

**Oralair® w leczeniu alergicznego  
nieżyty nosa wywołanego przez pyłki  
traw  
– analiza problemu decyzyjnego**

**Institut Arcana**  
Ul. Płk. S. Dąbka 8  
30-732 Kraków  
Tel/Fax. +48 12 26 36 038  
[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, maj 2015



## SPIS TREŚCI

<b>Spis treści</b> .....	<b>2</b>
<b>Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy</b> .....	<b>4</b>
<b>Indeks skrótów</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Cel i metodyka</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Problem zdrowotny</b> .....	<b>7</b>
2.1. Wnioskowane wskazanie .....	7
2.2. Definicje.....	7
2.3. Etiologia i patogenezę .....	8
2.4. Rozpoznanie .....	9
2.5. Obraz kliniczny .....	11
2.6. Przebieg naturalny i rokowanie .....	12
2.7. Postępowanie terapeutyczne .....	12
2.7.1. Farmakoterapia .....	12
2.7.2. Immunoterapia alergenowa (AIT) .....	13
2.8. Jakość życia i aktywność zawodowa.....	16
2.9. Przegląd wskaźników epidemiologicznych .....	16
2.10. Wytyczne praktyki klinicznej ( <i>practice guidelines</i> ).....	18
2.11. Stanowiska polskich i światowych organizacji dotyczące immunoterapii alergenowej .....	24
<b>3. Interwencja oceniana</b> .....	<b>27</b>
3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji.....	27
3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania.....	27
3.1.1. Wskazanie do stosowania .....	28
3.1.2. Dawkowanie i sposób podania.....	28
3.1.3. Szczególne grupy pacjentów .....	29
3.1.4. Przeciwwskazania.....	29
3.2. Rekomendacje refundacyjne dla Oralair® .....	29
3.3. Finansowanie produktu leczniczego Oralair® w innych krajach.....	33
<b>4. Interwencje opcjonalne</b> .....	<b>34</b>
4.1. Wybór i charakterystyka interwencji opcjonalnych.....	34
4.2. Pollinex Rye® .....	36
4.3. Purethal® .....	38
4.4. Allergovit® .....	39
4.5. Catalet T®.....	42
4.6. Novo-Helisen Depot® .....	44
4.7. Phostal® .....	47
<b>5. Wyniki zdrowotne</b> .....	<b>50</b>
<b>6. Typ badania</b> .....	<b>53</b>
<b>7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)</b> .....	<b>54</b>

<b>8. Załączniki.....</b>	<b>55</b>
<b>9. Piśmiennictwo .....</b>	<b>58</b>
<b>10. Spis tabel.....</b>	<b>63</b>

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

### Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Udział
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: maj 2015 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

#### Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Stallergenes Polska Sp. z o.o.

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>ANN</b>	Alergiczny nieżyt nosa
<b>ANNIS</b>	Alergiczny nieżyt nosa z towarzyszącym alergicznym zapaleniem spojówek
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AC</b>	Alergiczne zapalenie spojówek
<b>BIL</b>	Biuletyn Informacji o Lekach
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>ECAP</b>	Badanie epidemiologiczne <i>Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce</i>
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EPAR</b>	European Public Assessment Report
<b>FEV</b>	Pierwszosekundowa natężona objętość wydechowa
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IgE</b>	Immunoglobulina E
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PICOS</b>	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outcomes), typ badania (ang. Study)
<b>PTA</b>	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
<b>RCT</b>	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)
<b>RTSS</b>	Skala do oceny nasilenia objawów (ang. <i>rhinoconjunctivitis total symptom score</i> )
<b>SCIT</b>	immunoterapia podskórna (ang. <i>subcutaneous specific immunotherapy</i> )
<b>AIT/ITA</b>	Immunoterapia alergenowa (ang. <i>allergen immunotherapy</i> )
<b>SLIT</b>	immunoterapia podjęzykowa (ang. <i>sublingual specific immunotherapy</i> )
<b>TK</b>	Tomografia komputerowa
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WAO</b>	Światowa Organizacja Alergii (ang. World Allergy Organization)

## I. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych Oralair 100 & 300 IR i Oralair 300 IR zaliczanych do grupy produktów leczniczych stanowiących alergenową immunoterapię podjęzykową (ang. *allergen sublingual immunotherapy*).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Stallergenes Polska Sp. z o. o.

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem produkt leczniczy Oralair 100 & 300 IR i Oralair 300 IR wskazany jest w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórnoego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw.

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Oralair 100 & 300 IR i Oralair 300 IR wskazanie obejmuje leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw:

- dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórnoego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw, z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby.

### 2.2. Definicje

#### Alergiczny nieżyt nosa

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest zespołem objawów klinicznych wywołanych przez reakcję zapalną, w przebiegu której biorą udział skierowane przeciwko uczulającym chorego alergenom przeciwciała immunoglobuliny E (IgE). ANN manifestuje się głównie objawami ze strony nosa, przede wszystkim wyciekaniem wodnistej wydzieliny, świądem oraz kichaniem. ANN uważany jest obecnie za chorobę ogólnoustrojową istotnie zmniejszającą wydajność pracy i nauki chorych oraz pogarszającą ich jakość życia [58]. Nieleczony lub leczony nieskutecznie ANN prowadzi do utraty funkcji fizjologicznych nosa, co z kolei może prowadzić do powikłań (m.in. zapalenie zatok, ucha środkowego, rozwoju polipów nosa). ANN jest także czynnikiem ryzyka rozwoju astmy: u 10-40% chorych na ANN współwystępuje astma oskrzelowa, a u 80% chorych na astmę – ANN [1]. Od 60-95% chorych na ANN doświadcza alergicznego zapalenia spojówek (AC) [11] takim przypadku mówi się o alergicznym nieżycie nosa i spojówek wywołanym najczęściej przez pyłki roślin wiatropylnych [58].

Wytyczne *Allergic Rhinitis on its Impact on Asthma* (ARIA) w 2001 r. wprowadziły obowiązującą obecnie klasyfikację ANN (Tabela 1) w zależności od czasu utrzymywania się objawów (postać okresowa lub przewlekła) i ich nasilenia (łagodny lub umiarkowany do ciężkiego), która zastąpiła dotychczas obowiązujący podział na ANN sezonowy i całoroczny [12].

Tabela 1. Postacie kliniczne ANN wg ARIA 2008 (na podstawie [12], [58])

Postać	Charakterystyka
Czas trwania objawów chorobowych	
• okresowy	Objawy występują przez mniej niż 4 dni w tygodniu i krócej niż 4 tygodnie
• przewlekły	Objawy występują przez więcej niż 4 dni w tygodniu i ponad 4 tygodnie
Natężenie objawów chorobowych	
• łagodny	Nie jest spełnione żadne z poniższych kryteriów: zaburzenia snu, utrudnione wykonywanie czynności codziennych, rekreacyjnych lub uprawiania sportu, trudności w pracy lub nauce, uciążliwe objawy
• Umiarkowany lub ciężki	Spełnione przynajmniej jedno z powyższych kryteriów

Alergeny pyłków traw, drzew, zbóż i chwastów wywołują przede wszystkim postać okresową ANN, a za postać przewlekłą odpowiadają alergeny stale występujące w otoczeniu człowieka, głównie roztocza kurzu domowego, naskórek i sierść zwierząt oraz grzyby pleśniowe [11].

#### Alergiczne zapalenie spojówek

Alergiczne zapalenie spojówek (AC) jest najczęściej skutkiem IgE zależnej nadwrażliwości na alergen. Występuje u ponad 90% chorych z alergią pyłkową. Często współistnieje z innymi chorobami alergicznymi, zwłaszcza ANN i przybiera wtedy postać *rhinoconjunctivitis*. AC stwierdza się u 95% chorych na okresowy ANN i 42-60% chorych na przewlekły ANN [37], [43].

### 2.3. Etiologia i patogeneza

#### Alergiczny nieżyt nosa

ANN jest procesem zapalnym przebiegającym w obrębie błony śluzowej i warstwy podśluzowej nosa w wyniku reakcji IgE z uczulającym chorego alergenem środowiskowym. Warunkiem koniecznym do wystąpienia objawów ANN jest kontakt układu immunologicznego z danym alergenem w przeszłości, dzięki czemu dochodzi do wytworzenia swoistych przeciwciał klasy IgE przez limfocyty B. Reakcję alergiczną rozpoczyna połączenie alergenu ze swoistymi przeciwciałami klasy IgE znajdującymi się na powierzchni komórek tucznych błony śluzowej nosa lub bazofilów krwi obwodowej, co jest przyczyną uwolnienia histaminy i innych mediatorów zapalenia. Po upływie kilku do kilkudziesięciu minut pojawia się wodnisty wyciek z nosa, kichanie i 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, występująca po 6-12 h). W wyniku pobudzenia chemotaksji, rekrutacji, aktywacji, różnicowania i wydłużenia przeżycia komórek zapalnych dochodzi do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego oraz swoistej i nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej nosa [6], [51], [55].

Do głównych alergenów odpowiedzialnych za ANN należą alergeny roztoczy kurzu domowego, pyłków roślin, zarodniki grzybów pleśniowych, alergeny odzwierzęce oraz tzw. alergeny zawodowe (np. lateks, barwniki) [6].

W Polsce najczęściej uczulają pyłki traw i zbóż uprawnych (np. tymotka łąkowa, wiechlina łąkowa, kupkówka pospolita, kostrzewa łąkowa i żyto) oraz chwastów (np. bylica pospolita, rzadziej babka i komosa) i drzew (głównie brzoza, rzadziej olcha, leszczyna i dąb), wywołując objawy ze strony oczu (łzawienie, świąd, zaczerwienienie) i napadowo pojawiające się objawy nosowe (kichanie, świąd, wodnisty katar). Czas trwania i intensywność pylenia mogą się różnić w kolejnych latach, co czasem utrudnia rozpoznanie. Występują także duże regionalne różnice w stężeniu pyłków [5], [55].

Intensywny wzrost zachorowalności na ANN wydaje się być związany ze zmianami w stylu życia (tzw. westernizacja), zwiększonym narażeniem na alergeny, czynniki zawodowe i drażniące, zanieczyszczenia środowiska, zmianę diety, zmniejszenie częstości zakażeń oraz zwiększonym narażeniem na stres [8].

Rozważa się wiele czynników genetycznych, paragenetycznych i środowiskowych decydujących o rozwoju ANN u dzieci po porodzie [55]. Najważniejsze czynniki ryzyka zebrano w Tabeli 2.

Tabela 2. Czynniki ryzyka zachorowania na ANN u dzieci (na podstawie [59], [13])

Czynniki	Opis
<ul style="list-style-type: none"> <li>genetyczne i paragenetyczne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>allele genów warunkujące odpowiedź immunologiczną</li> <li>dotatni wywiad rodziców w kierunku atopii</li> <li>płeć męska</li> <li>niska masa urodzeniowa niemowlęcia</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>markery atopii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>stale podwyższone stężenie IgE (&gt; 100 jμ./ml przed 6 rż.)</li> <li>dotatni wynik alergicznych testów skórnych w I. roku życia na alergeny roztoczy, pyłu brzozy, traw, mleka krowiego, jaja kurzego i sierści kota</li> <li>wczesne wprowadzenie do diety niemowląt pokarmów stałych i mleka krowiego</li> <li>narażenie na aeroalergeny w okresie niemowlęcym</li> <li>poród wiosną lub jesienią</li> <li>poród przez cięcie cesarskie</li> <li>zakażenia niektórymi wirusami w wieku 0-3 lat</li> <li>narażenie na zanieczyszczenia środowiskowe, szczególnie na bierne palenie tytoniu przez matkę (&gt;20 papierosów dziennie) i spaliny samochodowe</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>środowiskowe</li> </ul>	



## 2.4. Rozpoznanie

### Alergiczny nieżyt nosa

Rozpoznanie ANN jest możliwe wyłącznie przy wywiadzie zgodnym z wynikami badania przedmiotowego i badań dodatkowych, potwierdzających atopię. W przypadku przewlekłego ANN o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu zaleca się przeprowadzenie diagnostyki w kierunku astmy oskrzelowej. Kluczowym elementem diagnostyki jest wywiad z pacjentem [11].

Do badań pomocniczych należą:

- badania potwierdzające rozpoznanie alergii
  - dodatnie wyniki punktowych testów skórnych z alergenami wziewnymi (najczęstsze, najszybsze i najtańsze badanie pomocnicze w rozpoznawaniu ANN),
  - zwiększenie stężenia swoistej IgE w surowicy (nie zaleca się jako badania przesiewowego, dodatni wynik oznaczenia swoistych IgE nie jest równoznaczny z pewnym ustaleniem przyczyny ANN),
  - dodatni wynik donosowej próby prowokacyjnej (w przypadku niejednoznacznych wyników wcześniejszych badań).
- rynoskopia przednia i endoskopia nosa
  - obustronny, nie zawsze symetryczny obrzęk błony śluzowej pokrytej wodnistą wydzieliną,
  - zmiany zabarwienia błony śluzowej – sinawa lub częściej biała, może być też przekrwiona,
  - polipy błony śluzowej nosa (rzadko).
- badanie cytologiczne wymazu z nosa
  - stwierdza się zwykle (w okresie zaostrzenia) zwiększony odsetek eozynofiliów ( $\geq 2\%$ ), mastocytów lub bazofiliów, komórek kubkowych ( $> 50\%$ ),
  - wyniki nie są swoiste dla ANN.
- TK nosa i zatok przynosowych
  - wskazana w wybranych przypadkach w diagnostyce różnicowej,
  - pozwala na wiarygodną ocenę współistniejącego zapalenia zatok przynosowych [11].

Nie zawsze jednak objawy nieżytu nosa są przejawem ANN, dostępne dane wskazują, iż objawy nieżytu nosa towarzyszą 2/3 dzieci i 1/3 dorosłych z ANN, Chorzy na ANN zgłaszają często uczucie podrażnienia gardła lub kaszel, które mogą być interpretowane jako przejaw zakażenia. Dlatego konieczna jest diagnostyka różnicowa pomiędzy ANN a infekcyjnym nieżytem nosa. [11].

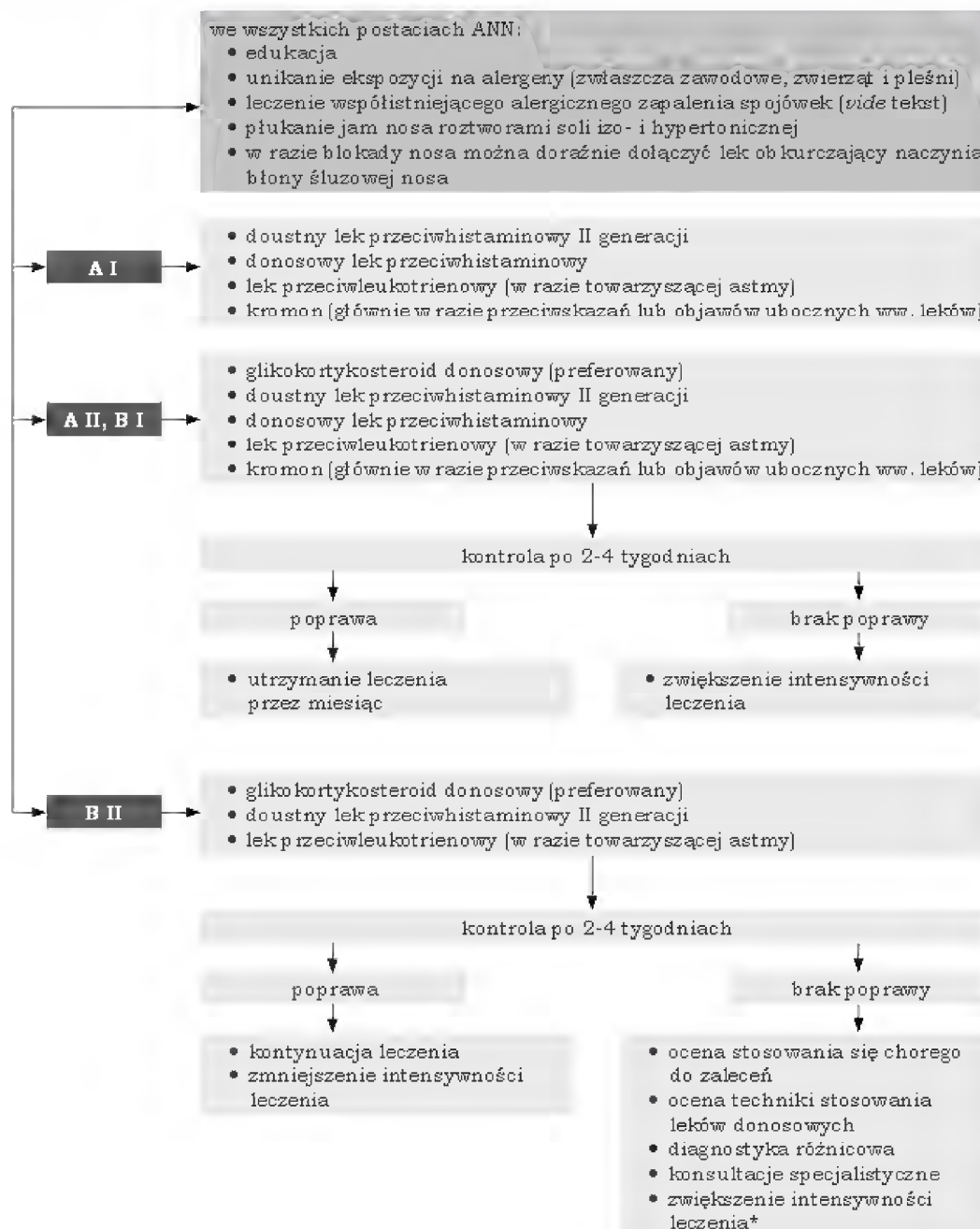
Tabela 3. Różnicowanie między alergicznym a infekcyjnym nieżytem nosa [10]

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	rzadko	zwykle
Ból nosa	zwykle	nigdy
Świąd oczu	rzadko	często
kaszel	często	dość często
gorączka	rzadko(zwykle u dzieci)	nigdy
uogólnione bóle mięśniowe	nieznaczny	nigdy

Cecha	Infekcyjny nieżyt nosa	Alergiczny nieżyt nosa
zmęczenie i osłabienie	dość częste	niekiedy, nieznaczne
ból gardła	często	nigdy
świąd podniebienia i gardła	nigdy	niekiedy
czas trwania	3-14 dni	tygodnie lub miesiące

Algorytm postępowania w przypadku ANN przedstawiono poniżej.

Rys. I. Algorytm postępowania terapeutycznego w alergicznym nieżycie nosa [10]



A I – ANN okresowy łagodny,  
 A II – ANN okresowy, umiarkowany do ciężkiego,  
 B I – ANN przewlekły łagodny,  
 B II – ANN przewlekły, umiarkowany do ciężkiego

Alergiczne zapalenie spojówek

AC rozpoznaje się na podstawie objawów podmiotowych i przedmiotowych; badania pomocnicze, z wyjątkiem testów skórnych, są z reguły zbędne. W przypadku ujemnych testów skórnych zaleca się poszukiwanie eozynofiliów w wymazach/zeskrobinach spojówkowych lub wykonanie dospojówkowych prób prowokacyjnych.

AC należy różnicować z innymi chorobami powierzchni oka z nadwrażliwości alergicznej (wiosenne zapalenie spojówek i rogówki, atopowe zapalenie spojówek i rogówki, kontaktowe zapalenie spojówek i powiek) lub niealergicznego (zakażenia wirusowe, bakteryjne lub chlamydiami, zespół suchego oka, zapalenie brzegów powiek, trądzik różowaty, pemfigoid oczny) [37].

## 2.5. Obraz kliniczny

### Alergiczny nieżyt nosa

Główne objawy zgłaszane przez pacjenta w wywiadzie to wyciek wodnistej wydzieliny z nosa, kichanie o charakterze napadowym, świąd nosa, często także spojówek, uszu, podniebienia lub gardła, zatkanie nosa oraz niekiedy objawy ogólnoustrojowe takie jak stany podgorączkowe, lekkie bóle głowy, światłowstręt, pogorszenie koncentracji i uczenia się, zaburzenia snu. Przewaga wodnistej wydzieliny z nosa i kichanie sugeruje okresowy ANN, natomiast zatkanie nosa ANN przewlekły. U 70% chorych objawy nasilają się w nocy i we wczesnych godzinach porannych [11].

W trakcie wywiadu należy ustalić: częstotliwość, nasilenie, czas trwania, charakter i sezonowość zgłaszanych objawów, zestawiając te dane z okresem pylenia poszczególnych roślin (kalendarz pyleń) czy ekspozycją na alergen w środowisku domowym. Należy zwrócić uwagę na współistniejące objawy i schorzenia (szczególnie kaszel, duszność, świszczący oddech), wpływ objawów na jakość życia pacjenta i ich oddziaływanie na efektywność pracy, nauki oraz odpoczynek i sen. Ustalić ekspozycję na potencjalne alergeny związane ze środowiskiem domowym, środowiskiem pracy i znaczenie unikania narażenia na te alergeny dla poprawy samopoczucia, obecność innych chorób o podłożu alergicznym (alergii pokarmowej, wyprysku atopowego, astmy oskrzelowej) lub innych schorzeń (np. przewlekłego zapalenia zatok, uszu, gardła) oraz przeprowadzić wywiad rodzinny w kierunku chorób atopowych. [11].

Do objawów stwierdzanych w badaniu **przedmiotowym**, które mogą wskazywać na ANN należą:

- przeczasy i zaczerwienienie nosa, pocieranie ku górze koniuszka nosa (tzw. salut alergiczny), poprzeczna bruzda na grzbiecie nosa,
- oddychanie przez otwarte usta, przerost błony śluzowej dziąseł, wydłużenie twarzy, nieprawidłowo wyrżnięte zęby, gapowaty wygląd (dotyczy to szczególnie chorych w okresie wczesnodziecięcym),
- zaczerwienienie spojówek, naskrzyknięcie spojówek oczu, łzawienie oczu, "podkrążone oczy" (tzw. cienie alergiczne) oraz poziome linie na powiece (fałdy Denniego i Morgana) [10, 11].

### Alergiczne zapalenie spojówek

Objawy kliniczne są najczęściej obustronne, chociaż po jednej stronie mogą być bardziej nasilone. Patognomonicznym objawem choroby jest świąd spojówek, a jego nieobecność wyklucza alergiczny mechanizm zapalenia spojówek.

Do innych objawów AC należą:

- łzawienie,
- przekrwienie i obrzęk spojówek,
- obrzęk powiek,
- często w wywiadzie osobniczym lub rodzinnym alergiczny nieżyt nosa, astma lub inne choroby alergiczne [37].

## 2.6. Przebieg naturalny i rokowanie

### Alergiczny nieżyt nosa

Pojawienie się objawów ANN poprzedza zwykle obecność swoistych przeciwciał klasy IgE, wykrywana za pomocą testów skórnych lub in vitro. U 60-95% chorych na ANN występuje alergiczne zapalenie spojówek. Zapalenie błony śluzowej nosa, zwłaszcza w przewlekłym ANN, może prowadzić do zablokowania ujść zatok przynosowych, co zwiększa ryzyko bakteryjnego zapalenia zatok [6]. Ponadto, ANN często współwystępuje z astmą, suchym kaszlem, atopowym zapaleniem skóry, polipami nosa, zapaleniem ucha środkowego i alergią pokarmową. Może także powodować zaburzenia funkcji trąbki Eustachiusza, uszkodzenia słuchu, upośledzenie węchu, zaburzenia rozwoju mowy u małych dzieci, zaburzenia rozwojowe twarzoczaszki, nieprawidłowy zgryz i oddychanie przez otwarte usta [8].

ANN (zwłaszcza przewlekły) wiąże się z trzy do ośmiokrotnie większym ryzykiem rozwoju astmy [6], [15]. W badaniu *Children's Respiratory Study* wykazano, że rozpoznanie przez lekarza nieżytu nosa wiąże się z podwojeniem ryzyka astmy u jedenastoletków. Powyższa obserwacja znalazła potwierdzenie także u dorosłych [11]. W badaniu *Settipane* astma oskrzelowa wystąpiła u około 10% pacjentów z ANN w porównaniu do 4% osób bez ANN [12]. W badaniach amerykańskich oszacowano, że ANN zwiększa ryzyko astmy oskrzelowej ponad pięciokrotnie u osób z podwyższonym stężeniem IgE we krwi. Udowodniono, że atopia we wczesnym dzieciństwie (<6 r.ż.) jest czynnikiem prognostycznym rozwoju astmy oskrzelowej. Współwystępowanie ANN u pacjentów chorych na astmę oskrzelową jednoznacznie potwierdzają również wyniki badań epidemiologicznych. Częstość występowania astmy u osób, które nie mają ANN wynosi mniej niż 2%, natomiast u osób chorych na ANN astma jest rozpoznawana aż u od 10 do 40% osób. Chorzy na okresowy ANN w okresie pylenia często mają objawy nadreaktywności oskrzeli, a u chorych na astmę występowanie ANN pogarsza jej przebieg, co skutkuje częstszą koniecznością wizyt lekarskich i hospitalizacji, w związku z czym osoby chorujące na ANN ponoszą większe koszty leczenia astmy [10]. Właściwe leczenie zmniejsza objawy i poprawia jakość życia chorych, a właściwie dobrana i stosowana immunoterapia alergenowa zapobiega rozwojowi astmy i nowych uczuleń.

## 2.7. Postępowanie terapeutyczne

### Alergiczny nieżyt nosa

Celem leczenia jest opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom i chorobom współistniejącym z ANN. Optymalne leczenie uwzględnia aktualną klasyfikację ANN, skuteczność i działania niepożądane stosowanych leków (zwłaszcza w przypadku dzieci), a także preferencje pacjenta (droga podania leku, koszt terapii). [10].

### 2.7.1. Farmakoterapia

Do leków zmniejszających objawy ANN należą: leki przeciwhistaminowe (H<sub>1</sub> blokery), leki przeciwleukotrienowe, kromony, glikokortykosteroidy (GKS), leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa, bromek ipratropium.

#### **Leki przeciwhistaminowe (H<sub>1</sub>- blokery)**

Leki blokujące receptor dla histaminy typu I (H<sub>1</sub> blokery) są najskuteczniejsze jedynie u chorych z dominującymi objawami histamino zależnymi (wodnisty wyciek z nosa, świąd nosa i kichanie) oraz towarzyszącymi objawami ze strony oczu [10]. Zgodnie z obecnie istniejącymi zaleceniami leki przeciwhistaminowe II i III generacji można uznać za leki pierwszego rzutu ANN [51].

Leki przeciwhistaminowe I generacji są nieselektywne, poza receptorem H<sub>1</sub> blokują także receptory cholinergiczne, serotoninergiczne, adrenergiczne i dopaminergiczne. Ich stosowanie związane jest z istotnym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (np. trudności w oddawaniu moczu oraz zaburzeń ze strony układu pokarmowego). Przechodzą do ośrodkowego układu nerwowego powodując senność, zaburzenia koncentracji, oszołomienie a niekiedy pobudzenie. Obecnie, z powodu wyżej opisanych działań niepożądanych, zaleca się stosowanie blokerów II generacji, które nie powodują sedacji. W leczeniu ANN preferuje się H<sub>1</sub>-blokery doustne, niezależnie od postaci ANN, ale możliwe jest także podawanie H<sub>1</sub> blokerów donosowo (azelastyna, lewokabastyna). Ich zaletą jest szybki początek działania oraz działanie przeciwzapalne, a wadą krótki czas działania. H<sub>1</sub>-blokery najlepiej działają profilaktycznie, na kilka godzin przed ekspozycją na alergen oraz podawane systematycznie [10].

### **Glikokortykosteroidy (GKS)**

Donosowe glikokortykosteroidy uważa się za jedne z najskuteczniejszych w terapii ANN, ponieważ działają na wszystkie stadia reakcji IgE-zależnej. Wpływają na wszystkie jego objawy (także ze strony oczu), zwłaszcza blokadę nosa i wdech. Poprawiają jakość życia chorych, zdolność koncentracji oraz zmniejszają zaburzenia snu związane z blokadą nosa]. [10].

W razie wyjątkowo nasilonych objawów i braku reakcji na inne leki stosowane w ANN dopuszcza się zastosowanie GKS doustnych (wyłącznie u dorosłych) [10], [51]. Należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści oraz obecność przeciwwskazań do steroidoterapii doustnej. Nie zaleca się podawania GKS domięśniowo [10].

### **Leki przeciwleukotrienowe**

Leukotrieny cysteinylowe odgrywają istotną rolę w etiologii astmy oskrzelowej oraz nieżytu nosa i zatok. Najlepiej przebadany został montelukast, który w Polsce zarejestrowano w nieżytach nosa ze współistniejącą astmą oskrzelową. Można je zastosować w okresowym ANN, ale uważane są za mniej skuteczne od GKS i leków przeciwhistaminowych [10], [51].

### **Kromoglikan sodowy**

Kromony należą do leków stabilizujących komórki tuczne [11],[51]. Kromony zaleca się w ostatniej kolejności po donosowych GKS i H<sub>1</sub>-blokerach z powodu ich mniejszej skuteczności. W praktyce stosuje się je w razie przeciwwskazań lub działań niepożądanych innych leków stosowanych w terapii ANN. Ich zaletą jest dobry profil bezpieczeństwa, jednakże konieczność częstej aplikacji do nosa (4 razy dziennie) zmniejsza prawdopodobieństwo stosowania się pacjenta do zaleceń (ang. *compliance*) [10].

### **Leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa**

Nie wykazują działania przeciwzapalnego, zalecane są wyłącznie do stosowania doraźnego w przypadku silnej blokady nosa. Preparaty donosowe są skuteczniejsze od doustnych, działają szybko, ale mogą wywołać tachyfilaksję i wtórny nieżyt polekowy w wyniku degeneracji komórek nabłonkowych nosa. Preparaty doustne są przeciwwskazane u kobiet w ciąży, chorych na nadciśnienie tętnicze, choroby serca, nadczynność tarczycy, przerost prostaty, jaskrę, choroby psychiczne oraz u leczonych β-blokerami i inhibitorami MAO [10]. Doustne sympatykomimetyki (pseudoefedryna) są bardzo skuteczne w połączeniu z lekiem antyhistaminowym, ale nie należy ich stosować dłużej niż 10-14 dni [51]. W Polsce dostępnych jest kilkanaście rodzajów leków z tej grupy [10].

### **Bromek ipratropium**

Bromek ipratropium należy do leków przeciwcholinergicznym stosowanych miejscowo. Wyniki badań i zalecenia ekspertów mówią o możliwości zastosowania tego leku w celu opanowania wodnistego wycieku z nosa w przebiegu ANN [10], [51].

## **2.7.2. Immunoterapia alergenowa (AIT)**

Jedyną potwierdzoną metodą leczenia przyczynowego, która może zapobiec pojawieniu się nadwrażliwości na kolejne alergeny oraz rozwojowi astmy oskrzelowej u chorych na ANN jest immunoterapia alergenowa. Jej celem



jest wywołanie u pacjenta tolerancji immunologicznej prowadzącej do znacznego złagodzenia, a nawet całkowitej redukcji objawów klinicznych, zmniejszenia zapotrzebowania na leki oraz zapobieganiu rozwojowi nowych uczuleń i astmy oskrzelowej. Największą skutecznością charakteryzują się szczepionki stosowane w przypadku alergii na pyłki traw, drzew i chwastów, roztoczy kurzu domowej i zarodników grzybów pleśniowych [10], [49]. Ponadto, AIT jest skuteczniejsza u chorych uczulonych na alergeny sezonowe w porównaniu z całorocznymi [49].

### Wskazania

AIT jest zalecana u chorych:

- o potwierdzonym IgE- zależnym mechanizmie objawów wywoływanych przez alergeny, których wyciągi są dostępne w postaci szczepionek,
- o ograniczonej indywidualnej skuteczności unikania ekspozycji na alergeny i leczenia farmakologicznego,
- wyrażających świadomą zgodę na ten rodzaj leczenia i konieczną współpracę po wyjaśnieniu korzyści i ryzyka związanego z ITA [47].

Wskazania do AIT powinny być ustalane przez specjalistów alergologów z odpowiednim doświadczeniem w zakresie stosowania tej metody. AIT wskazana jest w schorzeniach takich jak:

- ANN – zwłaszcza w ciężkich przypadkach, jeśli leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne lub występują poważne objawy uboczne jej stosowania, jak również przy braku zgody pacjenta na długotrwałą farmakoterapię,
- alergiczne sezonowe zapalenie spojówek (AC),
- wybrane przypadki atopowej astmy oskrzelowej – powinna być stosowana wcześniej, zanim dojdzie do nieodwracalnych zmian związanych z remodelingiem dróg oddechowych, jak również przed wystąpieniem objawów astmy u chorych z ANN,
- atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu, z dobrze udokumentowanym, monowalentnym IgE- zależnym uczuleniem na alergeny powietrzno pochodne nie reagujących na klasyczne leczenie
- alergia na jady owadów błonkoskrzydłych z ciężką uogólnioną reakcją anafilaktyczną [47],[49].

### Przeciwwskazania

Kwalifikacji do AIT powinien dokonywać doświadczony specjalista alergolog. Przeciwwskazania mogą mieć charakter względny oraz bezwzględny. (Tabela 4)

Tabela 4. Przeciwwskazania do ITA [48]

Przeciwwskazania bezwzględne	Przeciwwskazania względne
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak współpracy i świadomej zgody pacjenta</li> <li>• Współistnienie klinicznie jawnych chorób autoimmunologicznych, nowotworowych oraz ciężkich, zwłaszcza niestabilnych postaci chorób układu krążenia</li> <li>• Konieczność stosowania <math>\beta</math>-blokerów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciąża</li> <li>• Wiek poniżej 5 lat</li> <li>• Ciężki przebieg astmy z wartościami FEV1 poniżej 70% wartości należnej</li> <li>• Ciężkie atopowe zapalenie skóry</li> </ul>

### Mechanizm działania

Immunoterapia alergenowa wpływa na swoistą odpowiedź immunologiczną przywracając jej prawidłowe funkcjonowanie i w konsekwencji homeostazę uczulonego organizmu. Pojawienie się klinicznej tolerancji alergenów jest procesem złożonym, związanym z uruchomieniem kilku mechanizmów. Skuteczność AIT jest związana z supresją limfocytów Th2 i zmianą ich fenotypu w kierunku Th2 poprzez indukowaną AIT anergię tych komórek z następującą reaktywacją pod wpływem cytokin obecnych w mikrośrodowisku komórkowym (IL-10, TGF- $\beta$ ). Znaczenie w mechanizmie tolerancji ma także osłabienie funkcji eozynofili i komórek tucznych, jak również stymulacja wytwarzania blokujących przeciwciał klasy IgG4 i IgA2. W konsekwencji prowadzi to do zmian syntezy immunoglobulin i obniżenia aktywności komórek efektorowych, czego efektem jest ograniczenie zapalenia alergicznego i kliniczna poprawa stanu pacjentów [46],[47],[49],[52]. Czas stosowania AIT nie powinien

być krótszy niż 3 lata, ponieważ uważa się, że jest to minimalny okres niezbędny do utrwalenia skutecznej tolerancji antygeny, utrzymującej się po zaprzestaniu AIT, jednakże dla większości chorych optymalny czas stosowania AIT powinien wynosić co najmniej 5 lat [47],[49],[52].

### **Drogi podania immunoterapii**

Ze względu na sposób podania szczepionki alergenowej możemy wyróżnić AIT klasyczną iniekcyjną, czyli podskórną (*subcutaneous immunotherapy*, SCIT) oraz miejscową (*local immunotherapy*, LIT) [50] to jest podjęzykową immunoterapię alergenową (ang. *sublingual immunotherapy*) [48].

### **Rola immunoterapii jako postępowania zapobiegawczego**

Ostatnie prace wskazują na długotrwały efekt kliniczny immunoterapii. Badania prowadzone przez Durhama 1999 potwierdziły, iż efekt stosowania trzyletniej immunoterapii utrzymuje co najmniej 3 lata po zakończeniu odczulania. [48]. Istnieją również badania wskazujące, iż zastosowanie immunoterapii zwłaszcza u dzieci pełni funkcje prewencyjną, zmniejszając szansę rozwinięcia się astmy oraz innych uczuleń. Nie bez znaczenia pozostają również względy ekonomiczne stosowania ITA, Według danych polskich prowadzona przez okres 3 lat immunoterapia podskórna pozwala na obniżenie kosztów leczenia farmakologicznego o blisko 80% przy jednoczesnym spadku nasilenia objawów sięgającym nawet 70% [48].

### **Immunoterapia podjęzykowa (SLIT)**

SLIT uruchamia mechanizmy immunologiczne zbliżone do immunoterapii podskórnej, a ze względu na bezinwazyjność podania i wysoki profil bezpieczeństwa może być stosowana samodzielnie przez pacjentów, poza placówkami medycznymi. Dużą rolę w uzyskaniu systemowej tolerancji podczas SLIT pełnią komórki dendrytyczne. Krytyczne znaczenie dla aktywowania funkcji tolerogennych komórek dendrytycznych, a co za tym idzie SLIT ma czas kontaktu alergenu z komórkami prezentującymi antygen w nabłonku jamy ustnej, dawka i częstość kontaktu z alergenem, mikrośrodowisko błony śluzowej jamy ustnej oraz działanie adiuwantów zwiększających zdolności tolerogenne i indukujące odpowiedź typu Th1 [53].

SLIT jest zalecana w leczeniu ANN, alergicznego nieżytu spojówek i astmy przez międzynarodowe grono specjalistów, w tym grupę ARIA, u dzieci i dorosłych. Wskazania do SLIT mieszczą się w ogólnych wskazaniach do immunoterapii alergenowej. SLIT charakteryzuje się wysoką skutecznością, a efekt utrzymuje się długo po zaprzestaniu leczenia. Szczególnie długotrwały efekt kliniczny wykazano u pacjentów z alergią na pyłki traw i roztocza kurzu domowego [53]. Optymalny czas leczenia dla SLIT wynosi 4 lata [48].

### **Bezpieczeństwo**

Immunoterapia podjęzykowa jest uznawana za metodę bezpieczną. Korzystny profil bezpieczeństwa SLIT można tłumaczyć brakiem absorpcji alergenu z błony śluzowej jamy ustnej oraz sekwestracją połączanego alergenu w obrębie przewodu pokarmowego a także przenikaniem do układu krwionośnego tylko peptydów, produktów ich degradacji. Sprawia to, iż SLIT w przeciwieństwie do SCIT jest metodą dopuszczoną do samodzielnego aplikowania przez pacjenta [48].

Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa immunoterapii podjęzykowej potwierdzają jej korzystny i wyższy w porównaniu do SCIT profil bezpieczeństwa. W przeciwieństwie do SCIT nie odnotowano dotychczas przypadków zgonu związanego z immunoterapią podjęzykową, a częstość występowania reakcji uogólnionych jest niewielka [48]. Działania niepożądane ograniczają się w większości do miejscowych o niewielkim nasileniu, malejących wraz z trwaniem terapii, ustępujących samoistnie.

Porównując metody immunoterapii iniekcyjnej (SCIT) oraz miejscowej (SLIT) należy również podkreślić, iż immunoterapia podjęzykowa nie wymaga częstych i regularnych wizyt lekarskich wynikających z konieczności administracji szczepionki, jak w przypadku klasycznej szczepionki podskórnej wymagającej podawania iniekcji przez wykwalifikowany personel medyczny. Idąc dalej można stwierdzić, że zwiększenie dostępności SLIT doprowadziłoby do upowszechnienia wykorzystania jedynej skutecznej metody jaką jest immunoterapia w leczeniu schorzeń o podłożu alergicznym. [54]. Stosowanie SLIT bez konieczności nadzoru przez lekarzy alergologów, zwiększy dostęp pacjentów do alergologów, którzy przy obecnie refundowanej immunoterapii SCIT obciążeni są planowymi wizytami związanymi z podaniem kolejnej dawki szczepionki.

### Alergiczne zapalenie spojówek

W przypadku ANN połączonego z alergicznym zapaleniem spojówek, zwłaszcza wtedy gdy objawy choroby są bardzo nasilone zaleca się zastosowanie immunoterapii alergenowej [37].

## **2.8. Jakość życia i aktywność zawodowa**

### Alergiczny nieżyt nosa

ANN, mimo że nie stanowi zagrożenia dla życia, jest schorzeniem zdecydowanie pogarszającym jakość życia, wpływającym niekorzystnie na sytuację ekonomiczną i społeczną chorych i ich rodzin. W okresie nasilenia choroby dzieci opuszczają zajęcia szkolne, a osoby dorosłe nie pojawiają się w pracy. Obawy o brak właściwych postępów naukowych w szkole czy możliwość pogorszenia się sytuacji materialnej rodziny stają się więc zasadne. U niektórych dzieci może rozwijać się syndrom nadwrażliwości alergicznej cechujący się napadami gniewu, drażliwością, nerwowością i osłabieniem koncentracji. Dodatkowo niekorzystnie na jakość życia i relacje z otoczeniem wpływają zaburzenia snu, które występują u 80% pacjentów, prowadząc do uczucia nadmiernego zmęczenia w ciągu dnia i ograniczenia zdolności do pracy. Preparaty antyhistaminowe, szczególnie te należące do leków I generacji mogą wykazywać działanie miejscowo znieczulające i depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy, co może objawiać się uczuciem wzmożonej senności nadmiernego zmęczenia, zaburzeniami koncentracji, drażliwością, zwrotami głowy. Objawy te występują u 20-60% chorych i czasami mogą ograniczać komfort życia bardziej niż sama choroba [8]. Oszacowano, że 50% chorych na ANN stosujących leki przeciwhistaminowe I generacji o właściwościach sedatywnych przez 14 dni w roku wykazywało tylko 75% normalnej wydajności pracy. U chorych stosujących te leki częściej dochodzi do wypadków przy pracy, m.in. złamań, zwichnięć, otwartych zranień, powierzchniowych urazów i oparzeń. Zapalenie spojówek, jako schorzenie towarzyszące, może powodować upośledzenie wzroku i czynności zależnych od pracy wzrokowej [7].

Badania autorstwa *Rapiejko 2005* przeprowadzone na chorych zamieszkujących Warszawę i Grudziądz wykazały znaczny wpływ objawów alergicznego nieżytu nosa i spojówek na jakość życia chorych. Ograniczenia dotyczyły zarówno uprawiania sportu jak i czynności życia codziennego. Wśród objawów najbardziej obniżających jakość życia znalazły się zablokowany nos, potrzeba ciągłego wycierania nosa, problemy ze snem i uczucie zmęczenia. Chorzy mogą cierpieć także z powodu zaburzeń snu, problemów emocjonalnych oraz ograniczenia czynności codziennych i aktywności społecznej. Chorzy na ANN mają upośledzoną sprawność fizyczną i umysłową, rozpatrywaną w kategoriach witalności i poczucia zdrowia, włączając w to tak intymne sfery życia jak kontakty seksualne. Nie stwierdzono wpływu ANN na karierę zawodową chorych, ale w ocenie wieloletniej element ten powinien być rozważony, z uwagi na to, że u 30,96% chorych okresowe ANN powoduje trudności w wykonywaniu obowiązków w pracy. Jakość życia chorych cierpiących na okresowe ANN jest nawet bardziej ograniczona niż u chorych cierpiących na astmę oskrzelową, co jest szczególnie wyraźne w grupie chorych uczulonych na pyłki traw [9]. Współtowarzyszący astmie ANN predestynuje do częstszej hospitalizacji i wizyt lekarskich, w związku z czym w tej grupie chorych obserwuje się większą absencję w pracy [10].

## **2.9. Przegląd wskaźników epidemiologicznych**

### Alergiczny nieżyt nosa

ANN występuje u około 10-30% 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 [13],[15].

W ostatnim piętnastoleciu opublikowano wyniki dwóch dużych badań epidemiologicznych o światowym zasięgu, mających na celu ocenę występowania chorób alergicznych, w tym także alergicznego nieżytu nosa: ISAAC (*The International Study of Asthma and Allergy In Childhood*) [34] i ECRHS (*The European Community Respiratory Health Survey*) [35]. Wyniki owych badań wskazują na występowanie ANN wśród młodzieży na 1,4% do 39,7%. Krajem o najmniejszej częstości występowania chorób alergicznych, w tym ANN była Albania. W krajach takich jak Portugalia czy Nigeria częstość nieżytu nosa oceniano na powyżej 35% [34].



Badaniem ECRHS objęto 15 krajów, przede wszystkim europejskich, w których ankietowano 16 786 osobową populację dorosłych w wieku 20-44 lat. Oprócz ankiet, wykorzystywano także testy skórne i badania swoistych przeciwciał IgE. Chociaż badanie dotyczyło głównie epidemiologii astmy i alergii, oszacowano również średnią częstość występowania ANN, która wyniosła 20,9%. Astmę oskrzelową stwierdzono u 22,5% chorych na ANN i tylko u 4% chorych na nieżyt nosa o podłożu niealergicznym. U 6% badanych astma oskrzelowa współwystępowała tylko z sezonowym ANN, u 9% tylko z całorocznym ANN, a u 18% zarówno z sezonowym i całorocznym ANN [35]. Badania te potwierdziły, że alergiczny i niealergiczny nieżyt nosa współistnieje często z astmą [45].

W **Polsce** pierwsze próby oszacowania populacji chorych cierpiących na choroby o podłożu alergicznym miały miejsce w połowie lat 90. [38]. Częstość występowania chorób alergicznymi (w tym alergicznego nieżytu nosa) w populacji polskich dzieci, młodzieży i młodych dorosłych oceniano w badaniu Epidemiologia chorób alergicznymi z Polsce (ECAP), które przeprowadzone zostało w latach 2006-2008. W badaniu kwestionariuszowym udział wzięły 22 703 osoby zamieszkujące osiem spośród największych polskich aglomeracji miejskich oraz jeden obszar wiejski (wyboru dokonano na podstawie wytycznych ECRHS), a w części zasadniczej 4510 osób (25,4% ogółu badanych) dzieci w wieku 6-7 lat, 4721 (25,4%) dzieci w wieku 13-14 oraz 9386 (50,4%) młodych dorosłych w wieku 20-44 lat. W części ambulatoryjnej zbadano 4783 pacjentów, co stanowiło prawie 25,7% osób uczestniczących w badaniu ankietowym. W zależności od regionu i płci objawy alergii deklarowało nawet do 40% respondentów, alergiczne stany zapalne błony śluzowej nosa przekraczały 35% populacji niektórych wielkich miast. Według danych kwestionariuszowych występowanie ANN u dzieci w wieku 6 i 7 lat (N=4510) kształtowało się na poziomie 24,3% na terenach miejskich i 3,7% na terenach wiejskich. W przypadku dzieci w wieku 13-14 lat (N=4721) wartości te wynosiły odpowiednio 25,2% i 20%, natomiast u dorosłych w wieku 20-44 lat (N=9386) 22% oraz 12,8%. Alergiczny nieżyt nosa okazał się najczęściej występującą jednostką chorobową spośród chorób alergicznymi, znacznie rzadziej występował u mieszkańców terenów wiejskich niż miejskich.

Średnio odsetek rozpoznanego ANN (Tabela 3) wynosił 23,6% (n=1160) wśród 6-7 latków, 24,6% (n=1160) u 13-14-latków i 21,0% (n=1972) u dorosłych (średnia dla Polski to 22,54%). Analizując częstość występowania ANN w zależności od płci badanego stwierdzono, że występuje on nieco rzadziej u płci żeńskiej niż męskiej (21,2% vs 24%). Okresowy ANN był rozpoznawany u 13,8% badanej populacji i występuje z częstością podobną do przewlekłego ANN [14],[15].

Wśród osób chorych na astmę, aż 73,6% deklarowało objawy nieżytów nosa, co wskazuje na związek między oboma zespołami chorobowymi [14],[16], [37] i potwierdza wiele wcześniejszych obserwacji o częstym współwystępowaniu astmy i nieżytu nosa [14], [17-24].

Zakres badania (końcowa analiza 18 617 ankiet) czyni je największym w badaniu epidemiologicznym dotyczącym alergii w tej części Europy, a wystandaryzowane kwestionariusze ankietowe i badania kliniczne umożliwiają porównanie epidemiologii alergii panującej w Polsce z tą którą obserwuje się w krajach wysoce rozwiniętych [15]. Przedstawione wyniki badania ECAP potwierdzają doniesienia innych autorów, że alergiczne nieżyty nosa są zdecydowanie dominującą manifestacją alergii. Ponadto, wyniki tego badania lokują Polskę wśród jednego z najwyższych alergizowanych społeczeństw świata [15,16,]. W liczbach bezwzględnych daje to liczbę ponad 8,5 miliona chorych na ANN. Przy założeniu, że 2/3 z nich wymaga terapii, stanowi to bardzo duży problem socjoekonomiczny oraz stanowi wyzwanie dla alergologów i systemu ochrony zdrowia [15].

**Tabela 5. Częstość rozpoznania ANN w polskiej populacji wg ECAP (badanie prowadzono w latach 2006-2008) [19],[20]**

Grupa wiekowa [lata]	N	%
6-7 lat	1065	23,6
13-14 lat	1160	24,6
20-44 lat	1972	21,0

Epidemiologiczne badania dot. ANN u dzieci w latach 90. przeprowadzali Bręborowicz [30], Emeryk [31] i Siergiejko [32], a u osób dorosłych Małolepszy [33]. W grupie badanej przez Bręborowicz i wsp. ANN

obserwowano u 16,7% dzieci w wieku 6-7 lat [30], natomiast w badaniach Emeryka sezonowy (okresowy) ANN występował u 6,2% dzieci w wieku 8-15 lat, a całoroczny (przewlekły) u 3,6% [31]. W województwie podlaskim, podobnie jak w całym kraju, sezonowy ANN stwierdzano u 8,9% dzieci, a całoroczny jedynie u 4,3% badanych [32].

W latach 1995-2006 chorobowość ANN u dzieci w wieku 8-14 lat w Lublinie badał Emeryk. Analizowano tylko przypadki, w których chorobę potwierdzono diagnozą postawioną przez lekarza. W 1995 roku na ANN chorowało 5,5% dzieci, po 5 latach odsetek ten wzrósł do 13,6%, a po dalszych 6 latach chorobę stwierdzano już u 14,2% badanej grupy [60].

W 2003 roku na terenie Polski (Świdnica) odbyło się badanie pilotażowe oparte na przetłumaczonej i zwalidowanej ankiecie ECRHS II. Dotyczyło grupy 1000 osób w wieku 20-44 lat. Stwierdzono, że ponad 24% badanych miało objawy uczulenia błony śluzowej nosa. Badanie to wskazuje na wzrost zachorowalności na ANN, który dotyczy wg Samolińskiego co czwartej osoby w Polsce. Choroba nieco częściej występuje w populacji kobiet po 30. roku życia [38].

W 2007 roku opublikowano pracę Majkowskiej-Wojciechowskiej, w której badano występowanie alergii u dzieci w wieku 12-16 lat z terenów miejskich (N=201) i wiejskich (N=203). ANN został rozpoznany u 38,81% dzieci z obszaru miejskiego oraz 10,84% dzieci terenu wiejskiego. Zapalenie spojówek zdiagnozowano jedynie u dzieci z miasta, u dzieci z terenów wiejskich choroba nie występowała (24% vs 0%) [39].

Szczegółowe oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono w ramach załączonej do wniosku o refundację analizy wpływu na budżet.

#### Alergiczne zapalenie spojówek

Opublikowano niewiele danych dotyczących epidemiologii AC na świecie, badacze skupiają się głównie na związku ANN z alergicznym zapaleniem spojówek. Współwystępowanie ANN i AC jest obecne w 53,5% przypadków, jednakże w przypadku chorych na astmę i ANN alergiczne zapalenie spojówek może być często niezdiagnozowane [61], [62]. Badanie ISAAC nie skupiało się na epidemiologii AC jako autonomicznej jednostki chorobowej - opisuje występowanie *rhinoconjunctivitis* u od 0,8% do 14,9% w grupie dzieci 6-7 lat oraz od 1,4% do 39% w grupie dzieci 13-14 letnich [69]. Z kolei badania populacji w Turcji wskazują iż 7,1% dzieci cierpi z powodu zapalenia spojówek [70].

Najczęściej pierwsze objawy AC pojawiają się u młodzieży [66]. Szacuje się, że w rozwiniętych krajach AC może dotyczyć 20% społeczeństwa [65][66][67]. U osób dorosłych, AC może występować nawet u 40% osób [62]. W populacji USA problem alergicznego zapalenia spojówek może dotyczyć od 15-20% osób [63]. Wśród szwedzkiej młodzieży szacuje się występowanie AC na 19,1% [64]. W 2006 opublikowane zostały wyniki badania epidemiologicznego włoskiej populacji, gdzie 40% odczuwało objawy alergicznego zapalenia spojówek [68].

AC występuje u 15-20% populacji. Często współistnieje z ANN (od 60-90%). Stanowi 98% przypadków chorób alergicznych oczu [37]. Tylko nieliczne doniesienia dostarczają danych dotyczących występowania alergicznego zapalenia spojówek. W badaniach Majkowskiej-Wojciechowskiej zapalenie spojówek diagnozowano u 24% dzieci z terenów miejskich [39]. Badanie zgodne z protokołem ISAAC przeprowadzone zostało w populacji dzieci szkolnych 6-7 letnich oraz 13-14-letnich w Poznaniu i Krakowie w latach 1994-95 i 2001-02. W ciągu 7 lat oddzielających pierwszą i drugą fazę badania częstość rozpoznań alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek w obu grupach wiekowych istotnie wzrosła i wyniosła w grupie młodszej w Krakowie 21,1%, w Poznaniu 19,5%, a w grupie starszej odpowiednio 29,9% i 32,6% [40].

## **2.10. Wytyczne praktyki klinicznej (*practice guidelines*)**

W wyniku przeszukiwania stron internetowych oraz medycznych baz danych odnaleziono osiem dokumentów, w których przedstawiono wytyczne i stanowiska dotyczące leczenia alergicznego nieżyty nosa i alergicznego zapalenia spojówek:

- Wytyczne AAO American Academy of Otolaryngology 2015 [89],
- Wytyczne University of Michigan, 2013 dotyczące leczenia ANN [82],

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza problemu decyzyjnego

- *BSACI* wytyczne *British Society of Allergy and Clinical Immunology, 2008* dotyczące leczenia ANN [81],
- Dokument *ARIA, 2008* dotyczący wpływu ANN na rozwój astmy oraz leczenia ANN [87, 88],
- Wytyczne *Joint Task Force on Practice Parameters, 2008* [90],
- *CSACI* - wytyczne *Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology, 1995* dotyczące leczenia ANN [83],
- *IPCRG* – wytyczne *International Primary Care Respiratory Group, 2006* dotyczące leczenia ANN [85],
- *EAACI* – wytyczne *European Academy of Allergology and Clinical immunology, 2000* dotyczące leczenia ANN [86].

W tabeli poniżej przedstawiono wytyczne i stanowiska dotyczące zastosowania immunoterapii alergenowej w leczeniu ANN.

Tabela 6. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu alergicznego nieżyty nosa

Organizacja	Schematy leczenia	Wskazania do zastosowania immunoterapii	Dodatkowe informacje o immunoterapii	Immunoterapia podjęzykowa (SLIT)
<b>BSACI [81]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>unikanie kontaktu z alergenem</li> <li>farmakoterapia</li> <li><b>-łagodne objawy:</b> antagoniści receptora H<sub>1</sub></li> <li><b>-umiarkowane i ciężkie objawy:</b> GKS donosowe, w razie niepowodzenia terapii dołączenie GKS doustnych. W przypadku braku poprawy dodatkowo: ipratropium (wodnista wydzielina), antagoniści receptora H<sub>1</sub></li> <li>(świąd i kichanie), LTRA (astma), leki obkurczające naczynia/azelastyna (zatłakany nos).</li> <li>gdy powyższy schemat farmakoterapii zawodzi - rozważenie interwencji chirurgicznej w przypadku infekcji lub strukturalnych problemów z błoną śluzową;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>okresowy nieżyt nosa/zapalenie spojówek IgE-zależny o etiologii pyłkowej, z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie farmakologiczne, gdy unikanie alergenu niemożliwe</li> <li>umiarkowane i ciężkie objawy</li> <li>przeciwwskazaniem jest astma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jedyny rodzaj terapii, który może modyfikować naturalny przebieg choroby i wpływać na remisję choroby</li> <li>nacisk na konieczność używania jedynie wystandardyzowanych ekstraktów alergenowych</li> <li>z uwagi na ryzyko alergicznych reakcji systemowych leczenie powinno odbywać się pod nadzorem lekarza, z co najmniej 60 minutową obserwacją po podaniu szczepionki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>alternatywna dla podskórnej drogi podania</li> <li>dobry profil bezpieczeństwa</li> <li>skuteczna u pacjentów z ANN i astmą</li> </ul>
<b>University of Michigan Health System [82]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>unikanie kontaktu z alergenem</li> <li>farmakoterapia:</li> <li>-leczenie antagonistami H<sub>1</sub> lub ich kombinacją z lekami obkurczającymi naczynia</li> <li>-w przypadku niepowodzenia terapii GKS</li> <li>-LTRA przy współwzrostającej ANN astmie i braku tolerancji dla leczenia innymi lekami</li> <li>-kromoglikany w przypadku przeciwwskazań do GKS</li> <li>-preparaty dospójkowe u pacjentów z <i>rhinoconjunctivitis</i></li> <li>-a pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami, należy rozważyć immunoterapię</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieśkuteczna farmakoterapia</li> <li>IgE zależny</li> <li>alergiczny nieżyt nosa o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obniża zużycie leków antyalergicznyc</li> <li>efekt utrzymuje się nawet po zaprzestaniu immunoterapii</li> <li>może okazać się mniej kosztowna niż farmakoterapia w perspektywie długoterminowej</li> <li>zapobiega kolejnym możliwym uczuleniom i astmie u dzieci</li> <li>ryzyko reakcji anafialaktycznych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>uważana za mniej skuteczną niż immunoterapia podskórna</li> </ul>
<b>CSACI [83]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pierwszą linią leczenia jest unikanie kontaktu z alergenem</li> <li>w drugim rzucie należy wziąć pod uwagę leki antyhistaminowe, obkurczające naczynia oraz GKS, a u pacjentów z astmą kromoglikany oraz bromek ipratropium</li> <li>w trzecim rzucie rozważana immunoterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężki przebieg ANN przez co najmniej 2 sezony, IgE-zależny</li> <li>brak możliwości unikania alergenu lub optymalnej farmakoterapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>efektywność dawko-zależna</li> <li>stosowane wysokie dawki alergenów</li> <li>trwa 4-5 lat</li> <li>ryzyko reakcji anafialaktycznej lokalnej lub systemowej</li> </ul>	

- unikanie alergenów
- farmakoterapia
- objawy łagodne, okresowe**: antagoniści H<sub>1</sub>, leki obkurczające naczynia i/lub sól fizjologiczna donosowo, przegląd pacjentów po 2-4 tygodniach, w razie niepowodzenia przejście do poniszszego postępowania
- przewlekłe, łagodne oraz okresowe, umiarkowane/ostre objawy** : antagoniści H<sub>1</sub>, leki obkurczające naczynia; GKS donosowe, sól fizjologiczna donosowo; kromony; LTRA; rozważenie immunoterapii, przegląd pacjentów po 2-4 tygodniach, w razie niepowodzenia przejście do poniszszego postępowania
- przewlekłe, umiarkowane/ostre objawy: GKS donosowe**, antagoniści H<sub>1</sub>, leki obkurczające naczynia, sól fizjologiczna donosowo, LTRA, rozważenie immunoterapii; w przypadku braku poprawy włączenie ipratropium (wodnisty wyciek z nosa) i GKS doustnych (zator nosowy)

## IPCRG [85]

- ANIN IgE-zależny
- ograniczona ilość alergenów
- brak właściwej kontroli objawów poprzez farmakoterapię
- przy ciężkim i umiarkowanym nasileniu objawów
- trwa 3-4 lata
- powoduje długotrwałe zmniejszenie objawów
- modyfikuje mechanizmy leżące u podłoża alergii
- w przypadku immunoterapii podskórnej możliwe poważne reakcje alergiczne zagrażające życiu
- immunoterapia podjętkowa jest tak samo skuteczna jak podskórna

- unikanie kontaktu z alergenem
- farmakoterapia:
  - 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, antagoniści receptora H<sub>1</sub> lub LTRA
  - przy niepowodzeniu powyższego leczenia zwiększenie dawki lub dodanie GKS, gdy wodnisty wyciek z nosa włączenie ipratropium, gdy zatłany nos leki obkurczające naczynia lub GKS
  - w przypadku *rhinocyanjunctivitis* dodanie H<sub>1</sub> blokerów, kromonów lub przemywanie oka solą fizjologiczną
  - uporczywe objawy o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu wymagają rozważenia immunoterapii
- starannie wyselekcjonowani pacjenci z ANN i alergiczne zapalenie spojówek lub/i astmą uczuleni na maksymalnie dwa rodzaje alergenów, z objawami o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu
- 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 antyalergicznymi
- najlepsze efekty u dorosłych chorych na ANN sezonowy wywołany pyłkami traw i całoroczny przewlekły espowodowany uczuleniem na roztocza
- zapobiega rozwojowi uczulenia na nowe alergeny u dzieci uczulonych na jeden alergen i może zapobiec rozwojowi astmy u chorych na ANN
- aby uzyskać długotrwałą skuteczność, należy ją stosować co najmniej przez 3 lata
- podskórna droga podania może wiązać się z systemowymi reakcjami alergicznymi
- zalecana u dzieci i dorosłych chorych w leczeniu objawów ANN wywołanych przez pyłki roślin

## ARIA[87], [88]



- unikanie kontaktu z alergenem
  - farmakoterapia
  - postać łagodna: antagoniści receptora H<sub>1</sub> doustnie, gdy nieskuteczna GKS donosowe lub antagoniści receptora H<sub>1</sub> donosowo
  - umiarkowany i ciężki przebieg: GKS donosowe, antagoniści receptora H<sub>1</sub>
  - dołączenie LTRA u pacjentów ze współistniejącą astmą
  - leczenie chirurgiczne pacjentów z przerostem małżowiny nosowej, nieodpowiadających na leczenie farmakologiczne
  - immunoterapia alergenowa w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie farmakologiczne : niektórzy eksperci zalecają AIT u pacjentów którzy nie chcą stosować farmakoterapii
- modyfikacja naturalnego przebiegu choroby
  - zapobieganie rozwojowi astmy i nadwrażliwości na kolejne alergeny
  - obniżenie zużycia leków antyalergiczywnych
  - 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 wizyt lekarskich

### AAO-HNS [89]

- unikanie kontaktu z alergenem
  - farmakoterapia
  - łagodne objawy: antagoniści H<sub>1</sub>,
  - ciężki objawy: antagoniści H<sub>1</sub> i GKS donosowo
  - ciężkie, nieustępujące objawy: GKS doustne, włączenie kromonów gdy terapia nieskuteczna, leków obkurczających naczyń w przypadku znacznego obrzęku błony śluzowej, ipratropium gdy zwiększona ilość wydzieliny z nosa
  - rozważenie immunoterapii w przypadku braku skuteczności farmakoterapii
- alergja IgE-zależna z klinicznymi objawami nadwrażliwości na co najmniej 2 rodzaje alergenów w przypadku braku skuteczności farmakoterapii i niemożności unikania alergenu
  - zarezerwowana dla trudnych przypadków alergicznego nieżytu nosa lub przypadków we wczesnym stadium
  - powinno się ją traktować jako uzupełnienie farmakoterapii
  - ryzyko reakcji anafilaktycznej
  - lokalne podawanie alergenu jest bezpieczniejsze
  - SLIT skuteczna w leczeniu nadwrażliwości na pyłki traw, rozroczka kurzu domowego

### EAACI [86]

<p>• Unikanie kontaktu z alergenem</p> <p>• Farmakoterapia</p> <p>- łagodne, okresowe objawy- antagoniści H<sub>1</sub>, <b>LTRA</b> w monoterapii lub w połączeniu z anty-H<sub>1</sub>, <b>kromony</b> (bez sprężynowanego pierwszeństwa stosowania), gdy duże przekrwienie błony śluzowej i zatłoczony nos włącza się <b>leki obkurczające naczyńia</b></p> <p>- ostre objawy: donosowe <b>GKS</b> (mogą być rozważone bez wcześniejszego zastosowania <b>anty-H<sub>1</sub></b> i <b>leków obkurczających naczyńia</b> ale przed doustnymi GKS)</p> <p>- bardzo ostre, okresowe objawy: doustne <b>GKS</b></p> <p>- w celu zwiększenia efektywności powyższych możliwości farmakoterapii można włączyć leki antycholinergiczne</p> <p>• należy rozważyć immunoterapię alergenową w przypadku braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie</p>	<p>• ANN IgE-zależny dla klinicznie istotnych alergenów przy braku skuteczności farmakoterapii</p> <p>• rozpoznać immunoterapii zależne od stopnia zredukowania objawów przez unikanie alergenów, rodzaju, ilości leków stosowanych w celu kontrolowania objawów i ciężkości ich efektów ubocznych</p> <p>• efekty uboczne farmakoterapii nieakceptowane przez pacjenta</p> <p>• pacjent odmawia długotrwałej terapii lekami</p> <p>• przeciwwskazaniem jest źle kontrolowana astma oraz choroby układu sercowo-naczyniowego wymagające leczenia β-blokerami</p>
--	--

LTRA-antagoniści receptorów leukotrienowych

Podsumowując, przedstawione w powyższej tabeli wytyczne i stanowiska wskazują, iż u chorych z ANN wywołanym przez alergeny pyłków traw można zastosować immunoterapię alergenową, w przypadku:

- **umiarkowanej do ciężkiej postaci ANN** (ARIA, CSACI, IPCR, BSACI, University of Michigan Health System, The Joint Task Force on Practice Parameters,)
- **gdym brak jest dostatecznej kontroli objawów przy zastosowaniu farmakoterapii** (IPCRG, BSACI, University of Michigan Health System, AAO-HNS, ARIA, The Joint Task Force on Practice Parameters, EAAC),
- występowania niechęci pacjenta do długotrwałego stosowania farmakoterapii (ARIA, The Joint Task Force on Practice Parameters)
- występowania AR w trakcie farmakoterapii (ARIA, The Joint Task Force on Practice Parameters).

## 2.1.1. Stanowiska polskich i światowych organizacji dotyczące immunoterapii alergicznej

Tabela 7. Stanowiska polskich i światowych organizacji dotyczące immunoterapii alergicznej (SLIT/SCIT)

Organizacja	Rodzaj terapii	Wskazania do zastosowania immunoterapii	Informacje dodatkowe
<b>Polskie Towarzystwo Alergiczne (PTA) [7]</b>	SLIT	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazania do SLIT mieszczą się we wskazaniach do AIT</li> <li>udokumentowana nadwrażliwość IgE-zależna na alergeny pyłków roślin, roztocze kurzu domowego lub sierść kota</li> <li>alergia monowalentna na wymienione alergeny lub alergia na wieliczne alergeny</li> <li>występowanie istotnych objawów chorobowych w wyniku ekspozycji na wymienione alergeny</li> <li>jednostki chorobowe: ANIN, astma kontrolowana o lekkim lub umiarkowanym przebiegu</li> <li>brak akceptacji przez pacjenta lub rodzinę farmakoterapii lub SCIT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>duże bezpieczeństwo tej metody leczenia i dobra tolerancja preparatów alergenowych</li> <li>rzadkie reakcje uogólnione</li> <li>nie stwierdzono zgonu wywołanego SLIT</li> <li>częste reakcje miejscowe</li> <li>niższy koszt SLIT w porównaniu do SCIT z perspektywy ekonomicznej</li> <li>brak konieczności wizyt lekarskich</li> <li>z uwagi na brak konieczności iniekcji rekomendowana szczególnie dzieciom</li> </ul>
<b>British Society of Allergy and Clinical Immunology (BSACI) [6]</b>	SLIT/SCIT	<ul style="list-style-type: none"> <li>IgE-zależny alergiczny nieżyt nosa u osób uczulonych na pyłki traw</li> <li>brak odpowiedzi na farmakoterapię</li> <li>osoby uczulone na sierść oraz roztozca, u których unikanie alergenu jest nieskuteczne, a farmakoterapia nie przynosi efektów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>efektywna opcja leczenia dorosłych i dzieci z ciężkim ANIN, nieodpowiadających na farmakoterapię</li> <li>w przypadku astmy AIT nie jest rutynowo stosowana u chorych z astmą</li> <li>długotrwały efekt nawet po zaprzestaniu leczenia</li> <li>szczepionki monowalentne są efektywniejsze od poliwalentnych</li> <li>lepszy profil bezpieczeństwa SLIT w porównaniu do SCIT</li> <li>SLIT najskuteczniejsza w przypadku uczulenia na pyłki traw</li> <li>leczenie powinno trwać co najmniej 3 lata</li> <li>przeciwwskazaniem nie jest astma z współistniejącym uczuleniem na alergeny sezonowe</li> <li>skuteczna u dzieci z umiarkowanym i ciężkim ANIN nieodpowiadającym na leczenie farmakologiczne</li> <li>u dzieci AIT zapobiega rozwojowi astmy lub go opóźnia</li> </ul>
<b>World Allergy Organization (WAO) [4]</b>	SLIT	<ul style="list-style-type: none"> <li>IgE-zależne alergia, której objawy mają związek z ekspozycją na alergen</li> <li>może być rozważona jako leczenie początkowe, brak odpowiedzi na leczenie farmakologiczne nie jest kryterium do SLIT</li> <li>zapobieganie rozwojowi chorób dróg oddechowych</li> <li>pacjenci z alergią niekontrolowaną leczeniem farmakologicznym</li> <li>efekty uboczne farmakoterapii</li> <li>odmowa leczenia za pomocą iniekcji</li> <li>sprzeciw wobec stosowania długotrwałej farmakoterapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>efektywne w leczeniu rhinoconjunctivitis i astmy</li> <li>bez ograniczeń wiekowych</li> <li>efektywność kliniczna SLIT jest podobna do SCIT</li> <li>udokumentowana skuteczność w alergii na pyłki traw</li> <li>lepszą tolerancją w porównaniu do SCIT</li> <li>mniejsza częstość ogólnoustrojowych reakcji alergicznych w porównaniu do SCIT, brak zgonów</li> <li>najczęściej występują lokalne reakcje alergiczne, ustępujące z reguły bez leczenia farmakologicznego</li> <li>trwałe efekty kliniczne w leczeniu uczuleń na pyłki traw</li> <li>zmniejsza ryzyko rozwoju astmy u dzieci poddawanych leczeniu</li> </ul>



Organizacja	Rodzaj terapii	Wskazania do zastosowania immunoterapii	Informacje dodatkowe
<b>Joint Task Force on Practice Parameters [5]</b>	AIT	<ul style="list-style-type: none"> <li>obecność IgE swoistych dla alergenów wywołujących objawy</li> <li>astma o podłożu alergicznym, alergiczny nieżyt nosa, z towarzyszącym zapaleniem spojówek</li> <li>brak możliwości unikania alergenów</li> <li>brak odpowiedzi na leczenie farmakologiczne</li> <li>pacjent nie akceptuje długotrwałej farmakoterapii</li> <li>nieakceptowane objawy uboczne farmakoterapii</li> <li>przeciwwskazaniem jest niekontrolowana astma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>należy wziąć pod uwagę ciężkość objawów</li> <li>immunoterapia nie jest bardziej kosztowna od farmakoterapii w perspektywie długoterminowej</li> <li>długotrwały efekt leczenia</li> <li>zapobiega rozwojowi astmy i uczuleń na kolejne alergeny</li> <li>brak ograniczeń wiekowych, należy jednak wziąć pod uwagę ograniczenia wynikające z chorób towarzyszących i przeciwwskazań do zastosowania AIT</li> <li>uogólnione reakcje anafilaktyczne występują stosunkowo rzadko</li> </ul>
<b>EAACI [8]</b>	AIT	<ul style="list-style-type: none"> <li>alergiczny nieżyt nosa, z towarzyszącym zapaleniem spojówek, astma o podłożu alergicznym, IgE-zależne</li> <li>uczulenie na alergeny wziewne</li> <li>gdy unikanie alergenu i długotrwałe stosowanie farmakoterapii jest niewystarczające (nieefektywne leki antyhistaminowych i miejscowe GKS)</li> <li>pacjent nie akceptuje długotrwałej farmakoterapii</li> <li>nieakceptowane objawy uboczne farmakoterapii</li> <li>SLIT wskazana u pacjentów z uogólnioną reakcją systemową po SCIT (wskazanie dodatkowe)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>jedyna opcja terapeutyczna, która wpływa na przycyżną chorobę</li> <li>zmniejsza zużycie leków antyalergiczywnych</li> <li>ryzyko reakcji anafilaktycznej, szczególnie u chorych z niekontrolowaną astmą</li> <li>inicjacja odpowiednio wcześniej, aby zapobiec ewentualnej progresji choroby</li> <li>zapobiega rozwojowi astmy i uczuleń na kolejne alergeny</li> <li>SLIT nie powinna być stosowana u dzieci poniżej 5 r.ż.</li> </ul>
<b>CSACI [3]</b>	AIT	<ul style="list-style-type: none"> <li>IgE-zależny ANN i astma (kontrolowana)</li> <li>niewystarczająca odpowiedź na inne opcje terapeutyczne (unikanie alergenu, farmakoterapia)</li> <li>przeciwwskazaniem jest astma z FEV<sub>1</sub> &lt;70%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zapobiega rozwojowi astmy i uczuleń na kolejne alergeny</li> <li>skuteczniejsza u młodszych pacjentów</li> <li>preferowana terapia pojedynczymi alergenami</li> <li>najskuteczniejsza wobec alergenów pyłków roślin i roztozczy, mniejsza skuteczność w przypadku pleśni i sierści zwierząt</li> <li>dobrze tolerowana także przez dzieci</li> <li>należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, z chorobami współtowarzyszącymi</li> <li>efekty kliniczne mogą być widoczne dopiero po 1-2 latach terapii</li> <li>efekt może być długotrwały</li> <li>leczenie powinno trwać od 3-5 lat</li> <li>SCIT wiąże się z ryzykiem uogólnionych reakcji anafilaktycznych</li> <li>SLIT skuteczna w przypadku uczulenia na pyłki i roztozca</li> <li>droga podjęzykowa wiąże się z mniejszym ryzykiem zdarzeń niepożądanych</li> </ul>

Podsumowując, u chorych z ANN wywołanym przez alergeny pyłków traw można zastosować immunoterapię alergenową, w sytuacji:

- Braku jest dostatecznej kontroli objawów przy zastosowaniu farmakoterapii (CSACI, BSACI, WAO, Joint Task Force on Practice Parameters, EAACI, CSACI);
- Braku akceptacji przez pacjenta leczenia farmakologicznego (PTA, WAO, Joint Task Force on Practice Parameters, EAACI);
- Trudnych do zaakceptowania działań niepożądanych towarzyszących farmakoterapii (PTA, WAO, Joint Task Force on Practice Parameters, EAACI).



### 3. INTERWENCJA OCENIANA

#### 3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego Oralair 100 & 300 IR oraz Oralair 300 IR na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [75].

Tabela 8. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Oralair 100 & 300 IR i Oralair 300 IR [75]

Informacje	Dane
<b>Nazwa handlowa</b>	Oralair 100 & 300 IR i Oralair 300 IR
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Tabletka podjęzykowa
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	<p>Wyciąg alergenów z pyłków następujących traw:                      Kupkówka pospolita (<i>Dactylis glomerata</i> L.),                      Tomka wonna (<i>Anthoxanthum odoratum</i> L.),                      Życica trwała (<i>Lolium perenne</i> L.),                      Wiechlina łąkowa (<i>Poa pratensis</i> L.),                      Tymotka łąkowa (<i>Phleum pratense</i> L.)                      100 IR* lub 300 IR* na tabletkę podjęzykową.                      Substancja czynna o znanym działaniu: laktoza jednowodna                      Jedna tabletka podjęzykowa o mocy 100 IR zawiera 83,1 – 83,6 mg laktozy jednowodnej.                      Jedna tabletka podjęzykowa o mocy 300 IR zawiera 81,8 – 83,1 mg laktozy jednowodnej</p>
<b>Wygląd produktu leczniczego</b>	<p>Tabletki o mocy 100 IR są nieznacznie nakrapiane w kolorze białym do beżowego, z wyciśniętym napisem „100” po obu stronach.                      Tabletki o mocy 300 IR są nieznacznie nakrapiane w kolorze białym do beżowego, z wyciśniętym napisem „300” po obu stronach.</p>
<b>Rodzaj i zawartość opakowania</b>	<p><u>Leczenie wstępne</u>  <u>2 blistry:</u>                      Mały blister: 3 tabletki podjęzykowe 100 IR                      Duży blister: 28 tabletek podjęzykowych 300 IR                      Każdy blister (Alu/alu) składa się z folii (poliamid/aluminium/PCW) zgrzanej na gorąco z folią (aluminium) pokrytą lakierem (winył)</p> <p><u>Kontynuacja leczenia</u>                      1 blister po 30 tabletek podjęzykowych 300 IR                      3 blistry po 30 tabletek podjęzykowych 300 IR                      Każdy blister (Alu/alu) składa się z folii (poliamid/aluminium/PCW) zgrzanej na gorąco z folią (aluminium) pokrytą lakierem (winył).                      Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie</p>
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	16729; 16730
<b>Pierwsze/ostatnie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	28.04.2010 r./ 09.10.2013 r.
<b>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL</b>	10.07.2014 r.

\* Wskaźnik reaktywności IR (Index of Reactivity): Jednostkę IR określono w celu mierzenia alergenności wyciągu alergenu. Wyciąg alergenu zawiera 100 IR/ml, gdy w punktowym teście skórnym przy użyciu igły Stallerpoint®, wywołuje bąbel o średnicy 7 mm u 30 pacjentów uczulonych na dany alergen (średnia geometryczna). Reaktywność skórna tych pacjentów jest jednocześnie wykazana przez dodatni wynik punktowego testu skórnego z użyciem 9% roztworu fosforanu kodeiny lub 10 mg/ml roztworu histaminy. Jednostka IR firmy Stallergenes nie jest porównywalna z jednostkami stosowanymi przez innych producentów alergenów

#### 3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Wyciągi alergenów, pyłki traw

**Kod ATC:** V01AA02

**Mechanizm działania:** Produkt Oralair stosowany jest w leczeniu pacjentów z objawami alergii na pyłki traw zależnej od swoistych IgE, takimi jak nieżyt nosa i (lub) zapalenie spojówek.

Działanie farmakodynamiczne ma wpływ na układ immunologiczny i polega na wywołaniu odpowiedzi immunologicznej na alergen, którym pacjent jest leczony. Kompletny i dokładny mechanizm działania odnoszący się do skutku klinicznego immunoterapii alergenowej nie jest w pełni poznany i udokumentowany. Wykazano, że leczenie produktem Oralair indukuje ogólnoustrojową konkurencyjną odpowiedź przeciwciał wobec pyłków traw i powoduje wzrost stężenia swoistych IgG. Nie określono znaczenia klinicznego tych obserwacji [75].

### 3.1.1. Wskazanie do stosowania

Leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw [75].

### 3.1.2. Dawkowanie i sposób podania

Leczenie produktem Oralair powinno być zalecone i przepisane tylko przez lekarza odpowiednio wykształconego i doświadczonego w leczeniu chorób alergicznych. W przypadku leczenia dzieci, lekarz powinien być odpowiednio wykształcony i doświadczony w leczeniu dzieci.

Pierwsza tabletką Oralair powinna być przyjęta w obecności lekarza i pacjent powinien pozostać pod obserwacją przez 30 minut [75].

#### Dawkowanie i sposób podania

##### Dawkowanie

Terapia składa się z leczenia wstępnego (w tym zwiększanie dawki przez 3 dni) i kontynuacji leczenia. Leczenie wstępne trwa 30 dni, na które składa się faza zwiększania dawki (3 dni) i faza stałej dawki (28 dni). Schemat dawkowania w pierwszym miesiącu leczenia z użyciem tabletek podjęzykowych Oralair 100 IR i 300 przedstawia tabela poniżej [75].

**Tabela 9. Schemat dawkowania [75]**

Schemat dawkowania		
Mały blister	Dzień 1	1 x tabletką 100 IR*
	Dzień 2	2 x tabletką 100 IR*
	Dzień 3	1 x tabletką 300 IR*
	Dzień 4	1 x tabletką 300 IR*
	Dzień 5	1 x tabletką 300 IR*
Duży blister	.	.
	.	.
	Dzień 30	1 x tabletką 300 IR*

\*Wskaźnik reaktywności IR (Index of Reactivity): Jednostkę IR określono w celu mierzenia alergenności wyciągu alergenu. Wyciąg alergenu zawiera 100 IR/ml, gdy w punktowym teście skórnym przy użyciu igły Stallerpoint®, wywołuje bąbel o średnicy 7 mm u 30 pacjentów uczulonych na dany alergen (średnia geometryczna). Reaktywność skórna tych pacjentów jest jednocześnie wykazana przez dodatni wynik punktowego testu skórniego z użyciem 9% roztworu fosforanu kodeiny lub 10 mg/ml roztworu histaminy. Jednostka IR firmy Stallergenes nie jest porównywalna z jednostkami stosowanymi przez innych producentów alergenów

Od drugiego miesiąca należy kontynuować leczenie z użyciem jednej tabletki podjęzykowej Oralair 300 IR na dobę, aż do zakończenia sezonu pylenia.

Leczenie powinno być rozpoczęte około 4 miesiące przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia i powinno być kontynuowane do zakończenia sezonu pylenia.

Jeżeli w pierwszym okresie pylenia nie wystąpi znaczące zmniejszenie objawów, nie ma wskazań do kontynuacji leczenia.

Jeśli leczenie jest przerwane na mniej niż 7 dni, należy kontynuować terapię. Jeżeli przerwa w stosowaniu jest dłuższa niż 7 dni, zaleca się kontynuowanie terapii pod kontrolą lekarza [75].

#### Sposób podania

Tabletkę należy umieścić pod językiem, aż do czasu całkowitego rozpuszczenia (przynajmniej 1 minutę), a następnie połknąć. Zaleca się przyjmowanie tabletek w trakcie dnia, do pustych ust [75].

### 3.1.3. Szczególne grupy pacjentów

Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu immunoterapii z użyciem produktu Oralair u pacjentów w wieku powyżej 50 lat [75].

#### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Oralair u dzieci w wieku poniżej 5 lat nie zostały ustalone. Nie ma danych dotyczących leczenia produktem leczniczym Oralair u dzieci w okresie dłuższym niż jeden sezon pylenia. Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 5 lat jest takie samo jak u dorosłych [75].

### 3.1.4. Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Oralair są:

- nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład leku;
- jednoczesne stosowanie leków beta-adrenolitycznych;
- ciężka i (lub) niestabilna astma oskrzelowa (FEV1 < 70% wartości należnej);
- ciężki niedobór odporności lub choroba autoimmunologiczna;
- choroby nowotworowe (np. rak);
- stan zapalny jamy ustnej (jak np. liszaj płaski, owrzodzenie lub grzybica jamy ustnej) [75].

## 3.2. Rekomendacje refundacyjne dla Oralair®

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej Oralair® w analizowanym wskazaniu, biorąc pod uwagę nazwę handlową technologii medycznej.

Przeszukano i przeanalizowano strony internetowe organizacji zajmujących się wydawaniem rekomendacji refundacyjnych.

Dotychczas wydano cztery rekomendacje dotyczące finansowania produktu Oralair® 100 & 300 IR oraz Oralair® 300 IR (OA), z czego tylko rekomendacja wydana przez AOTM była negatywna:

- Francuskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (HAS) [95];
- Polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [94];
- Kanadyjskiej jednostki oceniającej (CADTH) [96];
- Włoskiej Agencji do spraw Produktów Leczniczych (AIFA) [].

Negatywna rekomendacja wydana przez **AOTM** w marcu 2011 roku została uzasadniona brakiem wykazania, iż produkt leczniczy Oralair® 100 & 300 IR oraz 300 IR będący przedstawicielem alergenowej immunoterapii podjęzykowej (SLIT) dorównuje skutecznością aktualnie finansowanych produktów stosowanych w podskórnej immunoterapii alergenowej (SCIT). Ponadto Rada uznała, iż biorąc pod uwagę nowy sposób podania produktu leczniczego Oralair® 300 IR oraz Oralair® 100 & 300 IR konieczne jest udokumentowanie długoterminowego

*Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza problemu decyzyjnego*

bezpieczeństwa terapii oraz przedstawienie danych porównujących bezpieczeństwo produktów z grupy immunoterapii SLIT vs SCIT.

Pozytywna rekomendacja wydana przez **HAS** w marcu 2013 roku dotyczyła zawężonej populacji pacjentów z ANN z lub bez alergicznego zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych oraz dzieci w wieku powyżej 5 r.ż. z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw, u których obserwowano brak oczekiwanej kontroli objawów choroby z udziałem standardowej farmakoterapii.

Pozytywna rekomendacja **CADTH** z marca 2013 dotyczyła populacji pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią ANN z lub bez alergicznego zapalenia spojówek trwającego co najmniej dwa sezony pylenia, wywołanego przez alergeny pyłków traw u dzieci wieku powyżej 5 r.ż. oraz dorosłych do 50 r.ż. z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw, u których obserwowano brak skuteczności leczenia objawowego. Autorzy uzasadniając wybór podali, iż biorąc pod uwagę brak wystarczających dowodów naukowych aby leczenie Oralair® było bardziej skuteczne od alergenowej immunoterapii podskórnej. Dlatego też koszt immunoterapii produktem leczniczym Oralair® nie może przekroczyć całkowitego kosztu terapii (w tym administracji) SCIT.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza problemu decyzyjnego

**Tabela 10. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Oralair®**

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Interwencja	Wskazanie refundacyjne	Rekomendacja	Uwagi
Rekomendacje polskie					
<b>AOTM [94]</b>	Polska, III 2011	Oralair® 300 IR oraz Oralair® 100 & 300 IR	Leczenie ANN z lub bez alergicznego zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych i dzieci wieku powyżej 5 r.ż. z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw.	negatywna	Brak dowodów naukowych wskazujących, iż produkt leczniczy Oralair® 300 IR oraz Oralair® 100 & 300 IR dorównuje skutecznością aktualnie finansowanych produktów z grupy SCIT Nieudokumentowane bezpieczeństwo produktu leczniczego Oralair® 300 IR oraz Oralair® 100 & 300, biorąc pod uwagę nowy mechanizm działania produktu
Rekomendacje zagraniczne					
<b>HAS [95]</b>	Francja, III 2012	Oralair® 300 IR oraz Oralair® 100 & 300 IR	Leczenie ANN z lub bez alergicznego zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych oraz dzieci wieku powyżej 5 r.ż. z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw, u których obserwowano brak jest oczekiwanej kontroli objawów choroby z udziałem standardowej farmakoterapii.	<b>pozytywna</b>	HAS ocenił dodatkową korzyść kliniczną płynącą z wprowadzenia produktu Oralair® na podobną do refundowanego już przedstawiciela SLIT – produktu leczniczego Grazax® ( <b>I AB IV</b> )



<p>Badanie dotyczące efektywności klinicznej produktu leczniczego Oralair® 300 IR oraz Oralair® 100 &amp; 300 IR potwierdzają jego skuteczność (badania z placebo). Brak dowodów naukowych wskazujących iż produkt leczniczy Oralair® 300 IR oraz Oralair® 100 &amp; 300 IR dorównuje skutecznością terapii podskórnej SCIT.</p> <p>Biorąc pod uwagę brak wystarczających dowodów na co najmniej równą skuteczność SLIT vs SCIT, koszt immunoterapii produktem leczniczym Oralair® nie może przekroczyć całkowitego kosztu terapii z udziałem SCIT (z kosztami administracji).</p>			<p>Leczenie umiarkowanej lub ciężkiej postaci ANIN z lub bez alergicznego zapalenia spojówek trwające co najmniej dwa sezony pylenia, wywołanego przez alergeny pyłków traw u dzieci wieku powyżej 5 r.ż. oraz dorosłych do 50 r.ż. z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw, u których obserwowano brak skuteczności leczenia objawowego</p>
<p><b>pozytywna*</b></p>	<p>Oralair® 300 IR oraz Oralair® 100 &amp; 300 IR</p>	<p>Kanada, II 2013</p>	<p><b>CADTH [96]</b></p>
<p>Produkt leczniczy został wpisany na listę produktów zaliczonych do klasy A obejmujących leki podstawowe, zapewniające minimalny poziom ochrony zdrowia, oraz leki do stosowania w chorobach przewlekłych</p>	<p><b>pozytywna</b></p>	<p>Włochy, II 2015</p>	<p><b>AIFA [97]</b></p>

\* - pod warunkiem, iż rozpoczęcie leczenia będzie miało miejsce pod opieką alergologa. Dodatkowe warunki obejmują obniżenie całkowitego kosztu immunoterapii produktem leczniczym Oralair® 300 IR oraz Oralair® 100 & 300 IR do poziomu kosztu SCIT



### 3.3. Finansowanie produktu leczniczego Oralair® w innych krajach

W tabeli poniżej przedstawiono status finansowania produktu leczniczego Oralair® w innych krajach. Z informacji tych wynika, iż Oralair® jest w pełni refundowany na terenie Austrii, Holandii, Irlandii, Niemczech oraz Słowenii i Włoszech.

Przy niewielkiej dopłacie ze strony pacjenta produkt Oralair® finansowany jest w Czechach, Francji, Hiszpanii, Słowacji oraz Szwajcarii.

Tabela I I. Finansowanie produktu leczniczego Oralair 100 & 300 IR i Oralair 300 IR w Europie [98]

Kraj	Poziom refundacji	Ograniczenia/warunki
<b>Austria</b>	100%	brak
<b>Czechy</b>	90%	brak
<b>Francja</b>	15%	brak
<b>Hiszpania</b>	90%-60%-40%	visa
<b>Holandia</b>	100%	brak
<b>Irlandia</b>	100%	brak
<b>Niemcy</b>	100%	brak
<b>Słowacja</b>	85%	brak
<b>Słowenia</b>	100%	brak
<b>Szwajcaria</b>	90%	brak
<b>Włochy</b>	Klasa A (100%)	brak

## 4. INTERWENCJE OPCJONALNE

### 4.1. Wybór i charakterystyka interwencji opcjonalnych

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [100] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne oceny technologii medycznych [91].

Zgodnie z wytycznymi HTA [91] analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [91], [100].

Mając na uwadze konieczność porównania się z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną oraz ostatnie stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 26/2011 z dnia 29 marca 2011 r. dla produktu leczniczego Oralair®, w którym „Wnioskodawca nie wykazał, że skuteczność immunoterapii z zastosowaniem produktów leczniczych Oralair 100 & 300 IR i Oralair 300 IR dorównuje skuteczności aktualnie finansowanych produktów, stosowanych w podskórnej immunoterapii alergenowej [94] ostatecznie uznano, iż komparatorem dla wnioskowanej interwencji będą inne, refundowane produkty lecznicze stosowane w podskórnej immunoterapii alergenowej w alergii na pyłki traw.

Charakterystyka produktów leczniczych refundowanych przez płatnika w terapii odczulającej na pyłki traw przedstawiona została w tabeli poniżej.

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 12. Skład finansowanych z budżetu płatnika szczepionek stosowanych w odczulaniu na pyłki traw [77, 75, 80, 79, 78, 74, 76]

Składnik	Oralair®	Allergovit*	Catalet T*	Novo-Helisen Depot*	Phostal	Pollinex Rye*	Purethal*
<b>Trawy</b>							
<b>Kupkówka pospolita (<i>Dactylis glomerata</i>)</b>	+	+	+	+	+	+	+
<b>Życica trwała (<i>Lolium perenne</i>)</b>	+	-	+	-	+	+	+
<b>Wiechlina łąkowa (<i>Poa pratensis</i>)</b>	+	+	+	+	+	+	+
<b>Tomka wonna (<i>Anthoxanthum odoratum</i>)</b>	+	-	+	-	+	+	+
<b>Tymotka łąkowa (<i>Phelum pratense</i>)</b>	+	+	+	+	+	+	+

\* obok wymienionych alergenów w danym produkcie leczniczym mogą występować jeszcze inne alergeny np. zboża

## 4.2. Pollinex Rye®

**Grupa farmakoterapeutyczna:** alergeny pyłków traw [76].

**Kod ATC:** V01AA02 [76].

**Wskazania do stosowania:** Leczenie chorób alergicznych np. alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek i/lub alergiczna astma oskrzelowa o łagodnym bądź umiarkowanym nasileniu, wynikających z IgE-zależnej alergii na pyłki traw [76].

**Postać farmaceutyczna:** Zawiesina do wstrzykiwań. Biała, mętna zawiesina [76].

**Skład:** Wyciągi alergenowe 13 traw. Szczegółowy skład przedstawia Tabela 12.

Alergeny zostały przekształcone w alergoidy po poddaniu ich działaniu aldehydu glutarowego i są adsorbowane na L-tyrozinie [76].

Tabela 13. Skład Pollinex Rye® [76]

Numer fiołki/ kolor	Dawka (jednostki SU/ml)
1 zielony	600
2 żółty	1600
3 czerwony	4000

### Dawkowanie i sposób podania

#### Dawkowanie

#### Dzieci

Do czasu uzyskania wystarczających danych klinicznych dla Pollinex Rye® nie należy stosować u dzieci do 6 r.ż.

#### Dzieci w wieku powyżej 6 roku życia, dorośli

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku, przy przepisywaniu lub podawaniu preparatu Pollinex Rye® należy wziąć pod uwagę zwiększenia powszechności przeciwwskazań takich jak rozedma płuc, rozstrzenie oskrzelowe itp. lub chorób takich jak upośledzona czynność układu sercowo-naczyniowego.

#### Leczenie podstawowe

Należy podawać trzy wstrzyknięcia, po jednym ze wszystkich 3 fiołek przypadających na leczenie podstawowe.

Leczenie należy rozpocząć od fiołki nr 1, po 7-14 dniach należy podać fiołkę nr 2, a następnie 7-14 dni później fiołkę nr 3, zgodnie z poniższym schematem dawkowania [76].

Tabela 14. Schemat dawkowania dla produktu leczniczego Pollinex Rye® [76]

Numer o kolor fiołki	Schemat dawkowania	Alternatywny schemat dawkowania*
Leczenie początkowe		
Numer 1, zielona	300 SU – 0,5 ml	120 SU – 0,2 ml a następnie 300 SU – 0,5 ml
Numer 1, żółta	800 SU – 0,5 ml	320 SU – 0,2 ml a następnie 800 SU – 0,5 ml
Numer 1, czerwona	2000 SU – 0,5 ml	800 SU – 0,2 a nastąpienie 2000 SU – 0,5 ml
Leczenie podtrzymujące		
Numer 3, czerwony	2000 SU – 0,5 ml	-

Numer o kolor fiolki	Schemat dawkowania	Alternatywny schemat dawkowania*
	2000 – 0,5 ml	-
	2000 SU – 0,5 ml	-

\*Alternatywny sposób dawkowania dla pacjentów mocno uczulonych

#### Leczenie podtrzymujące

W celu kontynuacji leczenia oraz aby uzyskać wzmożoną odpowiedź terapeutyczną, po leczeniu podstawowym można zastosować leczenie podtrzymujące. Składa się ono z jednej fiolki o największej mocy (nr 3). Zalecany schemat dawkowania obejmuje przynajmniej 3 wstrzyknięcia po 0,5 ml z fiolki nr 2 (2000 SU) w zalecanych odstępach 1-4 (najwyżej 6) tygodni pomiędzy każdym wstrzyknięciem, jak wskazano w schemacie dawkowania. Jeśli jednak maksymalna dawka nie była dobrze tolerowana można przeprowadzić leczenie podtrzymujące z zastosowaniem mniejszych dawek.

Leczenie z zastosowaniem preparatu należy zakończyć przed rozpoczęciem okresu pylenia.

Po zakończeniu sezonu pylenia w ramach przygotowań na następny sezon pylenia należy podjąć dalsze leczenie rozpoczynając od leczenia podstawowego [76].

#### Sposób podania

Produkt leczniczy podaje się wyłącznie za pomocą wstrzyknięć podskórnych. Szczepionkę należy podawać powoli i nie naciskając. Nie należy rozcierać miejsca wstrzyknięcia.

Preparat podaje się w różne miejsca na zewnętrznej środkowej części ramienia. Szczepionki w żadnym wypadku nie podaje się domięśniowo ani donaczyniowo [76].

#### Czas trwania leczenia

Zaleca się podawanie produktu leczniczego przez okres od 3 do 5 lat [76].

**Przeciwwskazania:** Pacjentom nie należy podawać preparatu odczulającego w przypadku:

- Chronicznego lub ostrego zakażenia lub zapalenia;
- Wtórnych zmian w narządach podatnych (rozedma płuc, rozstrzenie oskrzelowe itp.);
- Astmy oskrzelowej z trwale upośledzoną czynnością płuc, poniżej 70% natężonej objętości wydechowej pierwszo sekundowej (FEV1), pomimo właściwego podawania leku;
- Choroby autoimmunologicznej, np.: zaburzeń czynności wątroby, nerek, układu nerwowego lub tarczycy lub choroby reumatoidalnej;
- Niedoboru odporności (w tym spowodowanego leczeniem immunosupresyjnym);
- Nowotworu;
- Przyjmowania leków beta-adrenolitycznych;
- Zakazu przyjmowania adrenaliny;
- Zaburzeń przemiany tyrozyny, szczególnie w przypadku tyrozydemii i alkaptonurii, nie należy stosować preparatu Pollinex + Rye®;
- Stwierdzonej nadwrażliwości na którąkolwiek z substancji pomocniczych zawartych w produkcie Pollinex + Rye;
- Dzieci w wieku poniżej 6 lat [76].

**Status rejestracyjny w Polsce:** Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.10.1996 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu R/6848 [76].

**Status refundacyjny w Polsce:** Obecnie produkt leczniczy Pollinex Rye® jest refundowany z środków płatnika publicznego w ramach wykazu leków refundowanych zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 23 kwietnia 2015 roku [94].

### 4.3. Purethal®

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ekstrakty alergenowe pyłków traw [74].

**Kod ATC:** V01AA02 [74].

**Postać farmaceutyczna:** zawiesina do wstrzykiwań [74].

**Wskazania do stosowania:** Immunoterapia (leczenie odczulające) alergii IgE-zależnej pochodzenia wziewnego, z objawami alergicznego nieżytu nosa, alergicznego zapalenia spojówek, astmy oskrzelowej o podłożu alergicznym [74].

**Skład:** Szczegółowy skład przedstawia Tabela 12. 1 ml zawiesiny zawiera: Mieszanki alergenoidów pyłków roślin 500 mikrogramów [74].

#### Dawkowanie i sposób podania

##### Dawkowanie

Produkt leczniczy można stosować przed sezonem pylenia lub przez cały rok. Leczenie rozpoczyna się zawsze od dawki 0,05 ml (pierwsze wstrzyknięcie), a następnie zwiększa się dawki stopniowo w odstępach tygodniowych do osiągnięcia dawki maksymalnej wynoszącej 0,5 ml (lub niższej, indywidualnie ustalonej dla pacjenta). Leczenie początkowe jest zakończone po podaniu najwyższej tolerowanej dawki [74].

Tabela 15. Schemat dawkowania dla produktu leczniczego Purethal® [74]

Numer tygodnia	Numer wstrzyknięcia	Dawka w ml
0 (początek leczenia)	1	0,05
1	2	0,10
2	3	0,20
3	4	0,30
4	5	0,40
5	6	0,50
7	7	0,50
9	8	0,50
11	9	0,50

##### Leczenie początkowe i podtrzymujące przedsezonowe i całoroczne

Leczenie początkowe składa się z 8 wstrzyknięć z jednej fiołki. Leczenie podtrzymujące powinno być rozpoczęte i kontynuowane produktem leczniczym z nowej fiołki.

Leczenie podtrzymujące całoroczne może być prowadzone po 11 tygodniu leczenia. Wstrzyknięcie dokonuje się w odstępach miesięcznych [74].

##### Sposób podania

Przed użyciem należy wstrząsnąć fiołką do uzyskania jednolitej zawiesiny. Wstrzykiwać podskórnie na powierzchni mięśnia prostownika ręki w odległości około 4 cm od wyrostka łokciowego, pośrodku ramienia [74].

##### Czas trwania immunoterapii

Pełny i trwały skutek leczenia uzyskuje się po 3-5 latach stosowania produktu [74].

**Przeciwwskazania:** Przeciwwskazaniami do stosowania leku są:

- Obniżona odporność (np. skutek przyjmowania leków immunosupresyjnych);
- Schorzenia autoimmunologiczne (np. choroba reumatyczna);
- Ciężka astma oskrzelowa, szczególnie przy FEV1 (one-second forced expiratory volume – natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej) utrzymującym się stale na poziomie poniżej 70% wartości należnej lub astmy oskrzelowej glikokortykosteroidozależnej;
- Niewydolność sercowo-naczyniowa, leczenie lekami beta-adrenolitycznymi lub inhibitorami ACE (konwertazy angiotensyny);
- Przeciwwskazania do stosowania adrenaliny (np. nadczynność tarczycy);
- Poważne zaburzenia psychiczne, utrudniony kontakt z pacjentem lub nie stosowanie się do zaleceń lekarza;
- Czynna gruźlica;
- Choroba nowotworowa;
- Dzieci w wieku poniżej 5 lat;
- Ciąża. Jeżeli leczenie zostało rozpoczęte przed zajściem w ciążę, może być kontynuowane w porozumieniu z lekarzem prowadzącym;
- Nadwrażliwość na którykolwiek substancję pomocniczą [74].

**Status rejestracyjny w Polsce:** Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.12.2002 r. Daty przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.09.2007 oraz 29.09.2008 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu - 9754 [74].

**Status refundacyjny w Polsce:** Obecnie produkt leczniczy Purethal® jest refundowany z środków płatnika publicznego w ramach wykazu leków refundowanych zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 23 kwietnia 2015 roku [94].

#### 4.4. Allergovit®

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Wyciągi alergenowe [77].

**Kod ATC:** V01AAXX (XX=02: alergeny traw/zbóż) [77].

**Postać farmaceutyczna:** zawiesina do wstrzykiwań. Produkt leczniczy po wstrząśnięciu wykazuje wyraźne zmętnienie. W zależności od materiału wyjściowego i stężenia, preparaty są różnorodne i niekiedy intensywnie zabarwione [77].

**Wskazania do stosowania:** Immunoterapia (leczenie odczulające) przyczynowa schorzeń alergicznych (IgE-zależnych), tj. alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek, alergiczna astma oskrzelowa itd., wywoływane przez alergeny niemożliwe do wyeliminowania ze środowiska pacjenta [77].

**Skład:** Szczegółowy skład przedstawia Tabela 12.

3 ml zawiesiny w fiolce ze szkła typu I/II ze korkiem z chlorobutylokauczuku i aluminiowym wieczkiem [77].

**Zestaw do leczenia początkowego:** 2 fiolki

Stężenie A – 3 ml

Stężenie B – 3 ml

**Zestaw do leczenia podtrzymującego:** 1 fiolka

Stężenie B – 3 ml

**Dawkowanie i sposób podania**



### Dawkowanie

Dawkowanie musi być indywidualnie dobrane; dawkowanie zalecane ma jedynie znaczenie orientacyjne. Dawkowanie musi być dostosowane do indywidualnego przebiegu terapii

Stopień wrażliwości pacjenta jest określany w oparciu o wywiad i wynik reakcji testowej.

Należy pamiętać o konieczności regularnego zwiększania dawki. Dawkę można zwiększyć tylko w przypadku dobrej tolerancji ostatnio podanej dawki. W przeciwnym razie należy utrzymać lub zmniejszyć ostatnio stosowaną dawkę [77].

**Tabela 16. Schemat dawkowania dla produktu leczniczego Allergovit® [77]**

Stężenie	Dawkowanie ml
<b>A (etykieta jasnoniebieska w paski)</b>	0,10
	0,20
	0,40
	0,60
<b>B (etykieta ciemnoniebieska)</b>	0,15
	0,30
	0,60

### Leczenie początkowe

W przypadku alergenów występujących sezonowo leczenie rozpoczyna się przed sezonem, do 7 tygodni przed spodziewanym okresem pylenia. Iniekcje należy zakończyć ok. 1 tygodnia przed rozpoczęciem pylenia. Leczenie początkowe należy zawsze rozpoczynać od najmniejszej dawki niższego stężenia (stężenie A). Zwiększane dawki produktu powinny być wstrzykiwane w siedmiodniowych odstępach, które w żadnym wypadku nie mogą być skracane, ale mogą zostać wydłużone do 14 dni. W przypadku bardzo wczesnego rozpoczęcia terapii przedsezonowej, znacznie poprzedzającym naturalny okres pylenia, po 14 dniach od osiągnięcia indywidualnej dawki maksymalnej można wykonać kolejną iniekcję. Jednocześnie można stopniowo wydłużać przerwę pomiędzy iniekcjami do 5 tygodni, kończąc je na tydzień przed spodziewanym początkiem pylenia. Jeżeli leczenie początkowe przerwano na dłużej niż 2 tygodnie (do 4 tygodni) od ostatniego wstrzyknięcia, ze względów bezpieczeństwa należy leczenie kontynuować najwyżej połową ostatnio podanej dawki. Jeżeli przerwa trwała dłużej niż 4 tygodnie należy podjąć leczenie od najmniejszej dawki stężenia A. Zwiększanie dawki musi być dokonywane z dużą rozważą, szczególnie u osób silnie uczulonych, przy ewentualnym wprowadzeniu dawek pośrednich, aż do osiągnięcia indywidualnego maksymalnego poziomu tolerancji. Odpowiada on indywidualnej dawce maksymalnej, której nie wolno przekraczać, gdyż mogłoby to prowadzić do wystąpienia alergicznych reakcji niepożądanych. Dawka maksymalna wynosi 0,6 ml stężenia B, ale indywidualna dawka maksymalna dla danego pacjenta może być mniejsza.

### Leczenie podtrzymujące

Leczenie podtrzymujące jest prowadzone najczęściej w kolejnym roku przed sezonem pylenia za pomocą nowego opakowania produktu w stężeniach A i B.

W przypadku kontynuacji leczenia także w okresie kwitnienia można wstrzyknąć od 5 do 20% osiągniętej dawki maksymalnej w dwutygodniowym odstępie, przy czym przerwy pomiędzy iniekcjami można stopniowo wydłużać do 5 tygodni. Po zakończeniu kwitnienia należy podwajać tę obniżoną dawkę w dwutygodniowych odstępach, aż do ponownego osiągnięcia indywidualnej dawki maksymalnej; następnie można stopniowo wydłużać przerwę



pomiędzy iniekcjami do pięciu tygodni. Jeżeli leczenie podtrzymujące zostanie przerwane na 5-6 tygodni od ostatniej iniekcji, ze względów bezpieczeństwa należy kontynuować terapię stosując co najwyżej połowę ostatnio podanej dawki. W przypadku przerwy trwającej dłużej niż sześć tygodni konieczne jest ponowne rozpoczęcie terapii za pomocą stężeń A i B (patrz Leczenie początkowe). Nie jest konieczne zmniejszenie pierwszej dawki z nowego opakowania zestawu do leczenia podtrzymującego [77].

**Przeciwwskazania:** Przeciwwskazaniami do stosowania leku są:

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Niedostatecznie kontrolowana lub lekko ciężka do ciężkiej astma (GINA III/IV) – pomimo odpowiedniej terapii FEV1 < 70% wartości należnej;
- Nieodwracalne zmiany narządu, w którym zachodzi reakcja alergiczna (rozedma płuc, rozstrzenie oskrzeli);
- Schorzenia zapalne/związane z gorączkowaniem, schorzenia ciężkie ostre lub przewlekłe (także nowotworowe);
- Istotna klinicznie niewydolność serca/krążenia – 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 (choroby autoimmunologiczne, choroby kompleksów immunologicznych, defekty immunologiczne);
- Czynna gruźlica płuc;
- Ciężkie zaburzenia psychiczne [77].

**Status rejestracyjny w Polsce:** Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.05.1993. Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.11.1998, 23.02.2004 oraz 05.11.2008 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu - R/0013 [77].

**Status refundacyjny w Polsce:** Obecnie produkt leczniczy Allergovit® jest refundowany z środków płatnika publicznego w ramach wykazu leków refundowanych zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 23 kwietnia 2015 roku [94].

## 4.5. Catalet T®

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ekstrakty alergenowe [80].

**Kod ATC:** V01 AA [80].

**Postać farmaceutyczna:** zawiesina do wstrzykiwań.

Catalet T®, Stężenie 1 jest zawiesiną mleczną

Catalet T®, Stężenie 2 jest zawiesiną mleczną o kremowym odcieniu.

Catalet T®, Stężenie 3 jest zawiesiną jasnobrązową.

Catalet T®, Stężenie 4 jest zawiesiną brązową [80].

**Wskazania do stosowania:** Catalet T® służy do przedsezonowej i całorocznej AIT chorych z IgE-zależną alergią na pyłek traw. Immunoterapia produktem Catalet T® jest zalecana u dorosłych i dzieci od 6 roku życia [80].

**Skład:** Szczegółowy skład przedstawia Tabela 12.

Zestaw do leczenia podstawowego: 25 JS, 250 JS, 2500 JS<sup>1</sup>.

1 ml zawiesiny zawiera:

Stężenie 1 – 25 JS

Stężenie 2 – 250 JS

Stężenie 3 – 2500 JS

Zestaw do leczenia powstrzymującego: 10 000 JS<sup>2</sup>

1 ml zawiesiny zawiera:

Stężenie 4 – 10000 JS [80].

### Dawkowanie i sposób podania

#### Dawkowanie

Odczulanie rozpoczyna się od najniższych dawek, zazwyczaj dawki stężenia 1 zawierającej od 2,5 – 12,5 JS (0,1 ml lub 0,5 ml). Poprzez stopniowe zwiększanie dawki (stężenia 2, stężenia 3, stężenia 4) odwaga dawkę maksymalną, dobrze tolerowaną przez pacjenta, wynoszącą 10 000 JS (1 ml stężenia 4). Immunoterapię należy rozpocząć przed sezonem pylenia traw, w okresie bezobjawowym. W przypadku osiągnięcia dobrej tolerancji dawki 10 000 JS/ml (podtrzymującej) duże wcześniej niż 2 tygodnie przed okresem pylenia traw, wskazane jest powtarzanie tej dawki w odstępach dwutygodniowych.

#### Przykład dawkowania

Jeśli ostatnia dawka przed sezonem pylenia wynosiła 1 ml, to:

- w I roku immunoterapii należy podawać w okresie pylenia 0,2 ml, co 4 tygodnie. Po okresie pylenia należy stopniowo zwiększać dawkę w odstępach 1 tygodnia – 0,4 ml; 0,6 ml oraz 1 ml.
- w II roku immunoterapii należy podawać w okresie pylenia 0,3 ml co 4 tygodnie. Po okresie pylenia należy stopniowo zwiększać dawkę w odstępach 1 tygodnia – 0,6 ml; 0,8 ml oraz 1 ml.

<sup>1</sup> JS jednostka standaryzowana

<sup>2</sup> JS jednostka standaryzowana

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza problemu decyzyjnego

- w III roku immunoterapii należy podawać w okresie pylenia 0,4 ml, co 4 tygodnie. Po okresie pylenia należy stopniowo zwiększać dawkę w odstępach 1 tygodnia - 0,8 ml oraz 1 ml.

Pełną dawkę podtrzymującą (1 ml) lub inną indywidualnie dobraną dawkę dla pacjenta podawać co 4 tygodnie do momentu rozpoczęcia kolejnego sezonu pylenia.

Zwiększanie dawki podczas cyklu odczulania jest możliwe tylko wtedy, gdy ostatnia dawka była dobrze tolerowana. Nie przekraczać dawki 1 ml.

W przypadku odczulania przedsezonowego w kolejnych latach można rozpocząć odczulanie od nieco wyższych dawek niż te zastosowane jako ostatnie w poprzednim sezonie [80].

Tabela 17. Schemat odczulania przedsezonowego dla produktu leczniczego Catalet T® [80]

Kategoria pacjentów	Catalet T – dawki w ml			
	Stężenie I 25 JS/ml	Stężenie II 250 JS/ml	Stężenie III 2500 JS/ml	Stężenie IV 10 000 JS/ml
Ciężkie objawy alergii	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml	0,2 ml
	0,5 ml	0,3 ml	0,3 ml	0,5 ml
	-	0,5 ml	0,5 ml	1,0 ml
Umiarkowane objawy alergii	0,5 ml	0,1 ml	0,1 ml	0,2 ml
	-	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
	-	-	-	1,0 ml
Łagodne objawy alergii	-	0,1 ml	0,1 ml	0,2 ml
	-	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
	-	-	-	1,0 ml
Odstępy pomiędzy dawkami w obrębie tego samego stężenia	7 dni	7 dni	14 dni	14 dni
Odstępy pomiędzy dawkami przy przejściu do wyższego stężenia	7 dni	14 dni	14 dni	14 dni

#### Sposób podania

Podawać głęboko podskórnie nie rozcierając miejsca wstrzyknięcia.

#### Czas trwania leczenia

Całkowity okres leczenia wynosi od 3 do 5 lat [80].

**Przeciwwskazania:** Przeciwwskazaniami do stosowania leku są:

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Ostre i przewlekłe stany zapalne;
- Ciężkie choroby immunologiczne lub niedobory immunologiczne (z wyłączeniem autoimmunologicznych np. cukrzycy typu I, stwardnienia rozsianego, gdzie immunoterapia wywiera korzystne działanie poprzez swoiste zahamowanie lub przerwanie patologicznej odpowiedzi immunologicznej przez wytworzenie stanu tolerancji);
- Ciężkie zaburzenia psychiczne;
- Choroby nowotworowe;
- Leczenie lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne (beta-blokerami);
- Słaba współpraca chorego;
- Ciężka astma oporna na leczenie farmakologiczne I (lub) chorzy z nieodwracalną obturacją oskrzeli (FEV1 < 70% wartości należącej przy odpowiednim leczeniu farmakologicznym);
- Niewydolność narządów wewnętrznych (wątroby, śledziony, nerek, tarczycy);
- Istotna klinicznie niewydolność serca/krążenia – przy schorzeniach sercowo-naczyniowych zwiększone ryzyko działań niepożądanych po podaniu adrenaliny;
- Dzieci do piątego roku życia z wyjątkiem określonych wskazań [80].

**Status rejestracyjny w Polsce:** Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.11.1989 r. Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 05.02.1999, 24.03.2004 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu - R/0110 [80].

**Status refundacyjny w Polsce:** Obecnie produkt leczniczy Catalet T® jest refundowany z środków płatnika publicznego w ramach wykazu leków refundowanych zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 23 kwietnia 2015 roku [94].

#### 4.6. Novo-Helisen Depot®

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Wyciągi alergenowe [79].

**Kod ATC:** V01AAXX (XX=02: alergeny traw/zbóż) [79].

**Postać farmaceutyczna:** zawiesina do wstrzykiwań. Produkt leczniczy po wstrząśnięciu wykazuje wyraźne zmętnienie. W zależności od materiału wyjściowego i stężenia produkt są różnorodnie i niekiedy intensywnie zabarwione [79].

**Wskazania do stosowania:** Wyciągi alergenowe przeznaczone do odczulania w schorzeniach alergicznych IgE-zależnych takich jak alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek, alergiczna astma oskrzelowa, itd. Wywoływane przez alergeny niemożliwe do wyeliminowania ze środowiska pacjenta [79].

**Skład:** Szczegółowy skład przedstawia Tabela 12.

Wyciągi alergenowe pochodzenia roślinnego. Skład produktu dobierany jest indywidualnie w zależności od spektrum uczulenia chorego.

Standaryzacja jest prowadzona w TU (jednostkach terapeutycznych) lub PNU (jednostkach azotu białkowego).

Wyciągi alergenowe pochodzenia roślinnego (pyłki):

Stężenie 0 zawiera 5 TU/ml lub 2,5 PNU/ml

Stężenie 1 zawiera 50 TU/ml lub 25 PNU/ml

Stężenie 2 zawiera 500 TU/ml lub 250 PNU/ml

Stężenie 3 zawiera 5000 TU/ml lub 2500 PNU/ml [79].

## Dawkowanie i sposób podania

### Dawkowanie

Wielkość dawki dobierana jest indywidualnie.

### Leczenie początkowe

W przypadku alergenów sezonowych leczenie rozpoczyna się przed sezonem, czyli ok. 4 miesiące przed oczekiwany okres pylenia. Iniekcje należy zakończyć ok 2 tygodni przed rozpoczęciem pylenia. Leczenie początkowe rozpoczyna się zawsze od najmniejszej dawki najniższego stężenia (stężenia I).

U dzieci i silnie uczulonych pacjentów immunoterapię alergenową prowadzi się według schematu dawkowania dla „wysoce wrażliwych”, rozpoczynając ją, w razie potrzeby, nawet od stężenia 0 (stężenie 0 = 1:10 stężenia I). 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 w wyjątkowych przypadkach, ponieważ może im towarzyszyć większa częstość reakcji miejscowych i uogólnionych o większym nasileniu.

Jeśli leczenie początkowe zostanie przerwane dłużej niż dwa (do czterech) tygodnie od ostatniej iniekcji, podczas podejmowania terapii należy ze względów bezpieczeństwa podać najwyżej połowę ostatnio podanej dawki.

W przypadku przerw trwających dłużej niż cztery tygodnie należy na nowo podjąć terapię najmniejszą dawką najniższego stężenia (stężenie I lub 0). Zwiększanie dawki musi być dokonywane z dużą rozważą, szczególnie u dzieci i silnie uczulonych pacjentów, ewentualnie z zastosowaniem etapów pośrednich, aż do indywidualnej granicy tolerancji. Wyznacza ona indywidualną dawkę maksymalną, której nie wolno przekraczać, gdyż mogłoby to doprowadzić do wystąpienia alergicznych reakcji niepożądanych. Dawka maksymalna w jednym wstrzyknięciu wynosi 1,0 ml stężenia 3, ale indywidualna dawka maksymalna dla danego pacjenta może być mniejsza.

Po osiągnięciu indywidualnej dawki maksymalnej można stopniowo wydłużać przerwę pomiędzy iniekcjami do 4 tygodni, a następnie do 6 tygodni, w przypadku alergenów pyłku do 2 tygodni przed spodziewanym rozpoczęciem okresu pylenia.

### Leczenie podtrzymujące

W przypadku alergenów sezonowych (np. alergenów pyłku roślin) leczenie podtrzymujące może być prowadzone alternatywnie, przedsezonowo lub całorocznie.

### Schemat przedsezonowy

W okresie pylenia z powodu naturalnej ekspozycji nie są wykonywane żadne iniekcje [79].

Tabela 18. Schemat odczulania dla produktu leczniczego Novo-Helisen depot® [79]

Stężenie	Wysoka wrażliwość dawka w ml	Dawka indywidualna w ml
	0,20	
<b>0</b>	0,40	
<b>etykieta</b>	0,60	
<b>żółta</b>	0,80	
	0,05	
<b>I</b>	0,10	0,10
<b>etykieta</b>	0,20	0,20
<b>zielona</b>		
	0,40	0,40
	0,60	

Stężenie	Wysoka wrażliwość dawka w ml	Dawka indywidualna w ml
	0,80	0,80
	0,05	
<b>2</b>	0,10	0,10
<b>etykieta</b>	0,20	0,20
<b>pomarańczowa</b>		
	0,40	0,40
	0,60	
	0,80	0,80
	0,05	
<b>3</b>	0,10	0,10
<b>etykieta</b>	0,20	0,20
<b>czerwona</b>	0,30	
	0,40	0,40
	0,50	
<b>Dawka</b>	0,60	0,60
<b>maksymalna</b>	0,70	
<b>1,0 ml</b>	0,80	0,80
<b>Stężenia 3</b>	0,90	
	1,00	1,00

#### Sposób podania

Iniekcje muszą być wykonywane przez lekarza w sterylnych warunkach, powoli i głęboko podskórną na zewnętrznej powierzchni ramienia, o szerokość dłoni ponad łokciem, za pomocą krótko zeszlifowanej igły do wstrzykiwań.

Głęboką iniekcję podskórną można ułatwić przez utworzenie fałdu skórno. Po podaniu produktu należy uciskać miejsce iniekcji przez około pięć minut. Po każdej iniekcji pacjent musi pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 30 minut, po czym jego stan powinien być oceniony przez lekarza. Dawki 0,5-1 ml mogą być podzielone i podawane w obydwa ramiona.

#### Czas trwania leczenia

Całkowity okres leczenia wynosi na ogół 3 lata, w miarę możliwości rok po wyraźnym złagodzeniu objawów lub ich ustąpieniu [79].

**Przeciwwskazania:** Przeciwwskazaniami do stosowania leku są:

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Niedostatecznie kontrolowana lub lekko ciężka do ciężkiej astma (GINA III/IV) – pomimo odpowiedniej terapii FEV1 < 70% wartości należnej;
- Nieodwracalne zmiany narządu, w którym zachodzi reakcja alergiczna (rozedma płuc, rozstrzenie oskrzeli);
- Schorzenia zapalne/związane z gorączkowaniem, schorzenia ciężkie ostre lub przewlekłe (także nowotworowe);



- Istotna klinicznie niewydolność serca/krążenia – przy schorzeniach sercowo-naczyniowych zwiększone ryzyko działań niepożądanych po podaniu adrenaliny
- Leczenie lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne (beta-blokerami)
- Stwardnienie rozsiane
- Schorzenia układu immunologicznego (choroby autoimmunologiczne, choroby kompleksów immunologicznych, defekty immunologiczne);
- Czynna gruźlica płuc;
- Ciężkie zaburzenia psychiczne [79].

**Status rejestracyjny w Polsce:** Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.05.1993r. Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.11.1998, 23.02.2004, 05.11.2008 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu - R/0007 [79].

**Status refundacyjny w Polsce:** Obecnie produkt leczniczy Novo-Helisen Depot® jest refundowany z środków płatnika publicznego w ramach wykazu leków refundowanych zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 23 kwietnia 2015 roku [93].

#### 4.7. Phostal®

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Wyciągi alergenowe [78].

**Kod ATC:** V01AA [78].

**Postać farmaceutyczna:** zawiesina do wstrzykiwań. Zawiesina o zabarwieniu białawym lub lekko żółto-brązowym w zależności od rodzaju alergenu i jego stężenia [78].

**Wskazania do stosowania:** Schorzenia alergiczne o charakterze sezonowym lub całorocznym (typ I alergii wg. Gella i Coombsa), objawiające się nieżytem nosa, zapaleniem spojówek, atopową astmą oskrzelową. Celem immunoterapii alergenowej jest zapobieganie skutkom klinicznym, wynikającym z kontaktu osoby uczulonej z danym alergenem [78].

**Skład:** Szczegółowy skład przedstawia Tabela 12.

Wyciągi alergenowe lub ich mieszanki w połączeniu z mannitolem. Ilość mannitolu nie przekracza 40 mg/ml. I fiolka (5 ml) zawiera wyciągi alergenowe o stężeniu 0,01, 0,1, 1,0 10 IR\*/ml (standaryzowany wyciąg alergenowy) lub wyciągi alergenowe o stężeniu 0,01, 0,1, 1,0 10 IC\*/ml (niestandaryzowany wyciąg alergenowy). Skład jakościowy substancji czynnej może być dobierany indywidualnie [78].

## Dawkowanie i sposób podania

### Dawkowanie

#### Leczenie podstawowe

Dawkę należy stopniowo zwiększać, aż do momentu osiągnięcia dawki podtrzymujące (maksymalnej dawki tolerowanej) zgodnie z poniższym schematem.

#### Leczenie podtrzymujące

Maksymalna dobrze tolerowana dawka powinna być powtarzana, co 15 dni, a następnie co 1 miesiąc lub dłużej. Nie należy przekraczać odstępu 6 tygodniowego pomiędzy kolejnymi iniekcjami. Jeśli czas pomiędzy iniekcjami będzie dłuższy niż 6 tygodni, należy zmniejszyć dawkę.

Tabela 19. Dawkowanie produktu leczniczego Phostal® [78]

Dzień	Numer iniekcji	Fiolka	Objętość (ml)	Częstość podawania
D0	1		0,10	
D7	2	0,01 IR/ml lub 0,01 IC/ml	0,20	1 wstrzyknięcie raz w tygodniu
D14	3	szare wieczko)	0,40	
D21	4		0,80	
D28	5		0,10	
D35	6	0,1 IR/ml lub 0,1 IC/ml	0,20	1 wstrzyknięcie raz w tygodniu
D42	7	(żółte wieczko)	0,40	
D49	8		0,10	
D56	9		0,10	
D63	10	1 IR/ml lub 1 IC/ml	0,20	1 wstrzyknięcie raz w tygodniu
D70	11	(zielone wieczko)	0,40	
D77	12		0,10	
D84	13		0,10	
D91	14	10 IR/ml lub 10 IC/ml	0,20	1 wstrzyknięcie raz w tygodniu
D98	15	(niebieskie wieczko)	0,40	
D105	16		0,60	
D112	17		0,80	

### Sposób podania

Produkt należy podawać głęboko podskórnie, raz w tygodniu. Pacjent powinien pozostać pod ścisłą kontrolą lekarza przez 30 minut od momentu podania każdej dawki [78].

### Czas trwania leczenia

Leczenie prowadzi się przez okres od 3 do 5 lat [78].

**Przeciwwskazania:** Przeciwwskazaniami do stosowania leku są:

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Niedostatecznie kontrolowana astma oskrzelowa;
- Niedobory odporności;
- Choroby nowotworowe;
- Choroby autoimmunologiczne;
- Współistniejące leczenie beta-adenolitykami [78].

**Status rejestracyjny w Polsce:** Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.07.2000r. Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.08.2005, 25.08.2006, 05.02.2008 oraz 31.08.2010 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu - 8201 [78].

**Status refundacyjny w Polsce:** Obecnie produkt leczniczy Phostal® jest refundowany z środków płatnika publicznego w ramach wykazu leków refundowanych zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 23 kwietnia 2015 roku [93].

## 5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [91], 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 między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych agencji rejestracyjnych oraz towarzystw zajmujących się leczeniem alergicznego nieżytu nosa.

Celem leczenia alergicznego nieżytu nosa i alergicznego zapalenia spojówek jest głównie opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom i chorobom współistniejącym z ANN. Jedynym leczeniem modyfikującym przebieg choroby i wpływającym bezpośrednio na jej mechanizmy jest immunoterapia alergenowa.

Zidentyfikowano trzy aktualne dokumenty prestiżowych organizacji o międzynarodowym zasięgu, odnoszące się do punktów końcowych w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez towarzyszącym zapaleniem spojówek: WAO (2007) [2], EMA (2008[1]), EAACI (2014) [9]. Wszystkie z wyżej wymienionych organizacji zajmują podobne stanowisko odnośnie rekomendowanych efektów stosowania immunoterapii alergenowej.

Pierwszorzędowe punkty końcowe powinny odzwierciedlać zarówno nasilenie objawów jak i zużycie leków antyalergicznym w trakcie terapii, wydawanych "na żądanie" dla złagodzenia objawów. Wszystkie dokumenty podkreślają fakt braku istnienia zwalidowanej skali, która pozwala ocenić oba te aspekty z osobna jak i również zintegrować je w jedną [2],[1],[9]. Niektórzy badacze, z uwagi na niedostępność powszechnie akceptowanej skali, postulują oddzielną analizę skal nasilenia objawów i zużycia leków jako pierwszorzędowych punktów końcowych [73].

Istnieje wiele różnych skal do oceny objawów i zużycia leków, co przekłada się na istotną różnorodność w zakresie doboru skali w badaniach dla szczepionek. [9]. Najszerzej rekomendowaną skalą do oceny nasilenia objawów ANN i AC jest RTSS (*Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score*). Skala ta opiera się na przyporządkowaniu każdemu z sześciu objawów nasilenia w skali od 0-3. Do ocenianych objawów należą cztery ze strony nosa: świąd nosa, kichanie, wyciek wydzieliny z nosa, zatkanie z nosa oraz dwa ze strony oczu: łzawienie i swędzenie spojówek. Gdy pacjent nie odczuwa wyżej opisanego objawu, w skali nasilenia przyznaje mu się 0 punktów, jeśli objawy są łagodne 1 punkt, gdy umiarkowane 2 punkty, natomiast największą ilość punktów (3) gdy nasilenie objawów jest duże i uniemożliwia mu codzienne funkcjonowanie. Maksymalnie w skali RTSS pacjent może osiągnąć wynik 18 punktów. Praktykuje się także określanie nasilenia każdego z objawów osobno, skala ta nosi nazwę ISS (*Individual Symptom Score*) [2],[1],[9].

Dla skali RTSS została określona minimalna istotna klinicznie (MID) różnica która według jednych źródeł wynosi 20% [72], podczas gdy według innych - 1,1 do 1,3 [92] (Tabela 20).

Nie istnieje żadna skala opisująca zużycie leków antyalergicznym. Zaleca się stopniowanie w podawaniu leków (pierwszą linię powinny stanowić blokery receptora H1, gdy nie są skuteczne pacjent powinien otrzymać donosowe GKS, potem doustne GKS). Każdemu z rodzaju medykamentów należy przyporządkować odpowiednią wagę (1-3). Wg rekomendacji lekom o działaniu przeciwhistaminowym powinno się przyznać 1 punkt, donosowym GKS 2 punkty, doustnym 3 punkty. W przypadku niekorzystania z leków antyalergicznym, przyznaje się 0 punktów [2], [9] (Tabela 20).

Jakość życia chorych na nieżyt nosa w umiarkowanym stopniu koreluje z bardziej klasycznymi metodami oceny stosowanymi w badaniach klinicznych, takimi jak skala punktowa oceniająca objawy występujące w ciągu dnia. Sugeruje się, że klasyczne metody charakterystyki chorych pozwalają jedynie na częściową ocenę nasilenia choroby u danego pacjenta. Przyjmując ten punkt widzenia, wskazana jest ocena z wykorzystaniem kwestionariuszy HRQL równoległe z klasycznymi metodami oceny klinicznej. W leczeniu alergicznego nieżytu nosa stosowana jest skala *Rhinoconjunctivitis Quality of Life (RQOL)*.

Najnowsze rekomendacje EAACI proponują wykorzystanie do oceny efektów immunoterapii skali CSMS (*Combined Symptom and Medication Score*), bazującej na zaleceniach EMA i WAO, uwzględniającą nasilenie objawów i zużycie leków [9] (Tabela 20).

Tabela 20. Proponowana przez EAACI skala CSMS [9]

Skala nasilenia objawów (dSS, ang. daily Symptom Score)	
<b>Nasilenie każdego z poniższych objawów</b>	0=brak objawów 1=objawy łagodne, zauważalne 2=objawy umiarkowane, dobrze zauważalne 3=objawy ciężkie, wpływające na codzienną aktywność życiową np. sen
<b>Objawy ze strony nosa</b>	swędzenie kichanie katar (wydzielina z nosa) zatkany nos
<b>Objawy ze strony oczu</b>	swędzenie/zaczerwienienie oczu łzawienie oczu
<b>dSS</b>	uśredniona wartość dla 6 objawów, maksymalnie 18/6=3 punkty
Skala zużycia leków antyalergicznyc (dMS, ang. daily Medication Score)	
<b>Rodzaj leku</b>	punkty
<b>Brak</b>	0
<b>Leki antyhistaminowe (doustne, donosowe, dospójówkowe)</b>	1
<b>GKS donosowe</b>	2
<b>GKS doustne</b>	3
Skala nasilenia objawów i zużycia leków (CSMS, ang. Combined Symptom and Medication Score)	
<b>CSMS</b>	Maksymalnie 6 punktów, dSS (0-3) + dMS (0-3)

Wg WAO, EMA i EAACI zalecane jest rozważenie, jako drugorzędowych punktów końcowych:

- skal oceniających nasilenie objawów i zużycie leków antyalergicznyc w sposób odrębny (ISS, TMS (*Total Medication Score*))
- oceny jakości życia (RQLQ (*Rhinoconjunctivitis Life Quality*));
- oceny kontroli objawów (SFD (*Symptom Free Days*), *well days*, *severe days*)

- oceny bezpieczeństwa [1],[2],[9].

Głównym celem immunoterapii alergenowej jest uzyskanie trwałego efektu klinicznego, związanego z mechanizmem tolerancji układu immunologicznego na alergeny, dlatego badania kliniczne w AIT muszą być prowadzone długofalowo, nawet kilka lat po zakończeniu leczenia odczulającego. Konieczna jest złożona ocena terapii obejmująca jej skuteczność w pierwszym sezonie i (lub) po kilku miesiącach badania (badania krótkoterminowe), efekt kliniczny uzyskany w 2. i 3. roku odczulania, modyfikację przebiegu choroby w aspekcie nowych uczuleń i zapobiegania astmie oraz trwały brak objawów chorobowych po zakończeniu leczenia [1].

Alergenowa immunoterapia wiąże się z możliwością wystąpienia różnych zdarzeń niepożądanych. W ramach oceny bezpieczeństwa należy brać pod uwagę ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych (AE, ang. *adverse event*) w trakcie leczenia (z uwzględnieniem lekkich, umiarkowanych i ciężkich), zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse event*), rezygnacji z udziału z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zmiany parametrów laboratoryjnych (hematologia, testy biochemiczne, badanie moczu). Szczególnie wnikliwej ocenie należy poddać reakcje alergiczne, sklasyfikowane ze względu na czas wystąpienia objawów (reakcje wczesne  $\leq 30$  minut po aplikacji i późne  $\geq 30$  minut) oraz lokalizację (miejscowe i uogólnione) [1], [2].

Wyżej opisane wytyczne dotyczą także punktów końcowych w badaniach skuteczności immunoterapii alergenowej u dzieci [1].

Mając na uwadze dane literaturowe, (opinie ekspertów klinicznych oraz dostępność danych w zakresie punktów końcowych) do ostatecznej oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano:

- I. skuteczność kliniczną;
  - ocenę nasilenia objawów i/lub zużycie leków antyalergicznycch w sposób odrębny oraz łączny; (różne skale m.in. RTSS);
  - ocenę jakości życia zgodnie z kwestionariuszem *Rhinoconjunctivitis Life Quality (RQOL)*;
  - ocenę stopnia dyscypliny terapeutycznej (*compliance*)

## 2. profil bezpieczeństwa

- zgony;
- wycofanie/ utrata z badania;
- miejscowe działania niepożądane (w tym te pojawiające się w trakcie leczenia oraz późne i wczesne);
- ogólne działania niepożądane (w tym te pojawiające się w trakcie leczenia oraz późne i wczesne).

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.



## 6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [91], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku badań typu RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji.

Zgodnie z rekomendacjami agencji rejestrujących produkty lecznicze do przeglądu systematycznego zostaną włączone jedynie randomizowane badania kliniczne, w których zastosowano podwójne zaślepienie. Biorąc pod uwagę, iż część ocenianych punktów końcowych ma charakter subiektywny, a pacjenci sami oceniają efekty leczenia, zastosowanie w badaniach podwójnego zaślepienia (zarówno badacza jak i pacjenta) jest krytyczne gdyż pozwala na wyeliminowane zniekształcenia wyników [70].

W przypadku badań *head to head* bezpośrednio porównujących efekty leczenia Oralair® z wybranymi komparatorami podjęta zostanie próba porównania pośredniego przez wspólny komparator – placebo.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji (Oralair®).

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Oralair®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej.

## 7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Oralair® przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 21. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)**

Kryteria włączenia ( wg PICOS)	
<b>Populacja (wskazanie)</b>	Dorośli, młodzież i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z alergicznym nieżytem nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanym przez alergeny pyłków traw z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby
<b>Interwencja</b>	Oralair® w dawce 100/300 IR oraz 300 IR (rozpoczęcie leczenia na okres 4 miesiące przed planowanym sezonem pylenia do zakończenia sezonu pylenia)
<b>Komparatory</b>	Allergovit®, Catalet T®, Phostal®, Pollinex Rye®, Purethal®, Novo-Helisen depot® (różne schematy leczenia)
<b>Wyniki</b>	Ocena nasilenia objawów towarzyszących chorobie, zużycie leków stosowanych doraźnie w celu złagodzenia objawów choroby, jakość życia chorych, bezpieczeństwo
<b>Typ badań</b>	Randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie zaślepionej próby
<b>Inne</b>	Prace opublikowane w postaci pełnych tekstów w językach polskim, angielskim, francuskim oraz niemieckim

## 8. ZAŁĄCZNIKI

Tabela 22. Technologie stanowiące komparatory dla interwencji ocenianej – status finansowania w Polsce [100]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, sposób spożycia, przeznaczenia specjalnego żywienia	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Koszt ref. NFZ [PLN]
Alergeny pyłków roślin	Allergovit, zawiesina do wstrzykiwań podskórnych, stężenie: A - 1000 TU/ml; B - 10000 TU/ml	2 fiol. po 3 ml (stężenia A i B)	590999000 316	2 43, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podstawowego	304,82	320,06	335,57	155,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	183,02	152,55
Alergeny pyłków roślin	Allergovit, zawiesina do wstrzykiwań podskórnych, stężenie B - 10000 TU/ml	1 fiolela 3 ml (stężenie B)	590999000 323	2 44, Alergeny pyłków roślin - produkty do podtrzymującego leczenia	287,88	302,27	320,44	244,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	78,67	241,77
Alergeny pyłków roślin	Catalet T, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 25 JS/ml; 2 - 250 JS/ml; 3 - 2500 JS/ml	3 fiolela 2 ml (stężenie 1-3)	590999001 018	2 43, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podstawowego	77,86	81,75	97,26	97,26	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20	94,06
Alergeny pyłków roślin	Catalet T, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 4 - 10000 JS/ml	1 fiolela 2 ml (stężenie 4)	590999001 025	2 44, Alergeny pyłków roślin - produkty do podtrzymującego leczenia	70,03	73,53	91,70	91,70	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20	88,50

Novo-Helisen										
Depot, zawiesina do wstrzykiwań podskórnych, stężenie: 1 - 50 TU/ml lub 25 PNU/ml; 2 - 500 TU/ml lub 250 PNU/ml; 3 - 5000 TU/ml lub 2500 PNU/ml		3 fioła 4,5 ml (stęż. 1-3)	5909990000715	2143, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podstawowego	397,12	416,98	432,49	155,75	279,94	152,55
Alergeny pyłków roślin				We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt					
Novo-Helisen										
Depot, zawiesina do wstrzykiwań podskórnych, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 2500 PNU/ml		1 but.a 9,5 ml (stęż.3)	5909990000739	2144, Alergeny pyłków roślin - produkty do podtrzymującego	414,10	434,81	452,98	244,97	211,21	241,77
Alergeny pyłków roślin				We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt					
Phostal, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 0,01 IR/ml; 0,1 IR/ml; 1 IR/ml; 10 IR/ml lub stężenie 0,01 IC/ml; 0,1 IC/ml; 1 IC/ml; 10 IC/ml		4 fioła 5 ml	5909990820115	2143, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podstawowego	133,56	140,24	155,75	155,75	3,20	152,55
Alergeny pyłków roślin				We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt					
Phostal, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 10 IR/ml lub 10 IC/ml		1 fioła 5 ml	5909990820122	2144, Alergeny pyłków roślin - produkty do podtrzymującego	133,56	140,24	158,41	158,41	3,20	155,21
Alergeny pyłków roślin				We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt					
Pollinex+Rye, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 600 SU/ml; 2 - 1600 SU/ml; 3 - 4000 SU/ml		3 fioł. a 1 ml (stężenie 1-3)	5909990684816	2143, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podstawowego	133,56	140,24	155,75	155,75	3,20	152,55
Alergeny pyłków roślin				We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt					
Pollinex+Rye, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 3 - 4000 SU/ml		3 fioł. a 1 ml (stężenie 1-3)	5909990684823	2144, Alergeny pyłków roślin - produkty do podtrzymującego	133,56	140,24	158,41	158,41	3,20	155,21
Alergeny pyłków roślin				We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt					

**Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza problemu decyzyjnego**

Alergeny pyłków roślin	Purethal, zawiesina do wstrzykiwań, 20000 AUM/ml	1 fiola 1,5 ml (steżenie 3)	5909990975419	2144, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego	216,00	226,80	244,97	244,97	241,77	3,20	ryczałt	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
Mieszanki wyciągów alergenowych (pochodzenia roślinnego, zwierzęcego, roztoczy, grzybów)	Phostal, zawiesina do wstrzykiwań, steżenie: 0,01 IR/ml; 0,1 IR/ml; 1 IR/ml; 10 IR/ml lub steżenie 0,01 IC/ml; 0,1 IC/ml; 1 IC/ml; 10 IC/ml	4 fiola 5 ml	5909990820511	2145, Alergeny różne mieszane - produkty do leczenia podstawowego	133,56	140,24	155,75	155,75	152,55	3,20	ryczałt	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
Mieszanki wyciągów alergenowych (pochodzenia roślinnego, zwierzęcego, roztoczy, grzybów)	Phostal, zawiesina do wstrzykiwań, steżenie 10 IR/ml lub 10 IC/ml	1 fiola 5 ml	5909990820528	2146, Alergeny różne mieszane - produkty do leczenia podtrzymującego	133,56	140,24	155,75	155,75	152,55	3,20	ryczałt	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

## 9. PIŚMIENNICTWO

1. EMA. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. CHMP/EWP/18504/ 2006. 2008.
2. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockett RF, Malling HJ et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007;62:317–324.
3. Leith E, Bowen T, Butcher J, Fischer D, Kim H, Moote B, Small P, Stark D, Wasserman S. Consensus Guidelines on Practical Issues of Immunotherapy—Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI). *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2006 Jun 15;2(2):47–61. doi: 10.1186/1710-1492-2-2-47
4. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, Bousquet J, Calderón M, Compalati E, Durham SR, van Wijk RG, Larenas-Linnemann D, Nelson H, Passalacqua G, Pfaar O, Rosário N, Ryan D, Rosenwasser L, Schmid-Grendelmeier P, Senna G, Valovirta E, Van Bever H, Vichyanond P, Wahn U, Yusuf O. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.* 2014 Mar 28;7(1):6
5. Cox L, Nelson H, Lockett R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, Nelson M, Weber R, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Khan DA, Lang DM, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles S, Wallace D. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jan;127(1 Suppl):S1–55
6. Walker SM, Durham SR, Till SJ, Roberts G, Corrigan CJ, Leech SC, Krishna MT, Rajakulasingham RK, Williams A, Chantrell J, Dixon L, Frew AJ, Nasser SM; British Society for Allergy and Clinical Immunology. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2011 Sep;41(9):1177–200.
7. Jutel M, Bartkowiak-Emeryk M, Bręborowicz A et al. Podjęzykowa immunoterapia alergenowa – stanowisko Sekcji Immunoterapii Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Polish Journal of Allergology* 2014;1;30–37.
8. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E; EAACI, Immunotherapy Task Force. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy.* 2006;61 Suppl 82:1–20.
9. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Jacobsen L, Malling HJ, Mösges R, Papadopoulos NG, Rak S, Rodriguez del Rio P, Valovirta E, Wahn U, Calderon MA; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2014 Jul;69(7):854–67.
10. Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa. Wytoczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. wyd. Aktis, Łódź 2012.
11. Rogala B, Świerczyńska-Krępa M, Brożek J. Alergiczny nieżyt nosa. W: (red.) Szczeklik A. Interna Szczeklika – podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
12. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5 Suppl):S147–334.
13. Rutkowski R, Koszyła-Hojna B, Rutkowska J. Alergiczny nieżyt nosa – problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku. *Pneumonol Alergol Pol.* 2008;76(5):348–52.
14. Rapiętko P, Dżaman K, Modrzyński M, Lipiec A, Zaręba U, Stankiewicz W, Wojdas A, Ratajczak J, Jaczak M, Jurkiewicz D. Badanie jakości życia pacjentów z alergicznym nieżyciem nosa. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska [Med]* 2005; 60 (16 Suppl):S451–455.
15. Lewandowska-Polak A. Alergiczny nieżyt nosa i astma oskrzelowa – koncepcja ARIA jako wyzwanie dla lekarza. *Alerg Astma Immun.* 2009;14(1):7–13.
16. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994;94: 895–901.
17. Settiple RJ, Settiple GA. IgE and the allergy-asthma connection in the 23-year follow-up of Brown University students. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21: 221–225.
18. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63 (86Suppl):S8–160.
19. Samoliński B et al. Epidemiology of allergic diseases in Poland 2014
20. Samoliński B, Sybilski A, 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, Godlib T, Samolińska-



- Zawisza U, Hałat Z, Dmochowska D, Kruczkowska G, Jakubowska K. Alergiczny nieżyt nosa w świetle badania ECAP. *Alergia* 2009; 2: 41-44.
21. Samoliński B, Hałat Z, Samolińska-Zawisza U. Epidemiologia nieżytów nosa, astmy i AZS na podstawie badań ECRHS i ISAAC w Polsce. *Alergia* 2007;3:10-12.
  22. Bręborowicz A, Burchardt B, Pieklik H. Astma, alergiczny nieżyt nosa i atopowe zapalenie skóry u dzieci w wieku szkolnym. *Pneumonol Alergol Pol* 1995;63(3-4):157-161.
  23. Pawlińska-Chmara R, Wronka I, Muc M. Prevalence and correlates of allergic diseases among children. *J Physiol Pharmacol* 2008;59(Suppl. 6):549-556.
  24. Emeryk A, Chojna E, Bartkowiak-Emeryk M, Postępski J. Prevalence of asthma and some respiratory symptoms in the years 1995 and 2001 in schoolchildren from rural regions of Poland. *Ann Agric Environ Med* 2004;11(1):63-66.
  25. Stelmach I, Smejda K, Kaczmarek J, Stelmach W, Kuna P. Prevalence of atopy and atopic diseases in children living in an orphanage in Lodz area—pilot study. *Pol Merkur Lekarski* 2006;20(119):531-534.
  26. Kubik M, Grzelewska-Rzymkowska I, Kardas-Sobantka D. The prevalence of atopic diseases among children and adolescents and describing the strongest risk factor of developing these diseases. *Pol Merkur Lekarski* 2004;17(99):220-224.
  27. Lis G, Bręborowicz A, Cichoń-Jarosz E, Światły A, Głodzik I, Gazurek D, et al. Increasing prevalence of asthma in school children – ISAAC study (International Study of Asthma and Allergies in Children). *Pneumonol Alergol Pol* 2003;71(7-8):336-343.
  28. Jaźwiec-Kanyon B, Szkliniarz P. Allergies in children from Sosnowiec, Poland. *Wiad Lek* 2002;55(Suppl. 1):164-169.
  29. Czarnobilska E, Klimaszewska-Rembisz M, Gawel B, Obtulowicz A. Prevalence of allergic diseases in primary school children in Cracow and surroundings—risk factors. *Przeegl Lek* 2002;59(6):422-426.
  30. Bręborowicz A., Burchardt B., Pieklik H. Astma, alergiczny nieżyt nosa i atopowe zapalenie skóry u dzieci w wieku szkolnym. *Pneum. Alergol. Pol.* 1995; 63: 157-161.
  31. Emeryk A., Postępski J., Górnicka G. i wsp. Występowanie alergicznego nieżyty błony śluzowej nosa u dzieci zamieszkałych w mieście i na wsi. W: Śpiewak R. (red.). *Pyłki i pyłkowica: aktualne problemy*. Instytut Medycyny Wsi w Lublinie 1995; 58-62.
  32. Siergiejko Z., Dąbrowska I., Rogalewska A.M. i wsp. Prevalence of allergic diseases in the Białystok province. *Ann. Univ. MC. Skłodowska Sectio D.* 2002; 58 (supl. 9): 11-15.
  33. Małolepszy J., Liebhart J., Wojtyniak B. i wsp. Występowanie chorób alergicznych w Polsce. *Alergia, Astma, Immunol.* 2000; 5 (supl. 2): 163-169.
  34. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee: Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232.
  35. European Community Respiratory Health Survey: Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 687-695
  36. European Community Respiratory Health Survey II Steering Committee. The European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J.* 2002 Nov;20(5):1071-9
  37. Bogacka E. *Alergiczne choroby oczu*. W: (red.) Szczeklika A. *Interna Szczeklika-podręcznik chorób wewnętrznych*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
  38. Samoliński B, Hałat Z, Samolińska U. Występowanie alergicznych nieżytów nosa w 2003 roku w Polsce—doniesienie wstępne z badań przeprowadzonych na podstawie kwestionariusza ECRHS II. *Alergia* 2003; 3(18): 41-44.
  39. Majkowska-Wojciechowska B., Pełka J., Korzon I.: Prevalence of allergy, patterns of allergic sensitization and allergy risk factors in rural and urban children. *Allergy* 2007; 62: 1044-1050.
  40. Lis G, Bręborowicz A, Cichoń-Jarosz E i wsp. Częstość alergicznego nieżyty nosa i spojówek u dzieci szkolnych w Krakowie i Poznaniu w świetle badania ISAAC (International Study of Asthma and Allergies In Childhood). *Otolaryngologia Polska* 2004; LVIII, 6:1103-1109.
  41. Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F i wsp. Występowanie astmy oskrzelowej u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w Polsce w świetle badania ECAP. *Alergia Astma Immunologia* 2009; 14(1):27-29
  42. Małolepszy J, Liebhart J, Wojtyniak B, Pysiewicz K, Pluska T. Występowanie chorób alergicznych w Polsce. *Alergia Astma Immunol* 2000;5(2):163-169.

43. Obłutowicz K. Alergiczne zapalenie spojówek. Przegl Alergol 2004; 1; 18-21.
44. Misiuk-Hojło M, Stoińska-Lipowicz D, Hill-Bator A. Alergiczne schorzenia narządu wzroku. Terapia 2009; XVII, NR 2 (221).
45. European Community Respiratory Health Survey II Final Report – May 2004  
<http://www.ecrhs.org/Progress/ecrhsIIfinalreport.pdf>
46. Lasek W. Allergen-specific immunotherapy-mechanism of induction of tolerance to allergen. Alergia 2013, 1:31-34.
47. Jutel M, Kowalski M, Kruszewski M, Rogala B, Bręborowicz A. Standardy w alergologii. Swoista immunoterapia alergenowa. Przegl Alergol 2005;2:43-49.
48. Kowalski M.L., Rogala B., Immunoterapia alergenowa, Alergologia w praktyce Medition Łódź 2012 wydanie II.
49. Rogala B. Zasady immunoterapii swoistej. W: (red.) Szczeklik A. Interna Szczeklika-podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
50. Malling HJ, Aubrey-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E, Bjorksten B, Bousquet J, Caillot D, Canonica GW, Passalacqua G, Saxonis-Papageorgiu P, Valovrita E. Immunoterapia miejscowa. Alergia Astma Immunol 1999;4:203-214
51. Brzoznowski W. Standardy diagnostyczne i terapeutyczne alergicznego nieżyty nosa. Forum Medycyny Rodzinnej 2009;3:173-180.
52. Widerska-Kurzawa A. Specific immunotherapy as a part of treatment of allergic diseases in children. Alergia 2005;2:51-54.
53. Jutel M, Bartkowiak-Emeryk M, Bręborowicz A, Cichocka-Jarosz E, Emeryk A, Gawlik R, Gonerko P, Rogala B, Nowak-Węgrzyn A, Samoliński A. Podjęzykowa immunoterapia alergenowi-stanowisko Sekcji Immunoterapii Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Alergolol Polska. 2014;1:31-37.
54. <http://www.pta.med.pl/stosowanie-immunoterapii-swoistej-w-polsce-wyniki-badan.html> (dostęp: 9.02.2015)
55. Braido F, Arcadipane F, Marugo F, Hayashi M, Pawankar R. Allergic rhinitis: current options and future perspectives. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2014 Apr;14(2):168-76.
56. Brehler R, Kahlert H, Thum-Oltmer S. Hypoallergenic preparations in SCIT. Alergia 2010; 4:41-46.
57. Nizio-Mąsior J. Kierunki rozwoju immunoterapii swoistej z perspektywy wytwórcy szczepionek alergenowych. Alergia, 2008;17-19.
58. Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M, Kowalska M. Definicja, podział i epidemiologia alergicznego nieżyty nosa. Post Dermatol Alergol 2012; XXIX (supl.1):s1-s5.
59. Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M, Zielenk-Jurkiewicz B. Etiopatogeneza, symptomatologia i diagnostyka alergicznego nieżyty nosa. Post Dermatol Alergol 2012; XXIX (supl.1):s6-s12.
60. Emeryk A, Chojna E, Bartkowiak-Emeryk M. The prevalence of allergic rhinitis in children in years 1995, 2000 and 2006-epidemiological study in Lublin, Poland. Allergy 2008; 63(Suppl 88):421A
61. Williams DC, Edney G, Maiden B, Smith PK. Recognition of allergic conjunctivitis in patients with allergic rhinitis. World Allergy Organ J. 2013 Feb 12;6(1):4.
62. Rosario N, Bielory L. Epidemiology of allergic conjunctivitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011 Oct;11(5):471-6.
63. Nathan H, Meltzer EO, Selner JC, Storms W. Prevalence of allergic rhinitis in the United States. J Allergy Clin Immunol 1999; 99:s808-s814.
64. Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B, Aberg N. Allergic rhinoconjunctivitis, eczema, and sensitization in two areas with differing climates. Pediatr Allergy Immunol 2001; 12:208-215.
65. Singh K, Axelrod S, Bielory L. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994. J Allergy Clin Immunol 2010; 126:778.
66. Wang HY, Pizzichini MM, Becker AB, et al. Disparate geographic prevalences of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema among adolescents in five Canadian cities. Pediatr Allergy Immunol 2010; 21:867.
67. Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, et al. Changing prevalence and severity of childhood allergic diseases in Kyoto, Japan, from 1996 to 2006. Allergol Int 2009; 58:543.
68. Mullol J. A survey of the burden of allergic rhinitis in Spain. J Investig AllergolClin Immunol 2009; 19:27-34.
69. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 108:S147-S334.

70. Kucukoduk S, Aydin M, Cetinkaya F, et al. The prevalence of asthma and other allergic diseases in a province of Turkey. *Turk J Pediatr* 1996; 38:149–153.
71. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar Ret al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009;64(Suppl 91):1–59.
72. FDA. Guidance for industry. Allergic rhinitis: clinical development programs for drug products. Center for Drug Evaluation and Research. 2000:2718.
73. Calderon MA, Eichel A, Makatsori M, Pfaar O. Comparability of subcutaneous and sublingual immunotherapy outcomes in allergic rhinitis clinical trials. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012 Jun; 12(3):249-56.
74. Charakterystyka produktu leczniczego Purethal® (pojedyncze alergoidy pyłków roślin)
75. Charakterystyka produktu leczniczego Oralair® (wyciąg z alergenów pyłków traw) (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 10.07.2014.)
76. Charakterystyka produktu leczniczego Pollinex Rye® (wyciągi alergenowi z pyłków 13 traw)
77. Charakterystyka produktu leczniczego Allergovit® (alergoidy pyłków roślin)
78. Charakterystyka produktu leczniczego Phostal® (wyciągi alergenowe pochodzenia roślinnego)
79. Charakterystyka produktu leczniczego Novo-Hellisen Depot® (wyciągi alergenowe pochodzenia roślinnego)
80. Charakterystyka produktu leczniczego Cathalet T® (mieszanka alergoidów pyłków traw)
81. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R et al. *BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis*, *Clinical and Experimental Allergy* 2008, 38, 19-42.
82. DeGuzmann DA, Bettcher CM, Van Harrison R et al. *UMHS Allergic rhinitis Guideline, 2013*.
83. Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology, *Guidelines for the use of allergen immunotherapy*, *Can Med Assoc* 1995, 152 (9)
84. Leith E, Bowen T, Butchey J, Fischer D, Kim H, Moote B, Small P, Stark D, Wasserman S. Consensus Guidelines on Practical Issues of Immunotherapy-Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI). *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2006 Jun 15;2(2):47-61.
85. Price D, Bond C, Bouchard J et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: Management of allergic rhinitis, *Primary Care Respiratory Journal* 2006, 15, 58-70
86. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Fokkens WJ, Howarth PH, Lund V, Malling HJ, Mygind N, Passali D, Scadding GK, Wang DY. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy*. 2000 Feb;55(2):116-34
87. J. Bousquet, N. Khaltav, A.A. Cruz, J. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update, *Allergy*, 2008; 63 (suppl. 86): 8-160.
88. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, van Wijk RG, Ohta K, Zuberbier T, Schünemann HJ; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;126(3):466-76.
89. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, Dawson DE, Dykewicz MS, Hackell JM, Han JK, Ishman SL, Krouse HJ, Malekzadeh S, Mims JW, Omole FS, Reddy WD, Wallace DV, Walsh SA, Warren BE, Wilson MN, Nnacheta LC. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Feb;152(1 Suppl):S1-S43.
90. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I. i inni, *The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter*, *Journal Allergy and Clinical Immunology* 2008, 122:S1-84
91. Wytyczne przeprowadzenia oceny technologii medycznych AOTM marzec 2007
92. Devillier P, Chassany O, Vicaut E, de Beaumont O, Robin B, Dreyfus JF, Bousquet PJ. The minimally important difference in the Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score in grass-pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2014 Dec;69(12):1689-95.
93. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
94. Rekomendacja refundacyjna dla produktu leczniczego Oralair® – AOTMiT ([http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-26-2011-Oralair/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_26\\_2011\\_Oralair.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-26-2011-Oralair/Stanowisko_RK_AOTM_26_2011_Oralair.pdf))
95. Rekomendacja refundacyjna dla produktu leczniczego Oralair® – HAS ([http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/oralair\\_ct\\_11609.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/oralair_ct_11609.pdf))

96. Rekomendacja refundacyjna dla produktu leczniczego Oralair® – CADTH  
([http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Oralair\\_March-25-13\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Oralair_March-25-13_e.pdf))
97. Rekomendacja refundacyjna dla produktu leczniczego Oralair® – AIFA (dostępne w wersji elektronicznej)
98. Finansowanie produktu leczniczego Oralair® w innych krajach europejskich  
(dane poufne, przedstawione przez Zleceniodawcę)
99. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23)
100. Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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

**10.SPIS TABEL**

Tabela 1. Postacie kliniczne ANN wg ARIA 2008 (na podstawie [12], [58]) .....	7
Tabela 2. Czynniki ryzyka zachorowania na ANN u dzieci (na podstawie [59], [13]) .....	8
Tabela 3. Różnicowanie między alergicznym a infekcyjnym nieżytem nosa [10] .....	9
Tabela 4. Przeciwwskazania do ITA [48] .....	14
Tabela 5. Częstość rozpoznania ANN w polskiej populacji wg ECAP (badanie prowadzono w latach 2006-2008) [19],[20].	17
Tabela 6. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu alergicznego nieżytu nosa .....	20
Tabela 7. Stanowiska polskich i światowych organizacji dotyczące immunoterapii alergenowej (SLIT/SCIT) .....	24
Tabela 8. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Oralair 100 & 300 IR i Oralair 300 IR [75] .....	27
Tabela 9. Schemat dawkowania [75] .....	28
Tabela 10. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Oralair® .....	31
Tabela 11. Finansowanie produktu leczniczego Oralair 100 & 300 IR i Oralair 300 IR w Europie [98] .....	33
Tabela 12. Skład finansowanych z budżetu płatnika szczepionek stosowanych w odczulaniu na pyłki traw [77, 75, 80, 79, 78, 74, 76] .....	35
Tabela 13. Skład Pollinex Rye® [76] .....	36
Tabela 14. Schemat dawkowania dla produktu leczniczego Pollinex Rye® [76] .....	36
Tabela 15. Schemat dawkowania dla produktu leczniczego Purethal® [74] .....	38
Tabela 16. Schemat dawkowania dla produktu leczniczego Allergovit® [77] .....	40
Tabela 17. Schemat odczulania przedsezonowego dla produktu leczniczego Catalet T® [80] .....	43
Tabela 18. Schemat odczulania dla produktu leczniczego Novo-Helisen depot® [79] .....	45
Tabela 19. Dawkowanie produktu leczniczego Phostal® [78] .....	48
Tabela 20. Proponowana przez EAACI skala CSMS [9] .....	51
Tabela 21. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S) .....	54
Tabela 22. Technologie stanowiące komparatory dla interwencji ocenianej – status finansowania w Polsce [100] .....	55