów doustnych nie jest refundowane zarówno w populacji chorych w wieku od 12 do 17 lat.

3.2.1 Warunki refundacji dla standaryzowanego wyciągu 12 SQ-HDM

Wnioskowane warunki objęcia refundacją standardowego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM (Acarizax®) obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Tab. 13. Wnioskowany sposób finansowania.

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla standaryzowanego wyciągu 12 SQ-HDM

Produkt leczniczy Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* w postaci liofilizatu doustnego nie jest aktualnie refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu w żadnej grupie limitowej.

Zgodnie z art. 15 ust.2 ustawy: „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; podobnej skuteczności.” (Ustawa refundacyjna 2011).

Zidentyfikowano grupę limitową 241.1 Alergeny kurzu domowego, która zawiera produkt Novo-Helisen Depot® (wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego w postaci zawiesiny do wstrzykiwań), który posiada zbliżone wskazanie do wnioskowanego. Preparat Novo-Helisen Depot® stosowany jest w immunoterapii podskórnej (SCIT) i podawany za pomocą iniekcji podskórnych. **Natomiast produkt leczniczy Acarizax®, stosowany w immunoterapii podjęzykowej, podawany jest doustnie.**

Efekt kliniczny produktu leczniczego Acarizax® w analizowanej populacji chorych został potwierdzony w wysokiej jakości badaniach, tj. podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych. Z kolei preparat Novo-Helisen Depot® jest aktualnie stosowany i refundowany i pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatami Novo-Helisen Depot® (szczegółowy opis; parz osobny dokument: Analiza kliniczna).

Należy również zaznaczyć, że zgodnie z rekomendacjami GINA (*Global Initiative for Asthma*; GINA 2019) z 2019 r. u chorych z alergicznym nieżytem nosa i astmą w stopniu 3 i 4 rekomendowaną terapią odczulającą jest tylko immunoterapia podjęzykowa (SLIT).

W związku z powyższym wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej, przyjmując, że droga podania leku i jego postać farmaceutyczna w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny. Takie rozwiązanie jest zgodne z art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
 - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 10 września 2019 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2020 r., minimalne wynagrodzenie za pracę ustala się od 1 stycznia 2020 roku w wysokości na 2 600 PLN (Rozporządzenie RM 10.09.2019 r.).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Produkt Acarizax®, standaryzowany wyciąg 12 SQ-HDM był wcześniej oceniany we wskazaniu: leczenie dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których postawiono rozpoznanie alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym lub astmy oskrzelowej wywołanej alergią na kurz domowy.

Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego przedstawiono poniżej.

Tab. 16. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego.

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku;</p> <p>Rekomendacja nr 42/2017 z dnia 13 lipca 2017 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (<i>Dematophagoides pteronyssinus</i>, <i>Dermatophagoides farinae</i>), liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 szt., kod EAN: 5909991257521, we wskazaniu: leczenie dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatkowego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia rekomendacją produktu leczniczego Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (<i>Dematophagoides pteronyssinus</i>, <i>Dermatophagoides farinae</i>), liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 szt., kod EAN: 5909991257521, we wskazaniu: leczenie dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatkowego testu alergicznego na roztocza kurzu</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>i/lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; • astma oskrzelowa, wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta. <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla leku Acarizax stwierdzono, iż siła rekomendacji klinicznych dotyczących jego stosowania jest niska lub umiarkowana. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z predefiniowanymi komparatorami tj. lekami stosowanymi w immunoterapii podskórnej. W prezentowanych badaniach wykazano istotne statystycznie wyniki wskazujące na wzrost częstości zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu omawianej technologii medycznej tj.: dowolne zdarzenia niepożądane, zdarzenia związane z leczeniem (łagodne i umiarkowane) i zdarzenia występujące podczas leczenia, w porównaniu z komparatorem - grupą otrzymującą placebo. Analiza wpływu na budżet cechuje się licznymi ograniczeniami, w tym m. innymi brakiem wiarygodnego oszacowania populacji docelowej, jednakże podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji wpłynie na wzrost kosztów, zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i wspólnej. Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne - francuską (2017 r.) i szwedzką (2016 r.), odnoszące się do ocenianej</p>	<p>domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; astma oskrzelowa, wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Acarizax we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Główną przesłanką za negatywną rekomendacją Prezesa Agencji jest fakt, że przedstawione analizy charakteryzują się niską wiarygodnością i wieloma ograniczeniami.</p> <p>Analiza kliniczna nie zawiera badań, które pozwalają na przeprowadzenie porównania wnioskowanej technologii z obecnie dostępnymi komparatorami. Odnosząc się do oceny efektywności klinicznej leku Acarizax w porównaniu z immunoterapią alergenową, dla wskazania alergiczny nieżyt nosa nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych w formie badań randomizowanych, zaś dla stosowania ww. interwencji w astmie nie było możliwe porównanie wyników badań. Włączone do przeglądu badania pozwalają jedynie na porównanie leku Acarizax z leczeniem objawowym.</p> <p>Podkreślenia wymaga też fakt, że przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wskazuje, że lek Acarizax charakteryzuje gorszy profil bezpieczeństwa niż leczenie objawowe. Biorąc powyższe pod uwagę, brak jest możliwości stwierdzenia, że stosowanie preparatu związane jest z przewagą</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>interwencji we wnioskowanych wskazaniach. Obie rekomendacje były pozytywne. Rekomendacja francuska wskazuje jednak na niewielkie korzyści ze stosowania leku u pacjentów z astmą, natomiast szwedzka zwraca uwagę na brak długo terminowych danych dotyczących skuteczności preparatu Acarizax.</p> <p>W opinii Rady brak jest uzasadnienia dla refundacji kosztów stosowania produktu leczniczego Acarizax w podanych wskazaniach.</p>	<p>korzyści zdrowotnych nad ryzykiem działań niepożądanych.</p> <p>W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów względem refundowanych komparatorów oraz analizę kosztów użyteczności względem leczenia objawowego. Wyniki wskazują, że względem preparatu Novo-Helisen Depot wnioskowana technologia jest tańsza, zaś droższa względem preparatu Phostal. Natomiast w stosunku do leczenia objawowego wnioskowana technologia okazała się droższa i skuteczniejsza.</p>

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla wyciągów alergenowych roztoczy kurzu domowego w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 06.03.2020 r.):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia - <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada - <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

Wyniki wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 17. Rekomendacje refundacyjne standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM (Acarizax®).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE	-	Nie odnaleziono rekomendacji
SMC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
AWMSG	-	Nie odnaleziono rekomendacji
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji
HAS 2019	umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, niewystarczająco kontrolowany przez leczenie objawowe	HAS 2019 rekomenduje umieszczenie leku Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy <i>D. pteronyssinus</i> i <i>D. farinae</i> na liście leków refundowanych w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) z umiarkowanym do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa stwierdzonego na podstawie diagnozy (wywiad + testy alergiczne)
NHCI 2017	dorośli i młodzież (12-65 lat) z	NHCI 2017 zalecane włączenie

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym	do systemu refundacji leków leku Acarizax® u chorych z alergicznym nieżytem nosa wywołany kurzem domowym.
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji
PBAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
CADTH	-	Nie odnaleziono rekomendacji
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu A (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) we wskazaniu J30 - są następujące produkty:

- Novo-Helisen Depot® (wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego zawierające roztocze *D. farinae* i/lub roztocze *D. pteronyssinus* w postaci zawiesiny do wstrzykiwań do odczulania - immunoterapii swoistej) w schorzeniach alergicznych takich jak alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek, alergiczna astma oskrzelowa,

Dodatkowo refundowane są następujące substancje czynne stosowane w leczeniu alergicznego nieżyty nosa:

- glikokortykosteroidy:
 - metyloprednizon,
 - prednizon,
 - prednizolon,
 - flutykazon,
 - mometazon,
 - triamcynolon,
- leki przeciwhistaminowe:
 - cetyryzyna,
 - dezloratydyna,

- lewocetryzyna,
- loratadyna.

Wykaz technologii medycznych stosowanych w alergicznym nieżycie nosa wraz z poziomem finansowania przedstawiono w aneksie 7.1.

3.3 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2012).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (AOTMiT 2016).

Ocenia interwencja, produkt Acarizax® jest wyciągiem alergenowym roztoczy kurzu domowego *D. pteronyssinus* i *D. farinae* wskazanym w immunoterapii alergenowej u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego.

3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

W leczeniu alergicznego nieżytku nosa stosuje się metody niefarmakologiczne, polegające na minimalizacji stopnia ekspozycji na alergeny, farmakoterapię oraz immunoterapię, która jest obecnie jedyną dostępną metodą leczenia przyczynowego (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

Pierwszym krokiem zmierzającym do opanowania objawów jest zapobieganie przez identyfikację i unikanie alergenów sprawczych. U pacjentów uczulonych na roztocze kurzu domowego nie udokumentowano wystarczającego uzasadnienia stosowania fizycznych lub chemicznych metod ograniczających ekspozycję na te alergeny, pojedynczo lub w skojarzeniu, ze względu na brak dowodów na skuteczność takiego postępowania (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

W zależności od nasilenia objawów oraz chorób współistniejących, w ramach farmakoterapii, której celem jest jedynie leczenie objawowe, stosuje się głównie leki przeciwhistaminowe, alfa-mimetyki, glikokortykosteroidy lub kromony (Krzych-Fałta 2016).

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują na leczenie alergicznego nieżytku nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego za pomocą immunoterapii alergenowej, ze względu na potwierdzoną skuteczność (AAO HNS 2015, Jutel 2014). Ponadto, według wytycznych immunoterapia podjęzykowa (SLIT) jest alternatywnym postępowaniem dla obecnie stosowanej i refundowanej immunoterapii podskórnej (SCIT) dzięki podobnemu działaniu i porównywalnej skuteczności. Co więcej SLIT charakteryzuje się również korzystniejszym profilem bezpieczeństwa (Jutel 2014).

Mając na uwadze wnioskowane wskazania, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu alergicznego nieżytu nosa oraz obecną praktykę kliniczną, adekwatny komparator dla ocenianej technologii stanowią inne refundowane preparaty stosowane w immunoterapii alergenowej, zawierające wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego.

W Polsce w analizowanym wskazaniu finansowany jest tylko preparat Novo-Helisen Depot®. Produkt ten jest stosowany w immunoterapii podskórnej (SCIT) w leczeniu podstawowym, jak i podtrzymującym. Novo-Helisen Depot® zawiera wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowe *Dermatophagoides pteromyssinus* i *Dermatophagoides farina* pojedynczo lub jako mieszanka alergenów obu gatunków.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej praktyki musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. **Biorąc to pod uwagę komparator główny dla preparatu Acarizax® stanowi preparat Novo-Helisen Depot®, a komparator dodatkowy leczenie objawowe, względem którego można wnioskować szczególnie o bezpieczeństwie leczenia.**

Zgodnie z polskimi wytycznymi leczenia alergicznego nieżytu nosa w ramach leczenia objawowego (farmakoterapia) można stosować leki z różnych grup, m. in. glikokortykosteroidy (GKS) o działaniu miejscowym (podstawa leczenia umiarkowanego i ciężkiego okresowego alergicznego nieżytu nosa oraz przewlekłego AR; Krzych-Fałta 2016), leki przeciwhistaminowe, leki przeciwleukotrienowe, leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa, kromony (Krzych-Fałta 2016; Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012). Zgodnie z algorytmem postępowania u chorych (dorosłych i młodzieży) z alergicznym nieżytem nosa u pacjentów nieleczonych (na podstawie wytycznych ARIA; PTA ARIA 2019) jako leki pierwszego rzutu wymienia się: doustny lub donosowy bloker H₁, donosowy glikokortykosteroid, lub lek antyleukotrienowy, lub donosowy glikokortykosteroid z alestyną (rozważenie gdy wcześniejsze leczenie było nieskuteczne). Wybór leków stosowanych w ramach farmakoterapii zależy od nasilenia objawów oraz chorób współistniejących (Krzych-Fałta 2016), a więc stosowane leczenie objawowe u chorych z alergicznym nieżytem nosa może się różnić między chorymi jak również może się różnić w czasie u tego samego chorego.

Immunoterapia alergenowa jest metodą leczenia przyczynowego (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012). W praktyce klinicznej (jak również w badaniach klinicznych) leczenie objawowe, w zależności od potrzeb chorego, stosowane jest również w czasie immunoterapii alergenowej (immunoterapia stanowi terapię „add-on”, tj. dodawaną do dotychczasowego leczenia), a skuteczność leczenia za pomocą AIT w badaniach klinicznych określa się m. in. na podstawie zmiany nasilenia objawów i zużycia leków przeciwalergiczych. **Istotne jest więc zmniejszenie zużycia leków przeciwalergiczych, a nie rodzaj preparatów stosowanych w ramach leczenia objawowego.**

3.3.2 Charakterystyka komparatora (Novo-Helisen Depot)

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego. Dane dotyczące alternatywnej technologii opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Novo-Helisen Depot).

Tab. 18. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.

<p>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</p>	<p>Novo-Helisen Depot®, wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, zawiesina do wstrzykiwań. Produkt Novo-Helisen Depot® jest dostępny w zestawach zawierających:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 fiol. 4,5 ml (stężenia 1-3*) do leczenia początkowego, kod EAN: 05909990001118; • 2 fiol. 4,5 ml (stężenie 3) do leczenia podtrzymującego, kod EAN: 05909990766871; <p>Dostępne są również zestawy zawierające: 1 fiol. 4,5 ml (stężenie 3), 4 fiol. 4,5 ml (stężenie 0-3*); 1 fiol. 9,5 ml (stężenie 3*), jednak nie są one refundowane w Polsce.</p>
<p>Kod ATC i nazwa grupy</p>	<p>Wyciągi alergenowe, kod ATC: V01AAXX (XX=20: różne, roztocza itd.)</p>
<p>Substancja czynna</p>	<p>Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pojedyncze: <i>Dermatophagoides pteromyssinus</i>, <i>Dermatophagoides farina</i>, • mieszanki: <i>Dermatophagoides pteromyssinus</i> + <i>Dermatophagoides farina</i>. <p>Skład produktu dobierany jest indywidualnie w zależności od spektrum uczulenia pacjenta; nazwy poszczególnych alergenów i ich udział procentowy są podane na opakowaniu.</p>
<p>Wskazanie</p>	<p>Wyciągi alergenowe przeznaczone są do odczulania (immunoterapii swoistej) w schorzeniach alergicznych (IgE-zależnych), takich jak: alergiczny katar (nieżyt nosa), alergiczna astma oskrzelowa itd., wywoływane przez alergeny niemożliwe do wyeliminowania ze środowiska pacjenta.</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p>Dawka musi być indywidualnie dobrana; zalecane schematy dawkowania mają jedynie znaczenie orientacyjne. Dawkowanie musi być dostosowane do indywidualnego przebiegu terapii.</p> <p>Stopień uczulenia pacjenta jest określany w oparciu o wywiad chorobowy i wynik reakcji testowej.</p> <p>Należy pamiętać o konieczności regularnego zwiększania dawki. Zwiększenia dawki można dokonać tylko w przypadku dobrej tolerancji ostatniej dawki. W przeciwnym razie należy utrzymać lub zmniejszyć ostatnio stosowaną dawkę.</p> <p><u>Leczenie początkowe</u></p> <p>Leczenie początkowe rozpoczyna się zawsze od najmniejszej dawki najniższego stężenia (stężenia 1). U silnie uczulonych pacjentów immunoterapię swoistą prowadzi się według schematu dawkowania dla „wysoce wrażliwych”, rozpoczynając ją, w razie potrzeby, nawet od stężenia 0 (stężenie 0 = 1:10 stężenia 1). Wzrastające dawki produktu są wstrzykiwane w siedmiodniowych odstępach, które w żadnym wypadku nie mogą być skracane, ale mogą zostać wydłużone do 14 dni. Należy je jednak stosować tylko</p>

	<p>w wyjątkowych przypadkach, ponieważ może im towarzyszyć większa częstość reakcji miejscowych i uogólnionych o większym nasileniu.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące</u></p> <p>W przypadku alergenów sezonowych (np. alergenów pyłku roślin) leczenie podtrzymujące może być prowadzone alternatywnie, przedsezonowo lub całorocznie.</p> <p>Szczegółowe zalecenia dotyczące dawkowania przedstawiono w ChPL.</p>
Droga podania	<p>Podanie za pomocą iniekcji.</p> <p>Należy bezwzględnie unikać podania donaczyniowego (aspirować!).</p> <p>Szczegółowe zalecenia dotyczące metody podania przedstawiono w ChPL.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Dokładny mechanizm odczulania nie został jeszcze dokładnie poznany.</p> <p>Produkt Novo-Helisen Depot® jest wstrzykiwany podskórnie. Substancje czynne są następnie przyswajane przez komórki prezentujące antygeny w skórze, komórki dendrytyczne i makrofagi, a następnie przetwarzane i prezentowane limfocytom typu B i T. Komórki te odgrywają też znaczącą rolę w eliminacji alergenu.</p>

*Stężenie 0 zawiera 5 TU/ml lub 5 PNU/ml. Stężenie 1 zawiera 50 TU/ml lub 50 PNU. Stężenie 2 zawiera 500 TU/ml lub 500 PNU/ml. Stężenie 3 zawiera 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml. Standaryzacja jest prowadzona w TU (jednostkach terapeutycznych) lub PNU (jednostkach azotu białkowego).

3.3.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W poniższej tabeli przedstawiono status rejestracyjny Novo-Helisen Depot®.

Tab. 19. Status rejestracyjny Novo-Helisen Depot®.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 18 maja 1993 roku. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 5 listopada 2008 roku.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Wyciągi alergenowe przeznaczone są do odczulania (immunoterapii swoistej) w schorzeniach alergicznych (IgE-zależnych), takich jak: alergiczny katar (nieżyt nosa), alergiczne zapalenie spojówek, alergiczna astma oskrzelowa itd., wywoływane przez alergeny niemożliwe do wyeliminowania ze środowiska pacjenta.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak informacji

3.3.2.2 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Novo-Helisen Depot® nie należy stosować w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- niedostatecznie kontrolowana bądź lekko ciężka do ciężkiej astma (GINA III/IV) - pomimo odpowiedniej terapii FEV1 < 70% wartości należnej,

- nieodwracalne zmiany narządu, w którym zachodzi reakcja alergiczna (np. rozedma płuc, rozstrzenie oskrzeli),
- schorzenia zapalne/związane z gorączkowaniem, schorzenia ciężkie ostre lub przewlekłe (także nowotworowe),
- istotna klinicznie niewydolność serca/krażenia - przy schorzeniach sercowo-naczyniowych zwiększone ryzyko działań niepożądanych po podaniu adrenaliny,
- leczenie lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne (beta-blokerami) (miejscowe lub uogólnione),
- stwardnienie rozsiane,
- schorzenia układu immunologicznego (np. choroby autoimmunologiczne, choroby kompleksów immunologicznych, defekty immunologiczne),
- czynna gruźlica płuc,
- ciężkie zaburzenia psychiczne.

3.3.2.3 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do reakcji alergicznych, a nawet wstrząsu anafilaktycznego.

3.3.2.4 Działania niepożądane

Przy dokładnym przestrzeganiu odstępów pomiędzy iniekcjami i indywidualnego zwiększania dawki alergiczne reakcje niepożądane są rzadkie i mają w większości łagodny przebieg. Pomimo to należy się liczyć z możliwością wystąpienia objawów miejscowych i uogólnionych. Po wystąpieniu objawów nietolerancji podczas iniekcji należy natychmiast przerwać podawanie alergenu. W pojedynczych przypadkach mogą występować opóźnione reakcje miejscowe w miejscu iniekcji, które należy ocenić jako widoczny przejaw odpowiedzi immunologicznej.

Wstrząs anafilaktyczny może wystąpić od kilku sekund do kilku minut po iniekcji alergenu, często przed rozwinięciem się reakcji miejscowej. Do typowych objawów alarmujących należy swędzenie oraz uczucie gorąca w jamie ustnej, a szczególnie na dłoniach i podeszwach stóp.

Z tego względu należy mieć zawsze przygotowany zestaw przeciwwstrząsowy.

Konieczne jest każdorazowe przygotowanie zastrzyku z adrenaliny, gotowego do natychmiastowego użycia (strzykawka z adrenaliną jest lekiem dopuszczonym do obrotu). Pacjenci, u których wystąpi wstrząs, muszą pozostawać pod obserwacją lekarską przez 24 godziny.

Leczenie reakcji anafilaktycznych - schemat „Terapia doraźna w anafilaksji” opisany w ChPL Novo-helisen Depot. Konieczne jest zindywidualizowane leczenie pojedynczego przypadku

Niekiedy może się pojawić uczucie zmęczenia. W rzadkich przypadkach reakcje niepożądane mogą wystąpić kilka godzin po iniekcji odczulającej; o takich przypadkach pacjent powinien poinformować lekarza przed kolejną iniekcją.

Istnieją doniesienia o zmianach skórnych (ziarniniak, atopowe zapalenie skóry).

4 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych.

Na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trial*, RCT) wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i/lub zużycie leków przeciwalergicznych (analizowane razem /oddzielnie),

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych. W analizie opartej na badaniach RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- zdarzenie niepożądane,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- poważne zdarzenia niepożądane.

4.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną) i opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania pozwalające na ocenę efektywności praktycznej standaryzowanego wyciągu alergenowego roztocza kurzu domowego 12 SQ-HDM w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.

5 Immunoterapia alergenowa w trakcie epidemii COVID-19

W związku z trwającą w Polsce epidemią koronawirusa, Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) przedstawiło stanowisko grupy ekspertów w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2 (Kowalski 2020).

Ekspersi PTA wskazują na ograniczoną liczbę danych dotyczących związku COVID-19 z alergiami, jak również fakt, że tylko nieliczne organizacje alergologów opracowały aktualne wytyczne postępowania (Kowalski 2020).

U chorych z alergicznym nieżytem nosa w nabłonku dróg oddechowych stwierdza się odmienną odpowiedź immunologiczną na rinowirusy i paramyksowirusy. Jednakże, nie jest możliwe stwierdzenie czy alergiczny nieżyt nosa zwiększa prawdopodobieństwo infekcji koronawirusem SARS-CoV-2 w porównaniu z populacją ogólną. Ekspersi PTA wskazują, że prawdopodobieństwo infekcji u chorych z AR może być większe w przypadku nieoptymalnego leczenia lub też zaniechania leczenia co może prowadzić do nasilenia świądu oczu i nosa, kichania i wycieku z nosa, a w konsekwencji częstszego, zarówno odruchowego, jak i świadomego kontaktu rąk z oczami i nosem (Kowalski 2020).

Nie ma również danych wskazujących na możliwe niekorzystne związki AIT z podatnością lub przebiegiem choroby COVID-19 (Kowalski 2020).

Zgodnie ze stanowiskiem Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii - prof. K. Jahn-Różyk, u pacjentów poddawanych swoistej immunoterapii alergenowej na alergeny wziewne [a więc również alergeny kurzu domowego] proponuje się zakończenie szczepień w przypadku trwania terapii powyżej 3 lat oraz odroczenie szczepień lub czasowe zaprzestanie i podjęcie ich ponownie w indywidualnie ustalonym terminie w przypadku terapii trwającej krócej niż 3 lata (Stanowisko Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii w sprawie prowadzenia swoistej immunoterapii alergenowej oraz leczenia biologicznego astmy ciężkiej w okresie epidemii COVID-19; Medycyna Praktyczna, 19.03.2020 r). Zgodnie z opinią ekspertów PTA (Kowalski 2020) kontynuacja AIT w ramach obowiązujących zasad (minimum 3 lata) ma bowiem ważne znaczenie dla utrzymania kontroli choroby i zapewnienia efektywności tej procedury. Powyższe stanowisko Konsulta Krajowego jest zgodne z zaleceniami *The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAI), wg których należy rozważyć zmianę schematu dawkowania lub zawieszenie leczenia (Shaker COVID-19).

Należy podkreślić, że zakończenie lub czasowe przerwanie leczenia nie jest konieczne w przypadku chorych stosujących immunoterapię podjęzykową (w tym produkt leczniczy Acarizax®), która zgodnie z opinią prof. K. Jahn-Różyk może być stosowana na obecnych zasadach.

Prezydent Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (prof. Marek Jutel) uważa, że obecna sytuacja (związana z epidemią) ” **pokazuje, że powinno się rozważyć wprowadzenie leków stosowanych do immunoterapii podjęzykowej na listy leków refundowanych.** W przypadku epidemii chorzy byłiby zabezpieczeni lekowo. Nie mieliby potrzeby regularnych wizyt lekarskich, nie narażaliby się na ryzyko infekcji w gabinecie,

a więc nie byłiby zmuszeni do przerywania terapii” (Jak prowadzić swoistą immunoterapię alergenową w czasie pandemii COVID-19?; Medycyna Praktyczna, 01.04.2020 r.).

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

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM w postaci liofilizatu doustnego (produkt leczniczy Acarizax®) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytku nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 20. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	młodzież (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytkiem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy
Interwencja (I)	Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • Novo-Helisen Depot® (komparator główny), • leczenie objawowe (komparator dodatkowy)
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nasilenie objawów i/lub zużycie leków antyalergicznym (analizowane razem/oddzielnie), <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • poważne zdarzenia niepożądane
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

7 Aneks

7.1 Refundowane technologie medyczne

Tab. 21. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu alergicznego nieżytu nosa - produktu lecznicze - alergeny kurzu domowego (Obwieszczenie MZ.).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
Alergeny kurzu domowego	Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 50 TU/ml lub 50 PNU/ml; 2 - 500 TU/ml lub 500 PNU/ml; 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	3 fiol.po 4,5 ml (stężenia 1-3)	05909990001118	214.1, Alergeny kurzu domowego	357,39	403,81	403,81	ryczałt	19,41
Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego	Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	2 fiol.po 4,5 ml (stężenie 3)	05909990766871	214.1, Alergeny kurzu domowego	1058,40	1151,60	1151,60	ryczałt	33,60

Tab. 22. Preparaty stosowane w alergicznym nieżycie nosa, finansowane ze środków publicznych w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (Obwieszczenie MZ.).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Glikokortykosteroidy									
Triamcinolonum	Polcortolon, tabl., 4 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990915446	82.6, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon	15,65	21,22	21,22	30%	6,37
Methylprednisolonum	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol. po 1 ml	05909990154814	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu	10,53	14,77	14,77	50%	7,39
	Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	05909990683215	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	32,40	42,81	42,81	ryczałt	11,38
	Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990683123	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	6,48	9,23	8,03	ryczałt	4,40
	Mepreton, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1000 mg	1 fiol. + 1 amp.	05909990939220	82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon	52,57	65,22	65,22	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
	Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990835539	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	21,54	28,98	28,98	ryczałt	6,83
	Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990834501	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	5,40	8,10	8,03	ryczałt	3,27
	Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	05909990834464	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	10,80	15,41	15,41	ryczałt	3,41
	Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990316618	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	24,51	32,10	32,10	ryczałt	6,83
	Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990316519	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	6,46	9,21	8,03	ryczałt	4,38
	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp.	05909990236817	82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon	84,49	98,73	65,22	ryczałt	36,71

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp.	05909990236718	82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon	35,05	43,44	32,61	ryczalt	14,03
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990170715	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	9,71	12,83	8,78	ryczalt	7,25
	Predasol, tabletki, 20 mg	20 tabl.	05909991356712	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	27,00	35,10	35,10	ryczalt	4,27
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,56	8,32	1,18	ryczalt	8,32
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	16,20	20,34	11,84	ryczalt	11,70
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	21,60	27,95	23,68	ryczalt	8,54

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	22,45	29,60	29,60	ryczałt	5,33
	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,72	12,09	5,92	ryczałt	9,37
Fluticasonu m	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	2 poj. po 120 daw.	05908289660371	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	23,87	30,27	24,86	50%	17,84
	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę donosową	1 szt. (1 but.po 120 daw.)	05909990570720	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	11,97	15,85	12,43	50%	9,64
	Flixonase Nasule, krople do nosa, zawiesina, 400 µg	28 poj. (4 sasz.po 7 poj.)	05909990933822	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	30,78	37,29	23,20	50%	25,69
Fluticasoni propionas	Flixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	poj. 10 ml (120 dawek)	05909990933839	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	11,97	15,85	12,43	50%	9,64
Mometasonu m	Metmin, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 but.po 140 dawek	05909991141004	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	12,58	16,88	14,50	50%	9,63
	Momester, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	140 dawek	05909991195366	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	12,58	16,88	14,50	50%	9,63
	Nasometin, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę odmierzoną	1 but.po 18 g	05909991309206	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	11,83	16,09	14,50	50%	8,84
	Nasometin, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę odmierzoną	1 but.po 18 g	05909991031275	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	13,72	18,08	14,50	50%	10,83

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
	Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 but.po 140 dawek	05909991367428	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	9,71	13,87	13,87	50%	6,94
	Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	2 but.po 140 daw.	05909991099695	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	20,63	27,41	27,41	50%	13,71
	Metmin, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 but.po 140 dawek	05909991141004	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	12,58	16,88	14,50	50%	9,63
Mometasoni furoas	Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 but.po 140 dawek	05909991099688	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	10,31	14,50	14,50	50%	7,25
Leki przeciwhistaminowe									
Cetirizinum	Alermed, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990910793	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,80	14,91	13,16	30%	5,70
	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	10 ml w but. z kroplomierzem	05909991103811	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	6,79	9,65	8,85	30%	3,46
	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	20 ml w but. z kroplomierzem	05909991103835	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	11,99	16,79	16,79	30%	5,04
	Amertil, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909990410729	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	6,48	9,37	8,77	30%	3,23
	Amertil, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990410736	207.1, Leki przeciwhistaminowe	10,15	14,23	13,16	30%	5,02

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
				do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne					
	Amertil, tabletki powlekane, 10 mg	60 tabl.	05907695215250	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	19,41	25,99	25,99	30%	7,80
	Letizen, tabl. powl., 10 mg	20 szt.	05909990869725	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	7,13	10,07	8,77	30%	3,93
	Zyrtec, roztwór do stosowania doustnego, 1 mg/ml	75 ml	05909990781515	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	8,74	11,20	6,63	30%	6,56
	Zyrtec, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990184637	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	14,47	18,75	13,16	30%	9,54
	Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml	20 ml	05909990184736	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	12,85	17,69	17,69	30%	5,31
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, tabl. powl., 10 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	05909990569441	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,79	14,90	13,16	30%	5,69

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
	Allertec, syrop, 5 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990851119	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	9,98	13,00	8,85	30%	6,81
	Cetirizine Genoptim, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990969739	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	8,64	12,64	12,64	30%	3,79
	Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 but. 20 ml	05909991386672	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	11,77	16,56	16,56	30%	4,97
Desloratadina	Dasselta, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991032838	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	11,88	16,04	13,16	30%	6,83
	Dasselta, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991032852	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	35,64	44,58	39,47	30%	16,95
	Delortan, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990969654	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	8,91	12,93	12,93	30%	3,88
	Delortan, tabletki powlekane, 5 mg	90 tabl.	05909990969678	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie	26,63	35,12	35,12	30%	10,54

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
				farmaceutyczne					
	Deslodyna, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 150 ml	05909990964574	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	13,39	17,58	13,27	30%	8,29
	Deslodyna, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990964611	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	11,12	15,24	13,16	30%	6,03
	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991359454	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	7,56	11,51	11,51	30%	3,45
	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	08901175035427	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	15,53	21,92	21,92	30%	6,58
	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991359478	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	23,27	31,59	31,59	30%	9,48
	Desloratadine Genoptim, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991010980	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	9,71	13,77	13,16	30%	4,56
	Dynid, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	150 ml	05909990975921	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania	11,66	15,76	13,27	30%	6,47

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
				doustnego - płynne postaci farmaceutyczne					
	Dynid, tabletki, 5 mg	30 szt.	05909991326487	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	8,64	12,64	12,64	30%	3,79
	Dynid, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990979981	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	9,72	13,78	13,16	30%	4,57
	Dynid, tabl. powl., 5 mg	60 szt.	05902020241669	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	17,82	24,32	24,32	30%	7,30
	Goldesin, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	150 ml	05909990990368	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne	12,96	17,13	13,27	30%	7,84
	Hitaxa, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 150 ml	05909990981458	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne	15,98	20,30	13,27	30%	11,01
	Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2.5 mg	30 szt.	05909990981359	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	7,56	10,00	6,58	30%	5,39
	Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w	30 szt.	05909990981373	207.1, Leki	14,69	18,99	13,16	30%	9,78

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
	jamie ustnej, 5 mg			przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne					
	Jovesto, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 150 ml	05909990994465	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	11,88	15,99	13,27	30%	6,70
	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909991225735	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	18,25	24,77	24,77	30%	7,43
	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909990994533	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	19,71	26,31	26,31	30%	7,89
	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909990994540	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	30,24	38,91	38,91	30%	11,67
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990656929	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,80	13,91	8,77	30%	7,77
	Cezera, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990656936	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	15,34	19,51	12,28	30%	10,91

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
	Cezera, tabl. powł., 5 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990656943	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	16,20	20,58	13,16	30%	11,37
	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 tabl.	05909991192600	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	37,80	46,85	39,47	30%	19,22
	Contrahist, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990904099	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	17,93	23,04	17,69	30%	10,66
	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990904129	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	14,90	19,05	12,28	30%	10,45
	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05906414000726	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	20,06	26,42	24,56	30%	9,23
	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05906414000733	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	30,08	38,43	36,83	30%	12,65
	Lecetax, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990997640	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie	11,75	15,74	12,28	30%	7,14

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
				farmaceutyczne					
	Levocedo, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909991238995	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne	17,27	22,33	17,69	30%	9,95
	Lirra, tabletki powlekane, 5 mg	28 tabl.	05909990790807	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	9,83	13,72	12,28	30%	5,12
	Lirra, tabl. powl., 5 mg	56 tabl.	05902020241133	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	20,04	26,40	24,56	30%	9,21
	Lirra, tabl. powl., 5 mg	84 tabl.	05902020241140	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	30,08	38,43	36,83	30%	12,65
	Nossin, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909991060589	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	9,82	13,71	12,28	30%	5,11
	Xyzal, tabl. powl., 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990918072	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	22,11	26,62	12,28	30%	18,02
	Xyzal, tabl. powl., 5 mg	7 szt. (1 blist.po 7 szt.)	05909990918041	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania	6,78	8,09	3,07	30%	5,94

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
				doustnego - stałe postacie farmaceutyczne					
	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909991358105	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	16,63	21,66	17,69	30%	9,28
	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909991376550	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	16,85	21,89	17,69	30%	9,51
	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 szt. (1 but.po 200 ml)	05909990619627	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	21,29	26,55	17,69	30%	14,17
	Zenaro, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990781720	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	14,04	18,14	12,28	30%	9,54
	Zyx, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990765034	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	15,61	19,79	12,28	30%	11,19
	Zyx, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05907695215014	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	27,54	34,28	24,56	30%	17,09
	Zyx, tabletki powlekane, 5 mg	84 tabletki	05907695215267	207.1, Leki	30,06	38,41	36,83	30%	12,63

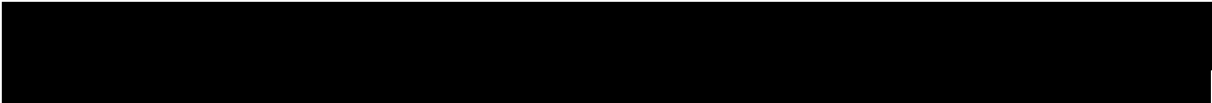




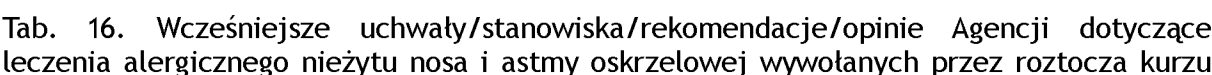
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
				przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne					
Loratadinum	Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml	120 ml	05909990739318	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	9,29	12,68	10,61	30%	5,25
	Flonidan, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990739233	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,53	16,74	13,16	30%	7,53
	Flonidan, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990223343	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	23,92	30,73	26,31	30%	12,31
	Flonidan, tabl., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990223350	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	38,66	47,75	39,47	30%	20,12
	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990795420	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,10	16,28	13,16	30%	7,07
	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990670253	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	23,91	30,72	26,31	30%	12,30

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990670260	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	35,96	44,92	39,47	30%	17,29
	Loratan, kaps. miękkie, 10 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990909049	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,74	16,95	13,16	30%	7,74
	Loratan, syrop, 5 mg/5 ml	125 ml	05909990839018	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	8,93	12,42	11,06	30%	4,68

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm postępowania terapeutycznego w alergicznym nieżycie nosa (Krzych-Fałta 2016).....	31
Rys. 2. Algorytm u pacjentów nieleczonych, z użyciem VAS (młodzież w wieku dojrzewania i osoby dorosłe) (PTA ARIA 2019).....	32
Rys. 3. Algorytm u pacjentów leczonych, z użyciem VAS (młodzież w wieku dojrzewania i osoby dorosłe) (PTA ARIA 2019).....	33
Rys. 4. Schemat medycyny precyzyjnej (spersonalizowanej) w immunoterapii alergenowej (PTA ARIA 2019).....	46

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	9
Tab. 2. Podział alergicznego nieżyty nosa wg ARIA (Szczeklik 2016, Fornal 2015, Schuler 2019).....	11
Tab. 3. Cechy różnicujące alergiczny i infekcyjny nieżyt nosa (Szczeklik 2016).....	14
Tab. 4. Wpływ AR na codzienne aktywności (Valovirta 2008)	19
Tab. 5. Przeciwwskazania do AIT (SLIT+SCIT) (Gawlik 2018).....	26
Tab. 6. Przegląd międzynarodowych wytycznych leczenia alergicznego nieżyty nosa.	35
	
	
	
	
Tab. 11. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	50
Tab. 12. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	52
Tab. 13. Wnioskowany sposób finansowania.	55
	
	
Tab. 16. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia alergicznego nieżyty nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego.	58
Tab. 17. Rekomendacje refundacyjne standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM (Acarizax®).	61
Tab. 18. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.	65
Tab. 19. Status rejestracyjny Novo-Helisen Depot®.....	66
Tab. 20. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	72
Tab. 21. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu alergicznego nieżyty nosa - produktu lecznicze - alergeny kurzu domowego (Obwieszczenie MZ.).	73
Tab. 22. Preparaty stosowane w alergicznym nieżycie nosa, finansowane ze środków publicznych w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (Obwieszczenie MZ.).	74

Bibliografia

- AAAI 2008** Wallace D. V., Dykewicz M. S., Bernstein D. I., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D. A., Lang D. M., Nicklas R. A., Oppenheimer J., Portnoy J. M., Randolph C. C., Schuller D., Spector S. L., Tilles S. A., The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2008, 122, 2, S1-S83.
- AAAI 2011** Cox L., Nelson H., Lockey R., Calabria C., Chacko T., Finegold I., Nelson M., Weber R., Bernstein D. I., Blessing-Moore J., Khan D. A., Lang D. M., Nicklas R. A., Oppenheimer J., Portnoy J. M., Randolph C., Schuller D. E., Spector S. L., Tilles S., Wallace D., Allergen immunotherapy: A practice parameter third update, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011, 127, 1, S1-S55.
- AAO HNS 2015** Seidman M. D., Gurgel R. K., Lin S. Y., Schwartz S. R., Baroody F. M., Bonner J. R., Dawson D. E., Dykewicz M. S., Hackell J. M., Han J. K., Ishman S. L., Krouse H. J., Malekzadeh S., Mims J. W., Omole F. S., Reddy W. D., Wallace D. V., Walsh S. A., Warren B. E., Wilson M. N., Nnacheta L. C., *Clinical Practise Guidelines: Allergic Rhinitis, Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2015, 152 (IS), S1-S43.
- Analiza kliniczna** [redacted] Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego. Analiza kliniczna. Warszawa, 2020.
- Analiza wpływu na budżet** [redacted] Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2020.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- ARIA 2008** Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. A., Denburg J., et al, Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), *Allergy* 2008, 63 (Suppl. 86), 8-160.
- ARIA 2010** Brożek J. L., Bousquet J., Barna-Cagnani C. E., Bonini S., Canonica G. W., Casale T. B., van Wijk R. G., Ohta K., Zuberbier T., Schunemann H. J., Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010, 126, 3, 466-476.
- ARIA 2016** Brożek J. L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., et al, Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)-2016 revision, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017, 140, 4, 950-958.
- ARIA 2019** Bousquet J., Schunemann H. J., Togias A., Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020, 145(1), 70-80.e3.
- ARIA 2019b** Bousquet J., Pfaar O., Togias A., 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy, *Allergy*, 2019, 74(11), 2087-2102.
- Bant 2008** Bant A., Kruszewski J., Increased Sensitization Prevalence to Common Inhalant and Food Allergies in Young Adult Polish Males, *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 2008, 15, 21-27.
- Bauchau 2004** Bauchau V., Durham S. R., Prevalence and rate diagnosis of allergic rhinitis in Europe, *European Respiratory Journal*, 2004, 24, 758-764.
- Bartkowiak-Emeryk 2019** Bartkowiak-Emeryk M., Emeryk A., Działania niepożądane w trakcie immunoterapii alergenowej, *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergy* 2019; 6, 2: 53-55.
- Blais 2018** Blais M. S., Hammerby E., Robinson S., Kennedy-Martin T., Buchs S., The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents,

- Ann Allergy Asthma Immunol, 2018, 121, 43-52.
- Bousquet 2006** Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, et al. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jan;117(1):158-62.
- Brzoznowski 2009** Brzoznowski W., Standardy diagnostyczne i terapeutyczne leczenia alergicznego nieżytu nosa, *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2009, 3(3), 173-180.
- BSACI 2011** Walker S. M., Durham S. R., Till S. J., Roberts G., Corrigan C. J., Leech S. C., Krishna M. T., Rajakulasingham R. K., Williams A., Chantrell J., Dixon L., Frew A., Nasser S. M., BSACI Guidelines. Immunotherapy for allergic rhinitis, *Clinical & Experimental Allergy*, 2011, 41, 1177-1200.
- BSACI 2017** Scadding G. K., Kariyawasam H. H., Scadding G., Mirakian R., Buckley R. J., Dixon T., Durham S. R., Farooque S., Jones N., Leech S., Nasser S. M., Powell R., Roberts G., Rotiroti G., Simpson A., Smith H., Clark A. T., BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis(Revised Edition 2017;First Edition 2007), *Clinical and Experimental Allergy*, 2017, 47(7), 856-889.
- Calderon 2015** Calderon M. A., Linneberg A., Kleine-Tebbe J., Blay F. D., de Rojas D. H. F., Virchow J. C., Demoly P., Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know?, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015, 136 (1), 38-48.
- ChPL Acarizax** Acarizax®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33016> [dostęp 05.03.2020 r.]
- ChPL Novo-Helisen Depot** Novo-Helisen Depot® Charakterystyka Produktu Leczniczego http://leki.urpl.gov.pl/files/16_NovoHelisenDepot.pdf [dostęp 05.03.2020 r.]
- ChPL Phostal** Phostal. Charakterystyka Produktu Leczniczego <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9676> [dostęp: 04.04.2020 r.]
- CSACI 2006** Leith E., Bowen T., Butchey J., Fischer D., Kim H., Mootte B., Small P., Stark D., Wasserman S., Consensus Guidelines on Practical Issues of Immunotherapy - Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI), *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology*, 2006, 2, 2, 47-61.
- Cichocka 2018** Cichocka-Jarosz E., Wpływ immunoterapii alergenowej na jakość życia chorych na astmę, alergiczny nieżyt nosa i alergię na jad owadów, *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2018, 5(3), 148-156.
- DGAKI 2014** Pfaar O., Bachert C., Buef A., Buhl R., Ebner C., Eng P., Friedrichs F., Fuchs T., Hamelmann E., Hartwig-Bade D., Hering T., Huttegger I., Jung K., Klimek L., Kopp M. V., Merk H., Rabe U., Saloga J., Schimd-Grendelmeier P., Schuster A., Schwerk N., Sitter H., Umpfenbach U., Wedi B., Wohrl S., Worm M., Kleine-Tebbe, Guideline on 92llergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases, *Allergo Journal International*, 2014, 23(8), 282-319.
- Downie 2004** Downie SR, Andersson M, Rimmer J, et al. Symptoms of persistent allergic rhinitis during a full calendar year in house dust mite-sensitive subjects. *Allergy* 2004;59:406-14.
- EAACI 2006** Alvarez-Cuesta E., Bousquet J., Canonica W., Durham S. R., Malling HJ. Valovirta E., EAACI, Immunotherapy Task Force. Standards for practical allergen specific immunotherapy, *Allergy*, 2006, 61 (Suppl. 82), 1-20.
- EAACI 2017** Roberts G., Pfaar O., Akdis C. A., Ansotegui SR., Gerth van Wijk R., Halken S., Larenas-Linnesmann D., Pawankar R., Pisios C., Sheikh A., Worm M., Arasi S., Calderon M. A., Singi C., Dhimi S., Fauquert J. L., Hamelmann E., Hellings P., Jacobsen L., Knol E. F., Lin S. Y., Maggina P., Moges R., Oude Elberin H., Pajno G. B., Pastorello E. A., Penagos M., Rotiroti G., Schidt-Weber C. B., Timmermans F., Tsilochristou O., Wurga EM., Wilkinson J. N.,

- William A., Zhang L., Agache I., Angier E., Fernandez-Rivas M., Jutel M., Lau S., van REE R., Ryan D., Sturm G., Muraro A., EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic Rhinoconjunctivitis, *Allergy*, 2018, 73(4), 765-798.
- Emeryk 2012** Emeryk A., Bartkowiak-Emeryk M., Kowalska M., Definicja, podział i epidemiologia alergicznego nieżyty nosa, 2012, XXIX (1), 1-5.
- Emeryk 2012b** Emeryk A., Bartkowiak-Emeryk M., Kowalska M., Etiopatogeneza, symptomatologia i diagnostyka alergicznego nieżyty nosa, 2012, XXIX (1), 6-12.
- Emeryk 2019** Emeryk A., Bartkowiak-Emeryk M., Bezpieczeństwo immunoterapii alergenowej i jego monitorowanie, *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 2019; 6, 2: 49-52.
- Fornal 2015** Fornal R., Kurzawa R., Błażowski Ł., Sak I., Nieżyt nosa-najważniejsze fenotypy i endotypy oraz zasady leczenia, *Alergia Astma Immunologia*, 2015, 20 (4), 242-252.
- Fрати 2014** Frati F., Dell’Albani I., Passalacqua G., Bonini S., Rossi O., Senna G., Incorvaia C. on behalf of The Adult SURF Study Group, A Survey of Clinical Features of Allergic Rhinitis in Adults, *Medical Science Monitor*, 2014, 20, 2151-2156.
- Garbut 2014** Garbut J. M., Sterkel R., et al., Using Parental Perceptions of Childhood Allergic Rhinitis to Inform Primary Care Management, *Clin Pediatr (Phila)*., 2014, 53(8), 758-763
- Gawlik 2018** Gawlik R., Kliniczne przeciwwskazania do immunoterapii alergenowej - bezwzględne i względne oraz stałe i czasowe, *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2018, 5, 4, 180-185.
- GINA 2019** Global Initiative for Asthma. POCKET GUIDE FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION <https://ginasthma.org/pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention/>[dostęp: 26.03.2020 r.]
- Gocki 2018** Gocki J., Bartuzi Z., Podskórna i podjęzykowa droga stosowania immunoterapii alergenowej. Schematy leczenia, *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2018, 5, 3, 137-144.
- HAS 2019** HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 9 janvier 2019. ACARIZAX 12 SQ-HDM, lyophilisat oral. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16945_ACARIZAX_PIC_EIT_adolescent_Avis3_CT16945.pdf [dostęp 06.03.2020 r.]
- Henmar 2016** Henmar H., Frisette S. M. T., Grosch K., Nielsen K., Smith G., Sonderkaer S., Larsen J. N., Fractionation of Source Materials Leads to a High Reproducibility of the SQ House Dust Mite SLIT-Tablets, *International Archives of Allergy and Immunology*, 2016, 169, 23-32.
- IPCRG 2006** Price D., Bond C., Bouchard J., Costa R., Keenan J., Levy M. L., Orru M., Ryan D., Walker S., Watson M., International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: Management of allergic rhinitis, *Primary Care Respiratory Journal*, 2006, 15, 58-70.
- Jutel 2014** Jutel M., Bartkowiak-Emeryk M., Bręborowicz A., Cichocka-Jarosz E., Emeryk A., Gawlik R., Gonerko P., Rogala B., Nowak-Węgrzyn A., Samoliński B., inni członkowie Sekcji IT PTA, Podjęzykowa immunoterapia alergenowa - stanowisko Sekcji Immunoterapii Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2014, 30-37.
- Jutel 2016** Jutel M., Bartkowiak-Emeryk M., Bręborowicz A., Cichocka-Jarosz E., Emeryk A., Gawlik R., Gonerko P., Rogala B., Nowak-Węgrzyn A., Samoliński B. and other members of IT Section, PTA, Sublingual immunotherapy (SLIT) - indications, mechanism, and efficacy, *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 2016, 23, 1, 44-53.

- Jutel 2018** Jutel M., Gajdanowicz P., Mechanizmy uruchamiane przez immunoterapię alergenową - stan wiedzy na 2018 r., *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2018, 5, 4, 175-179.
- Khan 2014** Khan D. A, Allergic rhinitis and asthma: Epidemiology and common pathophysiology, *Allergy and Asthma Proceedings*, 2014, 35, 357-361.
- Kim 2014** Kim J.L., Brisman J., et al., Trends in the prevalence of asthma, rhinitis, and eczema in 15 year old adolescents over an 8 year period, *Respiratory Medicine*, 2014, 108, 701-708.
- Kolegium Lekarzy Rodziny 2012** Zasady Postępowania w Alergicznym Nieżycie Nosa, Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce, 2012, wyd. AKTIS.
- Komunikaty DGL** Narodowy Fundusz Zdrowia, Aktualności Centrali. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami, <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [dostęp: 04.04.2020 r.]
- Kowalski 2018** Kowalski M. L., Wskazania do immunoterapii alergenowej - algorytm kwalifikacji, *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2018, 5, 3, 12-132.
- Kowalski 2020** Marek L Kowalski, Zbigniew Bartuzi, Anna Bręborowicz, Magdalena Czarnecka-Operacz, Jerzy Kruszewski, Marek Kulus, Marcin Moniuszko, Marek Niedożytko, Marita NittnerMarszalska, Roman J. Nowicki, Barbara Rogala, Maciej Chałubiński, w ramach Sekcji PTA „Mikrobiom , infekcje, a alergologia”, Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2. <https://www.pta.med.pl/wp-content/uploads/PTA-COVID19-Stanowisko-31.03.2020.pdf> [dostęp: 20.04.2020 r.]
- Krzych-Fałta 2016** Krzych-Fałta E., Samoliński B., Polskie standardy leczenia alergicznego nieżyty nosa, *Lekarz POZ*, 2016, 2(1), 58-60.
- Kuthan 2014** Kuthan R., Epidemiologia, immunologia i leczenie alergicznego nieżyty nosa, *Lek w Polsce*, 2014, 24, 07-08'14 (279), 6-13.
- Leger 2017** Leger D, Bonnefoy B, Pigearias B, et al. Poor sleep is highly associated with house dust mite allergic rhinitis in adults and children. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017 Aug;13:36.
- Lewandowska-Polak 2009** Lewandowska-Polak A., Alergiczny nieżyt nosa i astma oskrzelowa - koncepcja ARIA jako wyzwanie dla lekarza, *Alergia Astma Immunologia*, 2009, 14 (1), 7-13.
- Liebhart 2014** Liebhart J., Dobek R., Małolepszy J., Wojtyniak B., Pisiewicz K., Płusa T., Gładysz U., The Prevalence of Allergic Diseases in Poland - the Results of the PMSEAD Study in Relation to Gender Differences, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2014, 23, 5, 757-762.
- Linneberg 2002** Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L, Madsen F, Dirksen A, Jorgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. *The Copenhagen Allergy Study*. *Allergy* 2002;57:1048-52.
- Linneberg 2016** Linneberg A, Petersen KD, Hahn-Pedersen J, et al. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. *Clin Mol Allergy*. 2016 Sep;14:12.
- Lyseng-Williamson 2016** Lyseng-Williamson K. A., Standardized quality house dust mite sublingual tablets (Acarizax®): a guide to their use as sublingual allergy immunotherapy in Europe, *Drugs & Therapies Perspectives*, 2016, 32, 12, 502-509.
- Marogna 2010** Marogna M., Spadolini I., Massolo A., Canonica W., Passalacqua G., Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010, 126, 5, 969-975.

- Meltzer 2009** Meltzer E. O., Blaiss M. S., et al., Burden of allergic rhinitis: Results from the Pediatric Allergies in America survey, *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124, 3 Suppl, S43-70.
- NHCI 2017** Zorginstituut Nederland. Acarizax®. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/07/24/gvs-advies-acarizax-bij-allergische-rhinitis-door-huisstofmijt> [dostęp: 06.03.2020 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> [dostęp 06.03.2020 r.]
- PTA ARIA 2019** Samoliński B., Krzych-Falta E., Piekarska B., Lipiec A., Kuna P., Kupczyk M., Jutel M., Niedożytko M., Jassem E., Kowalski M. L., Raciborski F., Bachert C., Hellings P. J., Pfaar O., Schunemann H. J., Wallace D., Bedbrook A., Czarlewski W., Bousquet J., ARIA 2019 - zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa - Polska, *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 2019; 6, 4: 111-126.
- Rogała 2018** Rogala B., Immunoterapia alergenowa w uczuleniu wieloważnym, *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2018, 5, 3, 133-136.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Rozporządzenie RM 10.09.2019 r.** Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 10 września 2019 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2020 r. Dz.U. 2019 poz. 1778. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20190001778> [dostęp 05.03.2020 r.]
- Rutkowski 2008** Rutkowski R., Koszyta-Hojna B., Rutkowska J., Alergiczny nieżyt nosa - problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku, *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 2008, 76, 348-352.
- Samoliński 2009** Samoliński B., Sybilski A. J., Raciborski F., Tomaszewska A., Samel-Kowalik P., Walkiewicz A., Lusawa A., Borowicz J., Gutowska-Ślesik J., Trzpił L., Marszałkowska J., Jakubik N., Krzych E., Komorowski J., Lipiec A., Gotlib T., Samolińska-Zawisza U., Hałat Z., Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study, *Otolaryngologia Polska*, 2009, 63, 4, 324-330.
- Samoliński 2014** Samoliński B., Raciborski F., Lipiec A., Tomaszewska A., Krzych-Falta E., Samel-Kowalik P., Walkiewicz A., Lusawa A., Borowicz J., Komorowski J., Samolińska-Zawisza U., Sybilski A. J., Piekarska B., Nowicka A., *Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP)*, *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2014, 10-18.
- Samoliński 2016** Samoliński B., Alergia na roztocza kurzu domowego Diagnostyka i terapia, *Alergia*, 2016, 3, 39-42.
- Samoliński 2018** Samoliński B., Krzych-Falta E., Donosowa próba prowokacyjna z alergenem, *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2018, 5 (4), 192-196.
- Schmitt 2015** Schmitt J., Schwarz K., Stadler E., Wustenberg E. G., Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: Results from a large retrospective cohort study, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015, 136(6), 1511-1516.

- Schuler 2019** Schuler C. F., Montejo J. M., Allergic Rhinitis in Children and Adolescents, *Pediatric Clinics of North America*, 2019, 66, 5, 981-993.
- Shaker COVID-19** Shaker M. S., Oppenheimer J., et al., Special Article: COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. https://education.aaaai.org/sites/default/files/COVID19_US%20FINAL.pdf [dostęp: 20.04.2020 r.]
- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
- Śliwińska-Kowalska 2016** Śliwińska-Kowalska M., Leczenie alergicznego i infekcyjnego nieżyty nosa i zatok przynosowych w świetle konsensusów międzynarodowych, *Otorynolaryngologia*, 2016, 15(4), 145-151.
- UMHS 2013** DeGuzman D. A., Bettcher C. M., Van Harrison R., Holland C. L., Reed L. M., Remington T. L., Zacharek M. A., UMHS Allergic Rhinitis Guideline, 2013.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
- Valero 2011** Valero A., Justicia J. L., Anton E., Dordal T., Fernandez-Parra B., Lluch M., Montoro J., Navarro A. M., Epidemiology of allergic rhinitis caused by grass pollen or house-dust mites in Spain, *American Journal of Rhinology and Allergy*, 2011, 25, e123-e128.
- Valero 2007** Valero A, Ferrer M, Sastre J, et al. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the allergic rhinitis and its impact on asthma severity items. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:359-65.
- Valero 2010** Valero A, Ferrer M, Baró E, et al. Discrimination between moderate and severe disease may be used in patients with either treated or untreated allergic rhinitis. *Allergy* 2010;65:1609-13.
- Valovirta 2008** Valovirta E, Myrseth SE, Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:1-9.
- WAO 2014** Canonica G. W., Cox L., Pawankar R., Baena-Vagnani C. E., Blaiss M., Bonini S., Bousquet J., Calderon M., Compalati E., Durham S. R., van Wijk R. G., Larenas-Linnemann D., Nelson H., Passalacqua G., Pfaar O., Rosario N., Ryan D., Rosenwasser L., Schmid-Grendelmeier P., Senna G., Valovirta E., Bever H. V., Vichyanond P., Wahn U., Yusuf O., Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update, *World Allergy Organization Journal*, 2014, 7:6.
- Zicari 2013** Zicari A. M., Indinnimeo L., et al., A survey on features of allergic rhinitis in children, *Current Medical Research & Opinion*, 2013, 29, 5, 415-420.