

Analiza problemu decyzyjnego dla  
produktu leczniczego ACARIZAX®  
w leczeniu alergicznego nieżytu  
nosa i astmy oskrzelowej  
wywołanych przez roztocza kurzu  
domowego

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, luty 2017



## SPIS TREŚCI

|  |    |
|--|----|
| Spis Treści .....  | 2  |
| Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy .....  | 4  |
| Indeks skrótów .....   | 5  |
| 1. Streszczenie .....  | 8  |
| 2. Cel i metodyka .....  | 14 |
| 3. Populacja .....   | 15 |
| 3.1. Wnioskowane wskazanie .....   | 15 |
| 3.2. Definicje .....   | 15 |
| 3.3. Etiologia i patogenezą .....  | 18 |
| 3.4. Rozpoznanie .....   | 19 |
| 3.5. Obraz kliniczny .....   | 21 |
| 3.6. Przebieg naturalny i rokowanie .....  | 22 |
| 3.7. Postępowanie terapeutyczne .....  | 23 |
| 3.7.1. <i>Immunoterapia alergenowa</i> .....   | 26 |
| 3.8. Przegląd wskaźników epidemiologicznych .....  | 29 |
| 3.9. Obciążenie społeczno-ekonomiczne .....  | 33 |
| 3.10. Jakość życia .....   | 34 |
| 3.11. Wytyczne praktyki klinicznej .....   | 35 |
| 3.11.1. <i>Polskie wytyczne</i> .....  | 35 |
| 3.11.2. <i>Międzynarodowe wytyczne</i> .....   | 37 |
| 3.12. Stanowiska polskich i światowych organizacji dotyczące immunoterapii alergenowej .....                           | 45 |
| 3.13. Podsumowanie .....   | 49 |
| 4. Interwencja oceniana .....  | 50 |
| 4.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji .....   | 50 |
| 4.1.1. <i>Zarejestrowane wskazania [51]</i> .....  | 50 |
| 4.1.2. <i>Wnioskowane warunki refundacji/dostępu</i> .....   | 51 |
| 4.1.3. <i>Substancja czynna i mechanizm działania [51]</i> .....   | 51 |
| 4.1.4. <i>Dawkowanie, sposób podania [51]</i> .....  | 51 |
| 4.1.5. <i>Szczególne grupy pacjentów [51]</i> .....  | 52 |
| 4.1.6. <i>Przeciwwskazania [51]</i> .....  | 52 |
| 4.1.7. <i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [51]</i> .....                               | 52 |
| 4.1.8. <i>Monitorowanie [51]</i> .....   | 54 |
| 4.1.9. <i>Działania niepożądane [51]</i> .....   | 54 |
| 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji .....   | 55 |
| <span style="background-color: black; color: black;">XX</span> ..... | 55 |
| 5. Interwencje opcjonalne .....  | 57 |
| 5.1. Unmet need .....  | 57 |

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 5.2.   | Wybór interwencji opcjonalnych .....                              | 58 |
| 5.3.   | Podsumowanie .....  | 59 |
| 5.4.   | Charakterystyka interwencji opcjonalnych .....                    | 60 |
| 5.4.1. | <i>Novo-Helisen Depot® [43]</i> .....                             | 60 |
| 5.4.2. | <i>Phostal® [44]</i> .....  | 65 |
| 6.     | Wyniki zdrowotne.....   | 69 |
| 7.     | Typ badania .....   | 72 |
| 8.     | Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S) ..... | 73 |
| 9.     | Piśmiennictwo .....   | 74 |
| 10.    | Załączniki .....  | 79 |
| 10.1.  | Finansowanie technologii opcjonalnych .....                       | 79 |
| 10.2.  | Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych .....                    | 80 |
| 11.    | Spis tabel .....  | 82 |
| 12.    | Spis rysunków .....   | 83 |

**LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY**

**Autorzy – Instytut Arcana**

| Imię i nazwisko | Zakres prac |
|-----------------|-------------|
| [REDACTED]      | [REDACTED]  |
| [REDACTED]      | [REDACTED]  |
| [REDACTED]      | [REDACTED]  |
| [REDACTED]      | [REDACTED]  |

[REDACTED]  
 [REDACTED]

© 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: ALK-Abelló A/S

## INDEKS SKRÓTÓW

|         |   |
|---------|---|
| AA      | astma alergiczna (ang. <i>allergic asthma</i> )   |
| AAAAI   | <i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology</i>   |
| AAO NHS | <i>American Academy of Otolaryngology</i>   |
| AC      | alergiczne zapalenie spojówek (ang. <i>allergic conjunctivitis</i> )  |
| ACAAI   | <i>American College of Allergy, Asthma and Immunology</i>   |
| ACQ     | <i>Asthma Control Questionnaire</i>   |
| AEs     | zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )   |
| AIT     | immunoterapia alergenowa (ang. <i>allergen immunotherapy</i> )  |
| AOTMiT  | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  |
| APD     | Analiza Problemu Decyzyjnego  |
| AR      | alergiczny nieżyt nosa (ang. <i>allergic rhinitis</i> )   |
| ARIA    | <i>Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma</i>   |
| ATS     | <i>American Thoracic Society</i>  |
| AWMSG   | <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>   |
| BSACI   | <i>British Society of Allergy and Clinical Immunology</i>   |
| BTS     | <i>British Thoracic Society</i>   |
| CADTH   | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>   |
| CEDAC   | <i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>   |
| ChPL    | Charakterystyka Produktu Leczniczego  |
| CI      | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )  |
| CRD     | <i>Center for Reviews and Dissemination</i>   |
| CSACI   | <i>Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology</i>  |
| CSMS    | <i>Combined Symptom and Medication Score</i>  |
| DALY    | utrata lat życia skorygowanych niesprawnością (ang. <i>disability-adjusted life years</i> )   |
| DGAKI   | <i>Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology</i>  |
| EAACI   | <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>  |
| EBM     | medycyna oparta na faktach (ang. <i>evidence-based medicine</i> )   |
| ECAP    | Epidemiologia Chrób Alergicznych w Polsce   |
| ECRHS   | <i>The European Community Respiratory Health Survey</i>   |
| EMA     | <i>European Medicines Agency</i>  |
| ERS     | <i>The European Respiratory Society</i>   |
| FDA     | <i>U.S. Food and Drug Administration</i>  |
| FEV1    | natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> )   |
| FR      | reakcje zakończone zgonem   |
| FVC     | natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced volume vital capacity</i> )  |
| GINA    | <i>Global Initiative for Asthma</i>   |
| GKS     | glikokortykosteroidy  |
| HAS     | <i>Haute Autorité de Santé</i>  |
| HDM     | roztocza kurzu domowego (ang. <i>house dust mite</i> )  |
| HRQoL   | jakość życia związana ze stanem zdrowia, ang. <i>health-related quality of life</i>   |
| HTA     | Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )  |
| ICD-10  | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ) |
| ICS     | glikokortykosteroidy wziewne (ang. <i>inhaled corticosteroids</i> )   |



|         |   |
|---------|---|
| ICSI    | <i>Institute for Clinical Systems Improvement</i>   |
| IgE     | immunoglobuliny E (ang. <i>immunoglobulin E</i> )   |
| IPCRG   | <i>International Primary Care Respiratory Group</i>   |
| IQWIG   | <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>   |
| ISAAC   | <i>The International Study of Asthma and Allergy In Childhood</i>   |
| JCAAI   | <i>Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology</i>  |
| LABA    | długo działające $\beta$ 2-mimetyki wziewne (ang. <i>long-acting beta-agonists</i> )  |
| LIT     | immunoterapia miejscowa (ang. <i>local immunotherapy</i> )  |
| LTRA    | antagoniści receptora leukotrienowego (ang. <i>leukotriene receptor ontagonists</i> )   |
| MAO     | oksydaza monoaminowa (ang. <i>monoamine oxidase</i> )   |
| MID     | minimalna klinicznie istotna różnica (ang. <i>minimal important difference</i> )  |
| NA      | nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )   |
| NAR     | opór dróg nosowych dla przepływającego powietrza (ang. <i>nasal airway resistance</i> )   |
| ND      | brak danych (ang. <i>no data</i> )  |
| NICE    | <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>  |
| PBAC    | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee  |
| PBS     | Pharmaceutical Benefits Scheme  |
| PEF(R)  | szczytowy przepływ wydechowy (ang. <i>peak expiratory flow (rate)</i> )   |
| PHARMAC | Pharmaceutical Management Agency  |
| PICOS   | Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> ) |
| PMSEAD  | <i>Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases</i>  |
| PNIF    | szczytowy wdychowy przepływ przez nos (ang. <i>peak nasal. inspiratory flow</i> )   |
| PosLeNN | Polskie Standardy Leczenia Nieżytów Nosa  |
| PTA     | Polskie Towarzystwo Alergologiczne  |
| PTAC    | Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee  |
| RCT     | Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )   |
| RQLQ    | <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>  |
| SABA    | krótko działające beta2-mimetyki (ang. <i>short acting beta agonists</i> )  |
| SAE     | ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )  |
| SBU     | <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>  |
| SCIT    | immunoterapia podskórna (ang. <i>subcutaneous immunotherapy</i> )   |
| SD      | odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )  |
| SF-20   | <i>The 20-Item Short Form Health Survey</i>   |
| SF-36   | <i>The 36-Item Short Form Health Survey</i>   |
| SIGN    | <i>Scattish Intercollegiate Guidelines Network</i>  |
| SLIT    | immunoterapia podjęzykowa (ang. <i>sublingual immunotherapy</i> )   |
| SMC     | <i>The Scottish Medicines Consortium</i>  |
| SQ      | SQ jest metodą standaryzacji aktywności biologicznej, zawartości większości alergenów oraz złożoności wyciągu alergenowego  |
| SURF    | <i>Survey of Rhinitis Features</i>  |
| TEAEs   | Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i> )   |
| Th1     | limfocyty pomocnicze Th1  |
| TRAEs   | zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse event</i> )   |
| URPL    | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych   |
| VAS     | wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i> )   |
| vs      | <i>versus</i>   |

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztoczo kurzu domowego*

|         |  |
|---------|--|
| WAO     | <i>World Allergy Organization</i>                                    |
| wg      | według   |
| WHO     | <i>Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)</i> |
| WHO UMC | <i>WHO Uppsala Monitoring Centre</i>                                 |
| ww.     | wyżej wymieniony   |

## 1. STRESZCZENIE

### Cel

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz farmakoekonomicznych, odpowiadających na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego ACARIZAX®.

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego ACARIZAX®, wskazanie obejmuje leczenie dorosłych pacjentów (wiek 18-65 lat) z:

- alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, wywołanym roztoczymi kurzu domowego, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy,
- astmą oskrzelową, wywołaną alergią na kurz domowy, niekontrolowaną za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta),

u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny IgE).

### Definicje, etiologia, przebieg naturalny

Roztocza kurzu domowego stanowią główne źródło alergenów całorocznych, wywołujących alergiczny nieżyt nosa (ICD-10 J.30.31) i astmę alergiczną (ICD-10 J45.012). Szacuje się, że 1-2 % ogółu populacji ludzkiej wykazuje cechy nadwrażliwości na alergeny roztoczy [77].

Alergiczny nieżyt nosa (AR, ang. *allergic rhinitis*) jest zespołem objawów klinicznych wywołanych przez reakcję zapalną, w przebiegu której biorą udział skierowane przeciwko uczulającym chorego alergenom przeciwciała immunoglobuliny E (IgE) [31]. Alergiczny nieżyt nosa dotyczy 20-30% populacji ogólnej, a w niektórych grupach wiekowych może przekraczać 40%. Astma oskrzelowa występuje u 10%, a nawet 40% chorych z AR [18]. AR klasyfikuje się w zależności od czasu utrzymywania się objawów (okresowy/przewlekły) oraz nasilenia objawów (łagodny, umiarkowany/ciężki). Szczególne znaczenie w całorocznym zapaleniu błony śluzowej nosa mają roztocza kurzu domowego [15].

Przewlekły AR wiąże się z trzy do ośmiokrotnie większym ryzykiem rozwoju astmy. Właściwe leczenie zmniejsza objawy i poprawia jakość życia chorych, a właściwie dobrana i stosowana immunoterapia alergenowa zapobiega rozwojowi astmy i nowych uczuleń [15].

Astma alergiczna (AA, ang. *allergic asthma*) jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w której stan zapalny prowadzi do nadreaktywności oskrzeli, co w konsekwencji powoduje: napady świszczącego oddechu, duszności, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, występujących szczególnie w nocy oraz nad ranem [46].

Na astmę oskrzelową choruje ponad 300 mln osób na świecie, spośród których większość ma objawy nieżytu nosa, co może potwierdzać koncepcję „jedne drogi oddechowe, jedna choroba”. Prowadzone od wielu lat badania epidemiologiczne pokazują, iż astma oskrzelowa i alergiczny nieżyt nosa często współwystępują u tego samego pacjenta. Współwystępowanie nieżytu nosa wpływa na przebieg astmy oskrzelowej [18].

Na związek między alergicznym nieżytem nosa i astmą oskrzelową wskazuje koncepcja ARIA (*Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma*) [18]. Astma i alergiczny nieżyt nosa mają te same czynniki ryzyka, do których należą alergeny i zawodowe czynniki uczulające. Ekspozycja na alergeny może wywołać objawy nieżytu nosa, jak również astmy oskrzelowej. Alergeny roztoczy są często przyczyną zaostrzeń astmy alergiczej [18]. Najsilniejszy wpływ na ryzyko wystąpienia astmy alergiczej ma uczulenie na *Dermatophagoides farinae* [79].

### Postępowanie terapeutyczne

Celem leczenia alergicznego nieżytu nosa i astmy jest opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom i chorobom współistniejącym. Optymalne leczenie uwzględnia skuteczność i działania niepożądane stosowanych leków, a także preferencje pacjenta (droga podania leku, koszt terapii) [14].



W leczeniu AR i AA stosuje się metody niefarmakologiczne, polegające na minimalizacji stopnia ekspozycji na alergeny, farmakoterapię oraz immunoterapię, będącą jedyną obecnie dostępną metodą leczenia przyczynowego [14].

### Immunoterapia alergenowa

Jedyną potwierdzoną metodą leczenia przyczynowego, która może zapobiec pojawieniu się nadwrażliwości na kolejne alergeny oraz rozwojowi astmy oskrzelowej u chorych na AR jest immunoterapia (AIT, ang. *allergen immunotherapy*). Największą skutecznością charakteryzują się szczepionki stosowane w przypadku alergii na pyłki traw, drzew i chwastów, roztoczy kurzu domowego i zarodników grzybów pleśniowych [14], [28].

Ze względu na sposób podania szczepionki alergenowej możemy wyróżnić AIT klasyczną, czyli podskórną (*subcutaneous immunotherapy*, SCIT) oraz miejscową (LIT, ang. *local immunotherapy*) z których coraz większym powodzeniem cieszy się podjęzykowa immunoterapia alergenowa (SLIT, ang. *sublingual immunotherapy*) [27].

#### Immunoterapia podjęzykowa

SLIT charakteryzuje się wysoką skutecznością w leczeniu AR i AA u dzieci i dorosłych [63, 9, 8], a efekt utrzymuje się po zaprzestaniu leczenia [30, 63]. Szczególnie długotrwały efekt kliniczny wykazano u pacjentów z alergią na pyłki traw i roztocza kurzu domowego [30, 52]. Badania wskazują, iż immunoterapia może mieć funkcję prewencyjną, zmniejszając ryzyko rozwoju astmy [61, 63] oraz nowych uczuleń [8].

Nie bez znaczenia pozostają również względy ekonomiczne stosowania AIT. Według polskich danych, immunoterapia podskórna prowadzona przez okres 3 lat pozwala na obniżenie kosztów leczenia farmakologicznego o blisko 80% przy jednoczesnym spadku nasilenia objawów sięgającym nawet 70% [27].

Immunoterapia podjęzykowa jest uznawana za metodę bezpieczną [27]. Opublikowane prace, w tym meta-analizy i przeglądy systematyczne wskazują na duże bezpieczeństwo tej metody leczenia i dobrą tolerancję stosowanych preparatów alergenowych [11]. Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa immunoterapii podjęzykowej potwierdzają jej korzystny profil bezpieczeństwa, który wydaje się być lepszy w porównaniu do bezpieczeństwa SCIT [10]. Nie odnotowano dotychczas przypadków zgonu związanego z immunoterapią podjęzykową, częstość występowania reakcji uogólnionych jest niewielka [27, 11], związana najczęściej ze stosowaniem schematów typu *rush* i wyciągów niestandardyzowanych [72]. Działania niepożądane dotyczą głównie początkowego okresu leczenia i mają charakter łagodnych reakcji miejscowych, ustępujących w okresie kilku dni, często bez konieczności wdrażania farmakoterapii [63].

Niewątpliwą zaletą SLIT jest wygoda związana z leczeniem prowadzonym w domu. SLIT jest bardzo dobrą alternatywą dla pacjentów którzy nie mogą odbywać częstych wizyt lekarskich lub obawiają się iniekcji i działań ubocznych SCIT, zarówno miejscowych jak i ewentualnych systemowych [11].

W badaniu preferencji metodą wyborów dyskretnych u pacjentów z umiarkowanym/ciężkim AR ze wskazaniami do AIT najważniejszym czynnikiem wpływającym wybór leczenia i preferencje z punktu widzenia pacjenta okazała się liczba i czas trwania wizyt lekarskich; drugim – ryzyko anafilaksji; trzecim – miejscowe działania niepożądane. Biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność dostępnych metod immunoterapii, SLIT stanowi metodę najbardziej dopasowaną do preferencji pacjentów [60].

SLIT jest skuteczną alternatywą leczenia pod warunkiem zastosowania dobrej jakości szczepionki zawierającej wysoką dawkę alergenu [11]. Standaryzacja wyciągów alergenowych ma na celu zapewnienie stałego składu preparatom stosowanym do celów diagnostycznych i terapeutycznych co z kolei umożliwia uzyskanie pewności, że stosujemy określone ilości alergenu głównego i produkt wywoła przewidywalny skutek biologiczny [66, 65]. ACARIZAX® jest standaryzowanym wyciągiem alergenowym. Rutynowa analiza 20 partii produktu ACARIZAX® wykazała porównywalną zawartość alergenów głównych i alergenowość szczepionek, ze zmiennością nie przekraczającą 15%, podczas gdy wymogi EMA akceptują zmienność na poziomie 50-200% [65].

### Epidemiologia

AR występuje u około 10-30% populacji ludzkiej, co powoduje, że jest uznawany za najczęstszą chorobę alergiczną świata [45]. Chorobowość AR w Europie sięga 22,7% [67].

W ciągu ostatnich dziesięciu lat liczba chorych na astmę uległa dwukrotnemu wzrostowi. Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, iż na świecie astma dotyka 300 milionów ludzi, a do 2025 roku zachorowalność wzrośnie o 100 mln osób. W Europie



na astmę choruje 30 mln ludzi, a dane epidemiologiczne pokazują, iż w niektórych populacjach astma dotyka nawet 40% populacji [84].

#### **Badanie ECAP**

W badaniu ECAP (Epidemiologia Chrób Alergicznych w Polsce), przeprowadzonym na grupie ponad 20 tys. respondentów, objawy alergicznego nieżytu nosa zgłaszało 22,54% respondentów (21% w populacji osób dorosłych). W badaniu ambulatoryjnym, AR zdiagnozowano u 28,9% pacjentów (30,5% w populacji dorosłych), w tym okresowy AR u 47,7%, natomiast całoroczny u 52,3% badanych [45].

W całej badanej populacji 4,7% respondentów deklaroowało astmę. W trakcie badania ambulatoryjnego, w oparciu o kryteria GINA, astmę rozpoznano u 10,6% badanych. Astma alergiczna stanowiła 62% wszystkich rozpoznań astmy [79]. Występowanie AR wśród chorych na astmę stwierdzono u 73,6% pacjentów [24].

#### **Inne badania epidemiologiczne**

Pionierskie badania epidemiologiczne dotyczące występowania nieżytów nosa w Polsce przeprowadzone zostały przez Bręborowicz, Małolepszego i Emeryka. Ich wyniki wskazywały na występowanie alergicznego nieżytu nosa w 5-17% populacji polskiej. W badaniu Emeryka opartego na ankiecie ECRHS (*The European Community Respiratory Health Survey*) częstość całorocznego AR oszacowano na 4,8% [23].

W latach 1998–1999, przeprowadzono wielośrodkowe badanie PMSEAD (*Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases*) obejmujące 12 970 dorosłych. Chorobowość astmy oszacowano na 5,4%, a przewlekłego AR na 3,0% [54].

W 2003 roku w Polsce przeprowadzono badania pilotażowe ECRHS II na grupie 1000 respondentów w wieku 20–44 lata. Stwierdzono, iż ponad 25% badanych miało cechy uczulenia błony śluzowej nosa; astma występowała u 4,8% młodych dorosłych [23]. Drugą edycję badania przeprowadzono w 2006 roku. Na podstawie badania ankietowego oszacowano częstość występowania astmy od 0-5%. W badaniu ambulatoryjnym, częstość astmy okazała się wyższa niż w badaniu ankietowym (7-10%). Najczęstszą jednostką chorobową był alergiczny nieżyt nosa (25% ankietowanych), który w sposób istotnie wpływa na występowanie astmy (ok. 70% chorych z astmą deklaroowało objawy AR). W astmie, częstość nieżytów nosa wynosiła odpowiednio 71,5% i 64-70% u dorosłych i u dzieci [19].

Wg innych źródeł, chorobowość astmy w Polsce szacuje się na poziomie od 4,1% [85, 86] do 12% [88].

#### **Obciążenie społeczno ekonomiczne**

Alergiczny nieżyt nosa jest jedną z 10 chorób będących najczęstszą przyczyną wizyt lekarskich. Pomimo iż alergiczny nieżyt nosa nie jest chorobą śmiertelną, ani nie ma zwykle ciężkiego przebiegu to jednak w znacznym stopniu wpływa na społeczne życie chorych, wydajność pracy i nauki. Alergiczny nieżyt nosa znacząco wpływa też na obciążenie ekonomiczne [17, 63].

U ponad 50% pacjentów z alergicznym nieżytem nosa kontrola objawów za pomocą farmakoterapii jest niewystarczająca [62]. Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postacią AR w porównaniu do łagodnej istotnie częściej zgłaszają brak satysfakcji ze stosowanego leczenia farmakologicznego, w korelacji z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie objawowe [59].

Wykorzystanie AIT w leczeniu AR w populacji polskiej oceniano w ramach przeprowadzonego w ostatnich latach badania ECAP. Odsetek respondentów deklaruujących AR, poddanych leczeniu swoistą immunoterapią alergenową wyniósł średnio 6,6%. Wyniki badania ECAP pozwalają wnioskować, że AIT nie jest dostatecznie wykorzystywaną metodą terapeutyczną AR w populacji polskiej [73].

Astma w znacznym stopniu upośledza jakość życia, a jej przewlekły charakter i uciążliwość objawów wpływają na życie rodzinne, aktywność społeczną i zawodową chorych. Jest przyczyną spadku wydajności pracy, wzrostu absencji chorobowej i dość częstej hospitalizacji w przypadku ciężkiej astmy [79]. Istotnym czynnikiem wpływającym na wysokie koszty terapii jest leczenie zaostrzeń astmy [76]. Kluczowym czynnikiem determinującym jakość życia u pacjentów z astmą jest kontrola objawów [82]. Immunoterapia swoista ma znaczący pozytywny wpływ na jakość życia chorych z astmą. Zdecydowana większość pacjentów z AA leczonych AIT (82%) dostrzega pozytywny wpływ immunoterapii swoistej na swój stan zdrowia [83].

Badania wskazują, iż obok niedodiagnozowania astmy, niedostateczna kontrola objawów chorych stanowi największy problem polskich pacjentów z astmą [84].

## Wytyczne praktyki klinicznej i stanowiska odnośnie AIT organizacji i towarzystw międzynarodowych

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano wytyczne i stanowiska m.in. PTA (Polskie Towarzystwo Alergologiczne), WAO (World Allergy Organization), EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), GINA (Global Initiative for Asthma), ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma), BSACI (British Society of Allergy and Clinical Immunology).

Analizując zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej i stanowiska ekspertów dotyczące AIT, można wyciągnąć następujące wnioski:

- immunoterapia jest jedyną dostępną metodą leczenia przyczynowego [40],
- AIT jest metodą leczenia efektywną klinicznie i kosztowo [10, 11, 40],
- wskazania do stosowania SLIT/SCIT obejmują alergiczny nieżyt nosa w stopniu umiarkowanym i ciężkim [34, 35] i astmę alergiczną z współtowarzyszącym AR [39], gdy prewencja wtórna oraz leczenie objawowe nie przynoszą oczekiwanych efektów [11, 18, 12, 77],
- najnowsze wytyczne GINA z 2016 roku zalecają stosowanie AIT w astmie alergicznej [68],
- AIT pełni istotną rolę w prewencji astmy i pojawiania się nowych uczuleń [12, 7, 9, 40], a efekt kliniczny jest długotrwały [8, 10, 40],
- SLIT wydaje się technologią lepiej odpowiadającą preferencjom pacjenta, z uwagi na brak konieczności częstych wizyt lekarskich, lepszą tolerancję leczenia oraz rzadsze występowanie reakcji systemowych [8, 11, 40].

### Wybór interwencji opcjonalnych

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

Wskazania do stosowania AIT obejmują alergiczny nieżyt nosa w stopniu umiarkowanym i ciężkim [34, 35] i astmę alergiczną z współtowarzyszącym AR [39], gdy leczenie objawowe nie przynoszą oczekiwanych efektów [11,18,12,77]. Wskazania do stosowania SLIT, zawierają się we wskazaniach do AIT; dodatkowo, leczenie podjęzykowe jest wskazane u pacjentów, którzy z różnych powodów, nie akceptują leczenia za pomocą SCIT [11, 91, 8].

Najnowsze wytyczne GINA zalecają stosowanie immunoterapii alergenowej u pacjentów z astmą [68]. Obie drogi podania są rekomendowane przez wytyczne ARIA [39]. Wg wytycznych praktyki klinicznej, immunoterapię podjęzykową i podskórną charakteryzuje podobna skuteczność [8, 10, 36]; SLIT stanowi postępowanie alternatywne wobec SCIT i posiada korzystniejszy profil bezpieczeństwa [11].

U około 50% pacjentów z AR, kontrola objawów za pomocą farmakoterapii jest niewystarczająca [62]. W badaniu ECAP, odsetek respondentów deklarujących AR, których poddawano leczeniu swoistą immunoterapią alergenową, wynosił średnio 6,6% [73]. Można więc wnioskować, iż w części populacji, objętej wnioskowanym wskazaniem, immunoterapia nie jest obecnie stosowana, pomimo występowania wskazań AIT, a pacjenci nadal nieskutecznie leczeni są objawowo. Wpływ na niedostateczne wykorzystanie AIT w populacji polskich pacjentów, może mieć także fakt, iż część pacjentów nie akceptuje leczenia za pomocą SCIT, które stanowią jedyną obecnie refundowaną opcją terapeutyczną w leczeniu przyczynowym nadwrażliwości na alergeny.

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

Obecnie w analizowanym wskazaniu, w Polsce finansowane są dwa preparaty (leczenie podstawowe i podtrzymujące) – Phostal® oraz Novo-Helisen Depot®. Oba produktu lecznicze, stosowane w immunoterapii podskórnej (SCIT), zawierają wyciągi alergenów roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides farinae* i *Dermatophagoides pteronyssinus* (pojedynczo lub jako mieszanka alergenów obu gatunków).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1], komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna praktyka kliniczna). Na podstawie danych dotyczących dostępności szczepionki Phostal® [92, 93], której wytwarzanie zostało aktualnie wstrzymane decyzją Francuskiej Agencji Rejestracyjnej, można przypuszczać, iż obecnie



## *Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego*

(aczkolwiek na rynku mogą pozostawać jeszcze pewne ilości produktu) i w najbliższej przyszłości, immunoterapia alergenowa za pomocą produktu Phostal® nie stanowi/nie będzie stanowić aktualnej praktyki klinicznej, z uwagi na ograniczoną dostępność preparatu. W związku z powyższym, produkt leczniczy Phostal® nie stanowi właściwego komparatora dla ocenianej interwencji (ACARIZAX®).

Mając na uwadze specyfikę problemu zdrowotnego, praktykę kliniczną i standardy postępowania terapeutycznego, wskazania do stosowania leku jego charakterystykę oraz stan finansowania ze środków publicznych w Polsce i dostępność na rynku, jako właściwy komparator do analiz farmakoekonomicznych dla ocenianej interwencji ACARIZAX® uznano Novo-Helisen Depot® (komparator główny) oraz leczenie objawowe (komparator dodatkowy).

### **Wyniki zdrowotne**

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], 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.

Zidentyfikowano trzy dokumenty organizacji międzynarodowych, odnoszące się do punktów końcowych w leczeniu alergicznego nieżytu nosa: WAO 2007 [6], EMA 2009 [5] i EAACI 2014 [13]. Wszystkie z wyżej wymienionych organizacji zajmują podobne stanowisko odnośnie rekomendowanych efektów stosowania immunoterapii alergenowej. W leczeniu AR z/bez współtowarzyszącej astmy alergicznej, pierwszorzędowe punkty końcowe powinny odzwierciedlać zarówno nasilenie objawów jak i zużycie leków antyalergicznych w trakcie terapii, wydawanych na żądanie dla złagodzenia objawów. Jako drugorzędowe punkty końcowe, zaleca się rozważenie skal odrębnie oceniających nasilenie objawów i zużycie leków antyalergicznych, ocenę jakości życia związanej ze stanem zdrowia, nasilenia objawów, dni wolnych od objawów, ogólną ocenę efektów leczenia przez pacjenta/lekarza, wskaźniki funkcjonowania układu oddechowego, oceny bezpieczeństwa [5, 6, 13].

Ocena skuteczności leczenia astmy alergicznej obejmuje zmniejszenie objawów klinicznych choroby, zmniejszenie zapotrzebowania na leczenie farmakologiczne oraz poprawę wskaźników wentylacji płuc [11, 69]. W przypadku immunoterapii alergenowej u pacjentów z astmą, zaleca się ocenę redukcji zużycia leków stosowanych przewlekłe, ocenę funkcji płuc, liczby zaostżeń oraz ocenę kontroli astmy przy pomocy złożonych wskaźników/skal [74].

Immunoterapia alergenowa wiąże się z możliwością wystąpienia działań niepożądanych. W ramach oceny bezpieczeństwa należy brać pod uwagę występowanie jakichkolwiek działań niepożądanych oraz ustalić ich związek ze stosowanym leczeniem. Szczególnie wnikliwej ocenie należy poddać reakcje alergiczne, sklasyfikowane ze względu na czas wystąpienia objawów (reakcje wczesne i późne) oraz lokalizację (miejscowe i uogólnione) [5], [6].

### **Typ badania**

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności (RCT).

W przypadku braku badań *head to head*, bezpośrednio porównujących efekty leczenia produktem ACARIZAX® z wybranymi komparatorami, podjęta zostanie próba porównania pośredniego przez wspólny komparator.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego ACARIZAX®, informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA, URPL, WHO UMC, 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 immunoterapii alergenowej.

### **Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego (PICOS)**

**Populacja:** dorośli pacjenci (wiek 18-65 lat) z:

- alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, wywołanym roztoczymi kurzu domowego, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy,



*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego ACARIZAX<sup>®</sup> w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego*

- astmą oskrzelową, wywołaną alergią na kurz domowy, niekontrolowaną za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta),

u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny IgE).

*Interwencja:* ACARIZAX<sup>®</sup>, wyciąg standaryzowany 12 SQ-HDM.

*Komparatory:* Novo-Helisen Depot<sup>®</sup> (komparator główny) oraz leczenie objawowe (komparator dodatkowy).

*Punkty końcowe:*

Skuteczność:

- nasilenie objawów i/lub zużycie leków antyalergicznych (analizowane razem/oddzielnie),
- nasilenie objawów astmy (w tym zaostrzeń) i/lub zużycie leków (analizowane razem/oddzielnie),
- parametry związane z funkcjonowaniem dróg oddechowych (rynometria, spirometria, etc.)
- jakość życia,
- preferencje pacjenta,
- stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*).

Profil bezpieczeństwa:

- zgony,
- wycofanie/ utrata z badania,
- przerwanie leczenia,
- zdarzenia i działania niepożądane (w tym miejscowe/ogólne reakcje alergiczne).

*Typ badań:* randomizowane badania kliniczne.

*Inne:* prace opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku polskim i angielskim, a w uzasadnionych przypadkach także w innych językach.

## 2. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz farmakoekonomicznych, odpowiadających na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego ACARIZAX®.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi HTA) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne, które będą stanowić kryteria selekcji badań w analizie klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2, 3] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy ALK-Abelló A/S.

### 3. POPULACJA

#### 3.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego ACARIZAX®, wskazanie obejmuje leczenie dorosłych pacjentów (wiek 18-65 lat) z:

- alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, wywołanym roztoczymi kurzu domowego, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy,
- astmą oskrzelową, wywołaną alergią na kurz domowy, niekontrolowaną za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta),

u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny IgE).

Wnioskowanie wskazania są zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego ACARIZAX® [51].

#### 3.2. Definicje

Roztocza kurzu domowego stanowią główne źródło alergenów całorocznych, wywołujących alergiczny nieżyt nosa (rozpoznanie wg ICD-10 J.30.31) i astmę alergiczną (rozpoznanie wg ICD-10 J45.012). Szacuje się, że 1-2 % ogółu populacji ludzkiej wykazuje cechy nadwrażliwości na alergeny roztoczy [77].

**Alergiczny nieżyt nosa**

Alergiczny nieżyt nosa (AR, ang. *allergic rhinitis*) jest zespołem objawów klinicznych wywołanych przez reakcję zapalną, w przebiegu której biorą udział skierowane przeciwko uczulającym chorego alergenom przeciwciała immunoglobuliny E (IgE). AR manifestuje się głównie objawami ze strony nosa, przede wszystkim wyciekaniem wodnistej wydzieliny, świądem oraz kichaniem [31]. Alergiczny nieżyt nosa dotyczy 20-30% populacji ogólnej, a w niektórych grupach wiekowych może przekraczać 40%. Wśród chorych z nieżytem nosa często współwystępuje astma oskrzelowa (10%- 40% chorych) [18].

Wytyczne *Allergic Rhinitis on its Impact on Asthma* (ARIA) w 2001 r. wprowadziły obowiązującą obecnie klasyfikację AR (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 AR sezonowy i całoroczny [15].

Tabela 1. Postacie kliniczne AR wg ARIA 2008 [31].

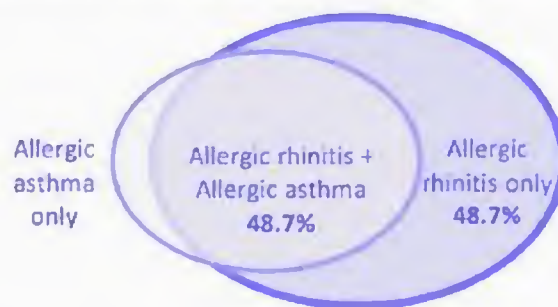
| Postać     | Charakterystyka   |
|------------|---|
|            | <b>Czas trwania objawów chorobowych</b>   |
| Okresowy   | Objawy występują przez mniej niż 4 dni w tygodniu i krócej niż 4 tygodnie.  |
| Przewlekły | Objawy występują przez więcej niż 4 dni w tygodniu i ponad 4 tygodnie.  |
|            | <b>Nasilenie objawów chorobowych</b>  |
| łagodny    | Nie jest spełnione żadne z kryteriów: zaburzenia snu, utrudnione wykonywanie czynności codziennych, rekreacyjnych lub uprawiania sportu, trudności w pracy lub nauce, uciążliwe objawy. |



| Postać                 | Charakterystyka   |
|------------------------|---|
| Umiarkowany lub ciężki | Spełnione przynajmniej jedno z kryteriów: zaburzenia snu, utrudnione wykonywanie czynności codziennych, rekreacyjnych lub uprawiania sportu, trudności w pracy lub nauce, uciążliwe objawy. |

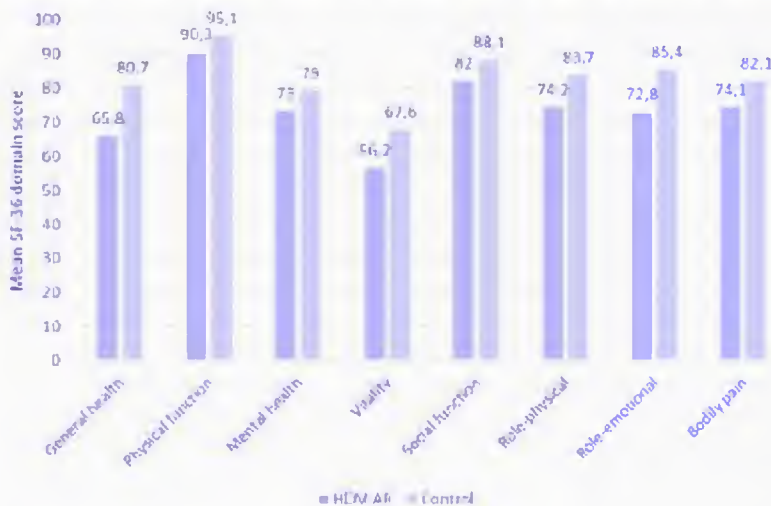
Alergeny pyłków traw, drzew, zbóż i chwastów wywołują przede wszystkim postać okresową AR, a za postać przewlekłą odpowiadają alergeny stale występujące w otoczeniu człowieka. Szczególne znaczenie w całorocznym zapaleniu błony śluzowej nosa mają roztocza kurzu domowego, naskórek i sierść zwierząt oraz grzyby pleśniowe [15]. Na terenie Polski, odsetek chorych uczulonych na roztocza kurzu domowego przewyższa alergię pyłkową [29].

Rysunek 1. Współwystępowanie HDM AR oraz astmy alergicznej [97]



HDM AR jest związane z niższą jakością życia (SF-36) w porównaniu z pacjentami niealergicznymi.

Rysunek 2. Jakość życia wg kwestionariusza SF-36 u pacjentów z HDM AR w porównaniu z pacjentami niealergicznymi [98]



### Astma alergiczna

W oparciu o wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez *Global Initiative for Asthma (GINA)*, które stanowią podstawowe źródło dotyczące zarówno samej choroby, jak i jej rozpoznania czy sposobu leczenia astma została zdefiniowana jako choroba heterogenna, zwykle związana z przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych, prowadzącym do pojawienia się objawów ze strony układu oddechowego takich jak jak świsty, duszności, ucisk w klatce piersiowej i kaszel, zmieniających się w czasie i o różnym nasileniu, którym towarzyszy zmienna obturacja dróg oddechowych [68].



Na podstawie rozpoznawalnych wzorców powiązań cech demograficznych, klinicznych lub patofizjologicznych wyodrębniono szereg fenotypów astmy [68]. Najczęściej występujący fenotyp stanowi astma alergiczna (AA, ang. allergic asthma), która obejmuje 50% rozpoznania astmy u dorosłych [78].

Astmę oskrzelową można klasyfikować ze względu na stopień ciężkości (astma łagodna, umiarkowana i ciężka) oraz kontrolę objawów choroby (Tabela 2).

Tabela 2. Klasyfikacja astmy ze względu na kontrolę objawów choroby wg GINA 2016 [68].

| Kryterium  | Astma kontrolowana (muszą być spełnione wszystkie kryteria)   | Astma częściowo kontrolowana (muszą być spełnione 1-2 kryteria) | Astma niekontrolowana  |
|--|---|---|--|
| <b>Ocena aktualnej kontroli astmy (4 tygodnie)</b> |   |   |  |
| Objawy dzienne                                     | nie częściej niż 2 razy w tygodniu  | częściej niż 2 razy w tygodniu                                  | Spełnione 3-4 kryteria astmy częściowo kontrolowanej (każdy tydzień z zaostrzeniem astmy uznaje się za tydzień z astmą niekontrolowaną). |
| Ograniczenie aktywności życiowej                   | nie ma  | jakikolwiek   |  |
| Objawy nocne, przebudzenia                         | nie występują   | jakikolwiek   |  |
| Potrzeba leczenia doraźnego                        | nie częściej niż 2 razy w tygodniu  | częściej niż 2 razy w tygodniu                                  |  |
| <b>Czynniki ryzyka</b>                             |   |   |  |
| Czynniki zwiększające ryzyko                       | Obecność $\geq 1$ z poniższych czynników zwiększa ryzyko występowania zaostrzeń astmy, nawet gdy choroba jest prawidłowo kontrolowana: słaba kontrola astmy, zwiększone zużycie SABA, nieadekwatna dawka ICS, FEV1 < 60% wartości należnej, niesprzyjające czynniki psychologiczne i socjoekonomiczne, ekspozycja na dym tytoniowy, alergeny (dotyczy astmy alergicznej), choroby współtowarzyszące (otyłość, alergie pokarmowe, zapalenie zatok przynosowych), eozynofilia w płwocinie, ciąża, co najmniej jedno ciężkie zaostrzenie astmy w poprzednich 12 miesiącach, hospitalizacja z intubacją lub pobyt na oddziale intensywnej terapii z powodu astmy. |   |  |

Astmy niekontrolowanej nie należy utożsamiać z astmą ciężką. W wielu przypadkach, brak właściwej kontroli objawów astmy za pomocą optymalnej farmakoterapii nie ma związku z oporną na leczenie, ciężką postacią astmy, ale z istnieniem chorób współtowarzyszących oraz ciągłą ekspozycją na uczulające alergeny środowiskowe [68].

Na astmę oskrzelową choruje ponad 300 mln osób na świecie, spośród których większość ma objawy nieżytu nosa, co może potwierdzać koncepcję „jedne drogi oddechowe, jedna choroba”. Pacjenci, którzy chorują na całoroczny nieżyt nosa, częściej chorują na astmę niż pacjenci chorzy na sezonowy nieżyt nosa. Współwystępowanie nieżytu nosa wpływa także na przebieg astmy oskrzelowej. Pacjenci chorzy na astmę i z rozpoznaniem nieżytem nosa częściej są hospitalizowani i częściej zgłaszają się do lekarza oraz ponoszą większe wydatki na leki przyjmowane z powodu astmy oskrzelowej niż pacjenci chorzy na astmę, którzy nie mają nieżytu nosa [18].

Na związek między alergicznym nieżytem nosa i astmą oskrzelową wskazuje koncepcja ARIA (*Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma*), w której zaproponowano strategię postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u pacjentów chorych na nieżyt nosa i astmę oskrzelową i wspólne czynniki ryzyka. Zwrócono również uwagę na podobieństwa i różnice w budowie błony śluzowej nosa i oskrzeli oraz w mechanizmie astmy i nieżytu nosa, a także opisano oddziaływanie błony śluzowej nosa na dolne drogi oddechowe [18].

Współwystępowanie AR u pacjentów chorych na astmę oskrzelową jednoznacznie potwierdzają wyniki badań epidemiologicznych. Częstość występowania astmy u osób, które nie mają AR wynosi mniej niż 2%, natomiast u osób chorych na AR astma jest rozpoznawana aż u od 10 do 40% osób [18].

### 3.3. Etiologia i patogeneza

Astma i alergiczny nieżyt nosa mają te same czynniki ryzyka, do których należą alergeny i zawodowe czynniki uczulające. Ekspozycja na alergeny może wywołać objawy nieżytu nosa, jak również astmy oskrzelowej [18].

Alergeny roztoczy kurzu domowego (HDM, ang. *house dust mite*), są zaliczane do grupy alergenów inhalacyjnych o właściwościach antygenowych o dużym znaczeniu w patogenezie chorób układu oddechowego. Alergeny o najsilniejszych właściwościach uczulających, stanowiące główną przyczynę alergicznego nieżytu nosa i astmy pochodzą z *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*. Do głównych alergenów roztoczy należą alergeny z grup 1 i 2 ( Der p1, Der f1, Der p2, Der f2) [48]. Alergeny roztoczy są często przyczyną przewlekłego AR i zaostrzeń astmy alergicznej [15].

#### Alergiczny nieżyt nosa

AR jest wywołany 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 AR 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 tłuszczowych 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 [26, 29].

Rozważa się wiele czynników genetycznych, paragenetycznych i środowiskowych decydujących o rozwoju AR u dzieci po porodzie [16]. Najważniejsze czynniki ryzyka zebrano w Tabeli 2.

Tabela 3. Czynniki ryzyka zachorowania na AR u dzieci [16].

| Czynniki                    | Opis   |
|-----------------------------|--|
| Genetyczne i paragenetyczne | <ul style="list-style-type: none"> <li>• allele genów warunkujące odpowiedź immunologiczną</li> <li>• dodatni wywiad rodziców w kierunku atopii</li> <li>• płeć męska</li> <li>• niska masa urodzeniowa niemowlęcia</li> </ul>   |
| Markery atopii              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• stale podwyższone stężenie IgE (&gt; 100 jμm./ml przed 6 rż.)</li> <li>• dodatni wynik alergicznych testów skórnym w 1. roku życia na alergeny roztoczy, pyłu brzozy, traw, mleka krowiego, jaja kurzego i sierści kota</li> </ul>  |
| Środowiskowe                | <ul style="list-style-type: none"> <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> |

#### Astma alergiczna

Istotą astmy jest przewlekły stan oskrzeli (szczególnie udział szeregu komórek zapalnych – eozynofików, mastocytów czy limfocytów T, komórek dendrycznych, makrofagów i neutrofilów), który powoduje ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe oraz ich nadreaktywność, która decyduje o upośledzeniu funkcji



płuc. Ograniczenie przepływu powietrza może być spowodowane przez: skurcz mięśni gładkich oskrzeli, obrzęk błony śluzowej oskrzeli, tworzenie czopów śluzowych, bądź przebudowę oskrzeli [46].

W przypadku astmy alergicznej (dotyczy zwłaszcza dzieci i młodych dorosłych), u podłoża choroby leżą mechanizmy IgE-zależne [46, 50]; alergie są przyczyną ponad 80% przypadków astmy u dzieci i powyżej 50% przypadków astmy u dorosłych [49].

Najsilniejszy wpływ na ryzyko wystąpienia astmy alergicznej ma uczulenie na *Dermatophagoides farinae* [79].

W tabeli poniżej zestawiono i omówiono czynniki ryzyka zachorowania na astmę.

Tabela 4. Czynniki ryzyka zachorowania na astmę [46].

| Czynniki     | Opis   |
|--------------|--|
| Osobnicze    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ predyspozycja genetyczna (atopia – zwiększona synteza alergenów-swoistych IgE, nadreaktywność oskrzeli, produkcja mediatorów zapalnych i równowaga odpowiedzi zależnej od limfocytów Th1 i tH2)</li> <li>• płeć żeńska u dorosłych</li> <li>• płeć męska u dzieci (przed 14 rokiem życia)</li> <li>▪ rasa czarna</li> <li>• otyłość (niektóre mediatory np. leptyny mogą wpływać na czynność płuc i zwiększać prawdopodobieństwo rozwoju astmy)</li> </ul>  |
| Środowiskowe | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alergeny występujące wewnątrz pomieszczeń (roztocza kurzu domowego alergeny zwierząt domowych, grzyby pleśniowe oraz drożdżopodobne, alergeny karaluchów)</li> <li>▪ alergeny środowiska zewnętrznego (m.in. pyłki roślin, drzew i zarodniki grzybów pleśniowych)</li> <li>• czynniki zawodowe o działaniu uczulającym</li> <li>• dym tytoniowy (palenie czynne i bierne)</li> <li>• zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego oraz wewnątrz pomieszczeń</li> <li>• wirusowe zakażenia układu oddechowego w dzieciństwie</li> <li>• status społeczno-ekonomiczny i środowisko życia</li> <li>• dieta (np. sztuczne karmienie niemowląt)</li> </ul> |

### 3.4. Rozpoznanie

#### Alergiczny nieżyt nosa

Rozpoznanie AR jest możliwe wyłącznie przy wywiadzie zgodnym z wynikami badania przedmiotowego i badań dodatkowych, potwierdzających atopię. W przypadku przewlekłego AR o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu zaleca się przeprowadzenie diagnostyki w kierunku astmy oskrzelowej. Kluczowym elementem diagnostyki jest wywiad z pacjentem [15, 47].

Do badań pomocniczych należą:

- badania potwierdzające rozpoznanie alergii
  - dodatnie wyniki punktowych testów skórnych z alergenami wziewnymi (najczęstsze, najszybsze i najtańsze badanie pomocnicze w rozpoznawaniu AR),
  - zwiększenie stężenia swoistej IgE w surowicy (nie zaleca się jako badania przesiewowego, dodatni wynik oznaczenia swoistych IgE nie jest równoznaczny z pewnym ustaleniem przyczyny AR),
  - 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 ( $\geq 22\%$ ), mastocytów lub bazofiliów, komórek kubkowych ( $>50\%$ ),
  - wyniki nie są swoiste dla AR.
- tomografia komputerowa nosa i zatok przynosowych
  - wskazana w wybranych przypadkach w diagnostyce różnicowej,
  - pozwala na wiarygodną ocenę współistniejącego zapalenia zatok przynosowych [15, 47].

Nie zawsze jednak objawy nieżytu nosa są przejawem AR, dostępne dane wskazują, iż objawy nieżytu nosa towarzyszą 2/3 dzieci i 1/3 dorosłych z AR. Chorzy na AR zgłaszają często uczucie podrażnienia gardła lub kaszel, które mogą być interpretowane jako przejaw zakażenia. Dlatego konieczna jest diagnostyka różnicowa pomiędzy AR a infekcyjnym nieżytem nosa [15].

Tabela 5. Różnicowanie między alergicznym a infekcyjnym nieżytem nosa [14, 47].

| 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                  |
| 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  |

#### Astma alergiczna

Rozpoznanie astmy opiera się na:

- wywiadzie,
- objawach przedmiotowych jeśli występują,
- stwierdzeniu w badaniach pomocniczych:
  - odwracalnej obturacji oskrzeli,
  - nadreaktywności oskrzeli w spirometrycznej próbie prowokacyjnej (w przypadku bez obturacji),
  - zmniejszonego PEF (szczytowy przepływ wydechowy, ang. *peak expiratory flow*) lub zwiększonej dobowej zmienności PEF [46, 68].

Do badań pomocnych przy rozpoznaniu astmy należą: RTG klatki piersiowej, badania wykrywające alergię, badania utlenowania krwi tętniczej oraz ocena stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym [46].

Astmę oskrzelową należy różnicować z następującymi jednostkami chorobowymi:



- ◆ niewydolność lewokomorowa,
- ◆ przewlekła obturacyjna choroba płuc, zwłaszcza u osób palących papierosy bądź narażonych na niekorzystne warunki środowiska pracy,
- ◆ dysfunkcja fałdów głosowych,
- ◆ odma opłucnowa,
- ◆ rozstrzenie oskrzeli,
- ◆ zatorowość płucna,
- ◆ zakażenia układu oddechowego,
- ◆ aspergiloza oskrzelowo-płucna,
- ◆ refluks żołądkowo-przłykowy,
- ◆ alergiczne zewnątrzpochodne zapalenie pęcherzyków płucnych,
- ◆ zespół Churga-Straussa,
- ◆ hiperwentylacyjna duszność pochodzenia psychogennego,
- ◆ guz lub ciało obce w drogach oskrzelowych (rzadko),
- ◆ zwężenie tchawicy po tracheostomii (rzadko),
- ◆ zarostowe zapalenie oskrzelików (rzadko) [46, 50].

Szczególnie trudne jest rozróżnienie astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, które czasem wymaga próbnego włączenia leków rozszerzających oskrzela i glikokortykosteroidów. U osób starszych rozpoznanie oraz osiągnięcie kontroli astmy jest trudniejsze. Wynika to z faktu częstszego współistnienia innych chorób utrudniających rozpoznanie. Dodatkowo, osoby starsze, pomimo występowania objawów umiarkowanej do ciężkiej obturacji z towarzyszącym kaszlem, świszczącym oddechem lub uczuciem ściskania w klatce piersiowej, często nie zgłaszają duszności, ponieważ adaptują się do długo występujących objawów. Również oczekiwania w stosunku do sprawności i mobilności obniżają się wraz z wiekiem [50].

### 3.5. 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 AR, natomiast zatkanie nosa AR przewlekły. U 70% chorych objawy nasilają się w nocy i we wczesnych godzinach porannych [15].

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. [15].

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

- ◆ przeczasy i zaczerwienie 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),
- zaczerwienie spojówek, nasyknięcie spojówek oczu, łzawienie oczu, "podkrążone oczy" (tzw. cienie alergiczne) oraz poziome linie na powiece (fałdy Denniego i Morgana) [15].

#### Astma alergiczna

Poza epizodami napadów i zaostrzeń astmy objawy podmiotowe oraz przedmiotowe mogą w ogóle nie występować [46].

Do objawów podmiotowych astmy (najczęściej zgłaszanych przez pacjenta) należą:

- duszność – główny objaw; głównie wydechowa, o charakterze napadowym i zmiennym nasileniu, może się pojawiać o każdej porze dnia i nocy; charakterystyczne jest występowanie duszności w nocy bądź nad ranem; może występować po ekspozycji na czynniki wyzwalające, a ustępuje samoistnie lub (częściej) pod wpływem leczenia,
- duszność odczuwana przez niektórych chorych jako ściskanie w klatce piersiowej,
- świszczący oddech,
- kaszel – suchy, napadowy, najczęściej towarzyszący duszności lub może występować jako jedyny objaw (wtedy rozpoznaje się „wariant kaszlowy astmy”),
- w przypadku astmy alergicznej mogą współistnieć objawy innych chorób alergicznych (najczęściej alergicznego nieżytu nosa) [46].

Objawy przedmiotowe stwierdza się głównie w czasie objawowym choroby. Są to przede wszystkim objawy osłuchowe takie jak: świsty (rozlane, obustronne, głównie wydechowe), furczenia lub wydłużony wydech. Niekiedy mogą być one stwierdzone tylko w czasie natężonego wydechu, a w przypadku bardzo ciężkich zaostrzeń mogą w ogóle nie występować. W czasie nasilenia duszności można też obserwować pracę dodatkowych mięśni oddechowych oraz tachykardię [46].

Zaostrzenia astmy oskrzelowej. W przebiegu astmy może dochodzić do występowania zaostrzeń, które rozwijają się stopniowo lub gwałtownie. Zaostrzenie astmy może mieć przebieg łagodny, umiarkowany lub ciężki. Nieleczony zaostrzenie może doprowadzić nawet do zgonu chorego [46].

### 3.6. Przebieg naturalny i rokowanie

#### Alergiczny nieżyt nosa

Pojawienie się objawów AR poprzedza zwykle obecność swoistych przeciwciał klasy IgE, wykrywana za pomocą testów skórnych lub in vitro. U 60-95% chorych na AR występuje alergiczne zapalenie spojówek. Zapalenie błony śluzowej nosa, zwłaszcza w przewlekłym AR, może prowadzić do zablokowania ujść zatok przynosowych, co zwiększa ryzyko bakteryjnego zapalenia zatok [15]. Ponadto, AR 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 [16].

Nieleczony lub leczony nieskutecznie AR prowadzi do utraty funkcji fizjologicznych nosa, co z kolei może prowadzić do powikłań (m.in. zapalenie zatok, ucha środkowego, rozwoju polipów nosa) [18].

Przewlekły AR wiąże się z trzy do ośmiokrotnie większym ryzykiem rozwoju astmy [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 – astma oskrzelowa wystąpiła u około 10% pacjentów z AR w porównaniu do 4% osób bez AR. W badaniach amerykańskich oszacowano, że AR



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 [18]. Właściwe leczenie zmniejsza objawy i poprawia jakość życia chorych, a właściwie dobrana i stosowana immunoterapia alergenowa zapobiega rozwojowi astmy i nowych uczuleń [15].

#### **Astma alergiczna**

Astma jest chorobą przewlekłą, która cechuje się zróżnicowanym nasileniem objawów. Schorzenie to może mieć początek w każdym wieku. W okresie niemowlęctwa oraz wczesnego dzieciństwa wystąpienie objawów zwykle poprzedza zakażenie wirusowe układu oddechowego. Jednak rozpoznanie astmy staje się zwykle pewne w 3-5 roku życia, w chwili gdy napady astmy pojawiają się bez współistniejących infekcji wirusowych, a wyniki badań pomocniczych wskazują zazwyczaj na etiologię alergiczną. Choroba ma często przebieg epizodyczny, ze skłonnością do remisji. W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które mogą rozwijać się stopniowo lub gwałtownie. W pierwszym przypadku objawy narastają w ciągu wielu godzin, dni lub nawet tygodni. Przyczyną jest najczęściej zakażenie układu oddechowego lub niepowodzenie dotychczasowej terapii, a odpowiedź na leczenie jest powolna. W drugim przypadku objawy pojawiają się szybko (napad astmy), w ciągu minut do kilku godzin po zadziałaniu czynnika wyzwalającego, a odpowiedź na leczenie jest zwykle szybsza [46].

Wieloletnia, nieleczona lub nieprawidłowo leczona astma z czasem może prowadzić do postępującego, nieodwracalnego ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe [46].

U większości chorych na astmę oskrzelową wyniki długoterminowego leczenia są dobre. Regularne oraz właściwe, wczesne rozpoczęcie leczenia przeciwzapalnego jest w stanie zapewnić kontrolę choroby. U niewielkiej liczby chorych można zaobserwować przyśpieszenie pogorszenia się czynności płuc mimo zastosowania optymalnego leczenia. Najprawdopodobniej wynika to z szczególnie nasilonej oraz postępującej przebudowy ścian oskrzeli [46].

### **3.7. Postępowanie terapeutyczne**

Opcje leczenia w przypadku alergicznych chorób oddechowych HDM obejmują: unikanie alergenu, farmakoterapię oraz immunoterapię alergenową.

Celem unikania alergenu jest zmniejszenie ekspozycji na dany alergen. Dla HDM odpowiada to stworzeniu odpowiedniego środowiska, w którym poziom alergenu będzie niski np. w domu pacjenta. Oznacza to wprowadzenie rozbudowanych środków, np. obecność pokrowców na materace, częste pranie odzieży, zawartości łóżek, wprowadzenie odpowiedniej wentylacji, zwiększoną częstość odkurzania. Nie ma jednak dowodów, że unikanie alergenów może uwolnić pacjenta od objawów [99]. Dlatego efekty zastosowania metod polegających na unikaniu alergenów jest wątpliwa, natomiast międzynarodowe wytyczne poddają we wątpliwość czy uzyskany efekt uzasadnia koszt i wysiłek [39].

#### **Alergiczny nieżyt nosa**

Celem leczenia jest opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom i chorobom współistniejącym z AR. Optymalne leczenie uwzględnia aktualną klasyfikację AR, skuteczność i działania niepożądane stosowanych leków (zwłaszcza w przypadku dzieci), a także preferencje pacjenta (droga podania leku, koszt terapii) [14].

Jak pokazują wyniki dużego francuskiego badania klinicznego, obejmującego 990 pacjentów z AR, stosujących leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, leki zmniejszające przekrwienie błon śluzowych, montelukast lub inne leki dostępne bez recepty w dalszym ciągu obserwowano objawy choroby. U pacjentów z postacią choroby od umiarkowanej do ciężkiej obserwowano następujące objawy: katar (90%), kichanie (88%) oraz niedrożność nosa (87%). Wśród pacjentów stosujących niniejszą terapię nie odnotowano zmniejszenia dyskomfortu związanego z

AR w stosunku do poprzedniego tygodnia. Poziom odczuwanego przez pacjentów dyskomfortu sklasyfikowano jako 66,2 punkta w 100-punktowej skali, w której 100 punktów oznacza bardzo duży dyskomfort) [96].

W ramach leczenia nefarmakologicznego (prewencji wtórnej) chorzy na AR powinni unikać ekspozycji na dym tytoniowy. U pacjentów z alergią na pleśnie wewnątrzdomowe, alergeny zwierząt domowych oraz alergeny zawodowe celowe jest usunięcie ich z otoczenia chorego (korzystny efekt może pojawić się dopiero po kilku miesiącach). U pacjentów uczulonych na roztocza kurzu domowego oraz pyłki drzew i traw nie udokumentowano wystarczająco uzasadnienia stosowania fizycznych lub chemicznych metod ograniczających ekspozycję na te alergeny, pojedynczo lub w skojarzeniu, ze względu na brak dowodów na skuteczność takiego postępowania [47].

Leczenie farmakologiczne opiera się na podawaniu głównie leków przeciwhistaminowych, glikokortykosteroidów, kromonów i alfa-mimetyków. W przypadku niemożności unikania alergenu/nieskuteczności leczenia farmakologicznego zaleca się immunoterapię swoistą [73].

### Farmakoterapia

Do leków zmniejszających objawy AR 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 1 (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 [14]. Zgodnie z obecnie istniejącymi zaleceniami leki przeciwhistaminowe II i III generacji można uznać za leki pierwszego rzutu AR [29].

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 AR preferuje się H<sub>1</sub>-blokery doustne, niezależnie od postaci AR, 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 [14].

#### Glikokortykosteroidy

Donosowe glikokortykosteroidy uważa się za jedno z najskuteczniejszych w terapii AR, 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 [14].

W razie wyjątkowo nasilonych objawów i braku reakcji na inne leki stosowane w AR dopuszcza się zastosowanie GKS doustnych (wyłącznie u dorosłych) [14]. Należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści oraz obecność przeciwwskazań do steroidoterapii doustnej. Nie zaleca się podawania GKS domięśniowo [14].

#### 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 AR, ale uważane są za mniej skuteczne od GKS i leków przeciwhistaminowych [14], [29].

#### Kromoglikan sodowy



Kromony należą do leków stabilizujących komórki tuczne [15],[29]. 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 AR. Ich zaletą jest dobry profil bezpieczeństwa, jednakże konieczność częstej aplikacji do nosa (4 razy dziennie) zmniejsza prawdopodobieństwo stosowania się pacjenta do zaleceń (ang. *compliance*) [14].

#### 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 [14]. Doustne sympatykomimetyki (pseudoefedryna) są bardzo skuteczne w połączeniu z lekiem antyhistaminowym, ale nie należy ich stosować dłużej niż 10-14 dni [29]. W Polsce dostępnych jest kilkanaście rodzajów leków z tej grupy [14].

#### 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 AR [14], [29].

#### Astma alergiczna

Celami skutecznego leczenia astmy są:

- osiągnięcie oraz utrzymanie kontroli objawów,
- utrzymanie normalnej aktywności życiowej (m.in. zdolności podejmowania wysiłku fizycznego),
- utrzymanie wydolności układu oddechowego na poziomie jak najbardziej zbliżonym do prawidłowego,
- zapobieganie zaostrzeniom astmy,
- unikanie skutków niepożądanych stosowanych leków przeciwastmatycznych,
- niedopuszczenie do zgonu z powodu astmy [46].

Leczenie astmy jest długotrwałe i zależy przede wszystkim od stopnia ciężkości i stopnia kontroli choroby. W leczeniu astmy stosuje się edukację, środki farmakologiczne i immunoterapię swoistą (chorzy na astmę atopową) [46].

Do przyjmowanych codziennie leków kontrolujących przebieg choroby należą:

- wziewne GKS (ICS, ang. *inhaled corticosteroids*) np. beklometazon, budesonid, cyklezonid, flutikazon,
- doustne GKS,
- długo działające β2-mimetyki wziewne (LABA, ang. *long-acting beta-agonists*),
- preparaty złożone,
- długo działające leki przeciwcholinergiczne (tiotropium),
- leki przecielekoterienowe (montelukast, zafirluskat),
- metyloksantyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu (teofilina),
- monoklonalne przeciwciała anty-IgE (omalizumab),
- kromony (kromoglikan disodowy, nedokromil sodu; stosowane rzadko),
- leki „oszczędzające steroidy” (metotreksat, cyklosporyna, sole złota; nie znalazły jednak szerokiego zastosowania ze względu na występowanie poważnych działań niepożądanych, które przewyższały ich potencjalne korzyści) [46].

W leczeniu doraźnym stosuje się krótkodziałające  $\beta_2$ -mimetyki wziewne (SABA, ang. *short-acting beta-agonists*) np. salbutamol, fenoterol, krótkodziałające wziewne leki przeciwcholinergiczne (bromek ipratropiowy), doustne GKS oraz inne leki stosowane przez krótki czas w celu opanowania zaostrzenia astmy [46].

Współistnienie alergicznego nieżytu nosa i astmy nakazuje zwrócić uwagę na dodatkowe aspekty nie dostrzegane przy leczeniu każdej choroby osobno:

- doustne leki przeciwhistaminowe (antagoniści H1) nie są rekomendowane, ale nie są przeciwwskazane w leczeniu astmy oskrzelowej,
- donosowe glikokortykosteroidy są co najwyżej umiarkowanie skuteczne w leczeniu astmy,
- donosowe glikokortykosteroidy mogą być skuteczne w zmniejszaniu częstości zaostrzeń astmy i liczby hospitalizacji,
- rola glikokortykosteroidów wziewnych w leczeniu nieżytu nosa jest nieznaną,
- montelukast jest skuteczny w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmie u pacjentów powyżej 6. roku życia,
- immunoterapia jest rekomendowana zarówno u pacjentów chorych na nieżyt nosa, jak i dorosłych chorych na astmę [18].

Ze względu na częste współwystępowanie astmy oskrzelowej i nieżytu nosa, leczenie astmy może wpływać na współistniejący nieżyt nosa i odwrotnie. W terapii astmy i nieżytu nosa znalazły zastosowanie leki podawane miejscowo (donosowe, dospójówkowe), wziewnie (dooskrzelowe) oraz doustne lub pozajelitowe. Dostarczenie leku bezpośrednio do narządu docelowego przynosi wiele korzyści a ponadto niektóre leki jak na przykład kromoglikan lub nedokromil nie mogą być podawane doustnie ze względu na to, że się nie wchłaniają z przewodu pokarmowego. U pacjentów chorych na astmę i nieżyt nosa zalecane jest stosowanie leków donosowo i dooskrzelowo, co często wiąże się z niechęcią i brakiem współpracy ze strony pacjentów [18].

Ocenę choroby i efektów jej leczenia należy powtarzać podczas każdej wizyty. Czynność płuc powinno się oceniać przed rozpoczęciem leczenia, po upływie 3-6 miesięcy leczenia a następnie okresowo i w razie potrzeby. Należy zwracać uwagę na ewentualne obawy i wątpliwości chorego. U chorych na astmę ciężką i u chorych ze słabą percepcją objawów powinno się monitorować PEF. Przydatne może być także prowadzenie przez chorego dzienniczka w celu zapisywania występowania i nasilenia objawów oraz konieczności stosowania leków doraźnych [46].

### 3.7.1. Immunoterapia alergenowa

Jedyną potwierdzoną metodą leczenia przyczynowego, która może zapobiec pojawieniu się nadwrażliwości na kolejne alergeny oraz rozwojowi astmy oskrzelowej u chorych na AR jest immunoterapia (AIT, ang. *allergen immunotherapy*). Jej celem jest wywołanie u pacjenta tolerancji immunologicznej prowadzącej do złagodzenia 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 [14], [28].



## 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 AIT [26].

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

- AR – 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,
- 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 AR,
- 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 [26],[28].

## Przeciwwskazania

Kwalifikacji do AIT powinien dokonywać doświadczony specjalista alergolog. Przeciwwskazania mogą mieć charakter względny oraz bezwzględny (Tabela 6).

Tabela 6. Przeciwwskazania do AIT [27].

| 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 Th<sub>2</sub> i zmianą ich fenotypu w kierunku Th<sub>2</sub> poprzez indukowaną AIT anergię tych komórek z następową 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 [25, 26, 28]. Uważa się, że mechanizmy immunologiczne SLIT nie odbiegają istotnie od SCIT [11].

W mechanizmach tolerancji immunologicznej wywoływanych podczas SLIT ważną rolę odgrywa miejsce aplikacji alergenu, tj. błona śluzowa jamy ustnej, która jest uważana za „uprzywilejowaną immunologicznie”. Błona śluzowa jamy ustnej anatomicznie jest „wrotami” układu pokarmowego, gdzie liczne antygeny środowiskowe



kontaktują się z układem immunologicznym. Dzięki silnym mechanizmom tolerogennym błony śluzowej jamy ustnej reakcje zapalne występują rzadko [11].

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 [26, 28].

#### Drogi podania immunoterapii

Ze względu na sposób podania szczepionki alergenowej możemy wyróżnić AIT klasyczną, czyli podskórną (SCIT, ang. *subcutaneous immunotherapy*,) oraz miejscową (LIT, ang. *local immunotherapy*) z których coraz większym powodzeniem cieszy się podjęzykowa immunoterapia alergenowa (SLIT, ang. *sublingual immunotherapy*) [27].

#### Immunoterapia podjęzykowa (SLIT)

SLIT uruchamia mechanizmy immunologiczne zbliżone do immunoterapii podskórnej, a ze względu na mniejszą inwazyjność związaną z podaniem i wysoki profil bezpieczeństwa może być stosowana u dzieci. Dużą rolę w uzyskaniu systemowej tolerancji podczas SLIT pełnią komórki dendrytyczne. Krytyczne znaczenie dla aktywowania funkcji tolerogennych komórek dendrytycznych, a co za tym idzie 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 Th<sub>1</sub> [30].

SLIT jest zalecana w leczeniu AR, 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, a jego forma jest bardzo dobrą alternatywą w przypadku braku akceptacji przez pacjenta lub rodzinę immunoterapii iniekcyjnej [11].

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

#### Skuteczność SLIT

SLIT charakteryzuje się wysoką skutecznością, a efekt utrzymuje się po zaprzestaniu leczenia [30, 63].

Badania prowadzone przez *Durhama 1999* potwierdziły, iż efekt stosowania trzyletniej immunoterapii utrzymuje co najmniej 3 lata po zakończeniu odczulania [27]. W badaniu kohortowym *Marogna 2010*, z okresem obserwacji trwającym 15 lat, prospektywnie oceniano wyniki leczenia 75 pacjentów z chorobami alergicznymi dróg oddechowych o etiologii nadwrażliwości na roztocza kurzu domowego. U pacjentów przyjmujących SLIT przez 3 lata, wykazano korzyść kliniczną utrzymującą się przez 7 lat po zakończeniu okresu leczenia. U pacjentów leczonych przez 4 lub 5 lat, analogiczny okres wynosił 8 lat. W 15-letnim okresie obserwacji, przypadki uczuleń na kolejne alergeny wystąpiły u wszystkich pacjentów z grupy kontrolnej (leczonych objawowo) w porównaniu do 11-21% pacjentów w grupie SLIT [52]. Jako optymalny czas leczenia dla SLIT wskazano 4 lata [27, 52].

Szczególnie długotrwały efekt kliniczny wykazano u pacjentów z alergią na pyłki traw i roztocza kurzu domowego [30, 52].

Istnieją również badania wskazujące, iż zastosowanie immunoterapii pełni funkcje prewencyjną, zmniejszając ryzyko rozwoju astmy [61, 63]. W badaniu retrospektywnym, obejmującym grupę ponad 118 tysięcy pacjentów z AR wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia astmy u pacjentów poddawanych AIT w porównaniu do pacjentów nieleczonych za pomocą immunoterapii [61].

Nie bez znaczenia pozostają również względy ekonomiczne stosowania AIT 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% [27].

### Bezpieczeństwo SLIT

Immunoterapia podjęzykowa jest uznawana za metodę bezpieczną [27]. Opublikowane prace, w tym meta-analizy i przeglądy systematyczne wskazują na duże bezpieczeństwo tej metody leczenia i dobrą tolerancję stosowanych preparatów alergenowych [11]. Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa immunoterapii podjęzykowej potwierdzają jej korzystny profil bezpieczeństwa, który wydaje się być lepszy w porównaniu do bezpieczeństwa SCIT [10]. Nie odnotowano dotychczas przypadków zgonu związanego z immunoterapią podjęzykową, częstość występowania reakcji uogólnionych jest niewielka [27, 11], związana najczęściej ze stosowaniem schematów typu *rush* i wyciągów niestandardyzowanych [72]. Działania niepożądane dotyczą głównie początkowego okresu leczenia i mają charakter łagodnych reakcji miejscowych, ustępujących w okresie kilku dni, często bez konieczności wdrażania farmakoterapii [63].

Względnie wysoki stopień 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 aplikowania/stosowania poza placówkami służby zdrowia [27].

Porównując metody immunoterapii klasycznej (SCIT) oraz miejscowej (SLIT) należy również podkreślić, iż ta druga nie wymaga tak częstych i regularnych wizyt lekarskich wynikających z konieczności administracji szczepionki [90].

### Standaryzacja

SLIT jest skuteczną alternatywą leczenia pod warunkiem zastosowania dobrej jakości szczepionki zawierającej wysoką dawkę alergenu [11].

Produkty lecznicze stosowane u pacjentów z nadwrażliwością na alergeny roztoczy powstają z naturalnych surowców; mają postać wyciągów wodnych alergenów pozyskiwanych z kultur *Dermatophagoides farinae* i *Dermatophagoides pteronyssinus*. W procesie wytwarzania szczepionek alergenowych roztoczy, stosuje się jednak odmienne źródła materiału wyjściowego i procesy dalszego przetwarzania, co sprawia, iż szczepionki wytwarzane przez producentów mogą się różnić [65]. Zawartość alergenów, w tym alergenu głównego w materiale pochodzącym z jednego źródła może się istotnie różnić w zależności od sezonu lub serii surowców. Ponadto, należy mieć na uwadze, że alergeny są białkami, które przechowywane w temperaturze pokojowej są szybko rozkładane przez enzymy proteolityczne [66]. Standaryzacja wyciągów alergenowych ma na celu zapewnienie stałego składu preparatom stosowanym do celów diagnostycznych i terapeutycznych co z kolei umożliwia uzyskanie pewności, że stosujemy określone ilości alergenu głównego i produkt wywoła przewidywalny skutek biologiczny [66, 65]. ACARIZAX® jest standaryzowanym wyciągiem alergenowym, wytwarzanym metodą frakcjonowania [75]. Rutynowa analiza 20 partii produktu ACARIZAX® wykazała porównywalną zawartość alergenów głównych i alergenowość szczepionek, ze zmiennością nie przekraczającą 15%, podczas gdy wymogi EMA akceptują zmienność na poziomie 50-200% [65].

## 3.8. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

### Rozpowszechnienie i zapadalność na świecie

#### Alergiczny nieżyt nosa

AR 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 [45].



Chorobowość AR w Europie sięga 22,7%. Astma współwystępuje w 26,8% przypadków AR. W badaniu swoistych przeciwciał IgE, 52,5% pacjentów z nadwrażliwością wykazywało wynik pozytywny dla alergenów roztoczy kurzu domowego [67].

W ostatnim piętnastoleciu opublikowano wyniki dwóch dużych badań epidemiologicznych o światowym zasięgu, mających na celu ocenę występowania chorób alergicznych, w tym alergicznego nieżytu nosa: ISAAC (*The International Study of Asthma and Allergy In Childhood*) ECRHS (*The European Community Respiratory Health Survey*). Na podstawie danych uzyskanych w badaniu ISAAC, oceniającym występowanie chorób alergicznych w 56 krajach różnych regionów świata u dzieci w wieku 13-14 lat, oszacowano występowanie alergicznych nieżytów nosa wśród młodzieży na 1,4%-39,7%, średnio 7,5%. W 5 lat po zakończeniu pierwszej fazy badania ISAAC procedurę badania powtórzono. Odnotowano wzrost częstości występowania objawów chorobowych w wielu ośrodkach badawczych [56].

Badaniem ECRHS I objęto 15 krajów, przede wszystkim europejskich, w których ankietowano 16 786-osobową populację dorosłych w wieku 20-44 lat. W badaniu ECRHS I oszacowano częstość występowania alergicznego nieżytu nosa na 20,9%, w tym całorocznego alergicznego nieżytu nosa na 4,1% [56].

W 2014 roku opublikowano wyniki badania epidemiologicznego SURF (*Survey of Rhinitis Features*) przeprowadzonego w 35 ośrodkach we Włoszech. Analizowano dane ponad 3 tysięcy pacjentów z nieżytem nosa. Alergiczny nieżyt nosa występował u 82% pacjentów; u 63% pacjentów z AR, nieżyt miał charakter przewlekły. Postać łagodną zdiagnozowano u 13% pacjentów, natomiast umiarkowaną/ciężką u 87%. Nadwrażliwość na roztocza kurzu domowego występowała u 32% pacjentów. Wskazania do AIT występowały u 22,7% pacjentów z nadwrażliwością na roztocza kurzu domowego. Wśród schorzeń współtowarzyszących, drugie najczęściej występujące, po alergicznym zapaleniu spojówek, stanowiła astma (37,8%). [59]. Podobną częstość występowania astmy u pacjentów z HDM-AR raportowano w badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w Hiszpanii (40%). Astmę częściowo kontrolowaną i niekontrolowaną obserwowano u odpowiednio 22% i 6% pacjentów z AR wywołanych roztoczymi kurzu domowego [62].

### Astma alergiczna

W ciągu ostatnich dziesięciu lat liczba chorych na astmę uległa dwukrotnemu wzrostowi. Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, iż na świecie astma dotyka 300 milionów ludzi, a do 2025 roku zachorowalność wzrośnie o 100 mln osób [84]. W Europie na astmę choruje 30 mln ludzi [57], a dane epidemiologiczne pokazują, iż w niektórych populacjach astma dotyka nawet 40% populacji. Astma oskrzelowa kwalifikowana jest jako choroba cywilizacyjna. Najwyższa zachorowalność występuje w krajach wysokorozwiniętych [84]. W badaniu ECRHS I wykazano znaczne zróżnicowanie geograficzne astmy. Najrzadziej była ona rozpoznawana w Grecji i Estonii (2%), a najczęściej w Wielkiej Brytanii (8,4%) [56]. Astma alergiczna stanowi najczęściej diagnozowany fenotyp astmy [78].

W badaniu ankietowym przeprowadzonym na grupie dorosłych pacjentów z astmą alergiczną, w siedmiu krajach europejskich, zgodnie z kryteriami GINA astma kontrolowana występowała u 35% pacjentów, częściowo kontrolowana u 40%, natomiast słabo kontrolowana u 25% pacjentów. Szacuje się, iż astma niekontrolowana występuje u 20% pacjentów z ciężką astmą [95].

U 6% badanych astma oskrzelowa współwystępuje z całorocznym AR, u 18% z zarówno sezonowym jak i całorocznym AR. Badania wskazują, iż alergiczny nieżyt nosa stosunkowo często współlistnieje z astmą. W badaniach francuskich, które objęły osoby powyżej 15. roku życia, aż u 13,4% chorych na całoroczny nieżyt nosa i tylko u 3,5% bez nieżytu nosa stwierdzano astmę oskrzelową. Astmę oskrzelową stwierdzano u 9% badanych z całorocznym nieżytem nosa i u 18% ze współlistnieniem sezonowego i całorocznego nieżytu nosa [56].

Szacuje się, że alergiczny nieżyt nosa występuje u 70-90% pacjentów z astmą [80].



## Rozpowszechnienie i zapadalność w Polsce

### Badanie ECAP

W Polsce pierwsze próby oszacowania populacji chorych cierpiących na choroby o podłożu alergicznym miały miejsce w połowie lat 90. W wyniku zmian cywilizacyjnych nastąpiło gwałtowne zwiększenie liczby osób chorych na alergię w społeczeństwie polskim. W odpowiedzi na te niepokojące dane, przeprowadzono zakrojone na szeroką skalę badanie ECAP (Epidemiologia Chrób Alergicznych w Polsce), wykorzystujące systemy ISAAC i ECRHS [45].

W badaniu kwestionariuszowym wzięło udział 22 703 osób, w tym w części zasadniczej 20 454. Spośród 20 454 zebranych ankiet ostateczną weryfikację jakości przeszło 18 617. W części zasadniczej badania było 4510 (24,2% 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. W części ambulatoryjnej zbadano 4783 pacjentów, co stanowiło 25,7% osób uczestniczących w badaniu ankietowym. Rozpoznanie ustalano na podstawie ujednoliconych kryteriów rozpoznania astmy (oparte na GINA) i alergicznego nieżytu nosa (oparte na ARIA) [45].

Objawy alergii dróg oddechowych występują przez większą część roku, a odsetek chorych aktywnie przez więcej niż 4 tygodnie rocznie (przewlekły AR) wynosi ponad 50% ogółu uczulonych. Wyraźne zaostrzenia dolegliwości chorzy zgłaszają w okresie letnim. Jednak nie znajduje to potwierdzenia w wynikach testów skórnych. Zarówno słabo dodatnie reakcje (od 3 mm), jak i wyniki oceny bąbla poalergenowego u silnie uczulonych (powyżej 5 mm) w zestawieniu z nasileniem dolegliwości po kontakcie z analizowanymi alergenami, wskazują, że alergeny całoroczne mają priorytetowe znaczenie w chorobowości. Dodatnie wyniki testów skórnych na roztocze *Dermatophagoides pteronyssinus* występowały u 23,4% pacjentów, natomiast objawy nadwrażliwości u 14,5% pacjentów z rozpoznaniem choroby alergicznej [45].

### *Alergiczny nieżyt nosa*

W badaniu ankietowym, w zależności od regionu i płci cechy alergii deklarowało nawet do 40% respondentów, a stany zapalne błony śluzowej nosa przekraczały 35% populacji niektórych wielkich miast. Alergiczny nieżyt nosa u dorosłych występował z częstością ponad 22% na terenie regionów miejskich i znacznie rzadziej na terenach wiejskich (12,8%) [45].

W ambulatoryjnej części badania, ponad 40% badanych miało dodatnie testy na powszechnie występujące alergeny, u prawie 50% rozpoznano jedną lub więcej cech alergii. Alergiczny nieżyt nosa rozpoznawano z częstością od 24 % (dzieci w wieku 6-7 lat) do 30% (dzieci w wieku 13-14 lat i dorośli).

Częstość występowania AR na podstawie badania ECAP omawiano także pracy opublikowanej w 2009 roku. W badaniu ankietowym objawy alergicznego nieżytu nosa zgłaszało 22,54% respondentów (21% w populacji osób dorosłych). W badaniu ambulatoryjnym, AR zdiagnozowano u 28,9% pacjentów (30,5% w populacji dorosłych), w tym AR całoroczny u 52,3% pacjentów. Ogółem, występowanie całorocznego AR zaobserwowano u 15,2% osób (15,6% w populacji dorosłych) [55].

### *Astma alergiczna*

W badaniu ECAP astma rozpoznana stanowiła od 4 do ponad 65%, ale objawy tej choroby deklarowało od 7 do ponad 20% populacji, w zależności od grupy wiekowej i regionu (najwięcej na terenie Wrocławia – prawie w 28%). W populacji dorosłych astma występowała z częstością 4,2% na terenach miejskich i 2,0% na terenach wiejskich [45]. W całej badanej populacji 4,6% respondentów deklarowało astmę [79].

W ambulatoryjnej części badania, astmę rozpoznawano z częstością od 9 % (dorośli) do 11% (dzieci w wieku 6-7 oraz 13-14 lat) [45]. Ogółem, w trakcie badania ambulatoryjnego, w oparciu o kryteria GINA, astmę rozpoznano u 10,6% badanych. Astma alergiczna stanowiła 62% wszystkich rozpoznań astmy [79].

Na 100% respondentów, którzy mieli rozpoznaną astmę przez lekarzy w programie ECAP, tylko 30% miało postawione prawidłowe rozpoznanie astmy przed włączeniem ich do badań. Sugeruje to, że nierozpoznanie w zakresie tej jednostki chorobowej sięga 70%, zarówno wśród mieszkańców miast, jak i terenów wiejskich. Aż 42% wszystkich hospitalizowanych miało rozpoznaną wcześniej astmę [45].

Zakładając niedoszacowanie rozpoznań astmy, można wnioskować, że Polska plasuje się w średniej europejskiej. Jednakże przekładając te dane na liczby bezwzględne i uwzględniając niedorozpoznanie astmy, należy podkreślić, że w Polsce na astmę cierpi ok. 4–5 mln osób. Dowodzi to, że astma należy do bardzo częstych schorzeń i stanowi poważny problem społeczny oraz wymaga wprowadzenia standardów wczesnego wykrywania i prewencji [45].

Występowanie nieżytów nosa wśród chorych na astmę i stwierdzono u 73,6% pacjentów [24].

U dorosłych chorych na astmę, dodatnie odczyny skórne na alergeny *Dermatophagoides pteronyssinus* stwierdzano u 25,4% pacjentów, a *Dermatophagoides farinae* – 20,7% [79].

#### Inne badania epidemiologiczne

W 2002 roku w grupie 156, zdrowych dorosłych mężczyzn oceniano częstość występowania uczuleń na poszczególne alergeny za pomocą testów skórnych i poziomu IgE. Najczęściej uczulającym alergenem były roztocza kurzu domowego (20%) i pyłki traw (17%) [58].

Pionierskie badania epidemiologiczne dotyczące występowania nieżytów nosa w Polsce przeprowadzone zostały przez Bręborowicz, Małolepszego i Emeryka. Ich wyniki wskazywały na występowanie alergicznego nieżytu nosa w 5-17% populacji polskiej. W badaniu Emeryka opartego na ankiecie ECRHS częstość całorocznego AR oszacowano na 4,8% [23].

W latach 1998–1999, pod patronatem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego przeprowadzono wieloośrodkowe badanie PMSEAD (*Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases*) obejmujące 16 238 osób w wieku 3-80 lat, w tym 12 970 dorosłych. Chorobowość astmy u dorosłych oszacowano na 5,4%, a przewlekłego AR na 3,0%. Zaobserwowano istotnie wyższą chorobowość astmy u kobiet; w przypadku przewlekłego AR chorobowość o obu płci była porównywalna [54].

W 2003 roku przeprowadzono badania pilotażowe, które miały na celu walidację ankiety adaptowanej do warunków polskich na podstawie wersji ankiety przygotowanej w ramach programu *European Community Respiratory Health Survey II* (ECRHS II). Badanie przeprowadzono na grupie 1000 respondentów w wieku 20-44 lata, wybranych z przeciętnej polskiej populacji miejskiej, w Świdnicy koło Wrocławia. Stwierdzono, iż ponad 25% badanych miało cechy uczulenia błony śluzowej nosa; astma występuje u 4,8% młodych dorosłych, a gwizdy i świsty zgodnie z pytaniem ankiety ECRHS u 13,4%. Wyniki wykazały dwukrotnie większe nasilenie występowania chorób alergicznych, niż wynikało to z badań przeprowadzonych w połowie lat 90 [23].

Drugą edycję badania przeprowadzono w 2006 roku na terenie ośrodków Warszawy, Katowic, Lublina i w środowisku wiejskim. Do badań zakwalifikowano 9101 osób w wieku 6-44 lata. Na podstawie badania ankietowego oszacowano częstość występowania astmy od 0-5%. 30% spośród badanych osób zakwalifikowano do badania lekarskiego oraz alergicznych testów skórnych. W badaniu ambulatoryjnym, częstość astmy okazała się wyższa niż w badaniu ankietowym (7-10%). Najczęstszą jednostką chorobową był alergiczny nieżyt nosa (25% ankietowanych), który w sposób istotnie wpływa na występowanie astmy (ok. 70% chorych z astmą deklarowało objawy AR). W astmie, częstość nieżytów nosa wynosiła: u dorosłych 71,5%, u dzieci 64-70% [19].

W publikacji *Kuna 2014*, chorobowość astmy w Polsce oszacowano na 12% (4,5 miliona osób) [88].

Wg informacji zawartych w raporcie GINA, wskaźnik rozpowszechnienia astmy „istotnej klinicznie” w populacji ogólnej dla Polski wynosi 4,1%, a skumulowaną roczną częstość występowania objawów astmy w populacji osób w wieku 20-44 lat oceniono na ponad 20% (na podstawie badania ECRHS) [85, 86].



Należy podkreślić, iż dane dotyczące zapadalności dotyczą pacjentów z alergią do której należy między innymi HDM.

#### Umieralność i śmiertelność

Alergiczny nieżyt nosa nie jest chorobą śmiertelną [17, 63].

Szacuje się, że w Polsce z powodu astmy umiera rocznie około 1 000 osób [46]. Według raportu przygotowanego dla GINA jedna śmierć na każde 250 zgonów na świecie może być związana z astmą. W większości są to zgony, którym można zapobiec – wynikające z suboptymalnego poziomu terapii i opóźnionej pomocy podczas napadu choroby [85, 86]. Umieralność z powodu astmy w Polsce, według Europejskiej Białej Księgi Płuc wynosi 1,32 zgony na 100 tysięcy i jest zbliżona lub niższa od umieralności notowanej w krajach Europy Zachodniej [87].

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

### 3.9. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Alergiczny nieżyt nosa jest jedną z 10 chorób będących najczęstszą przyczyną wizyt lekarskich. Pomimo, że alergiczny nieżyt nosa nie jest chorobą śmiertelną, ani nie ma zwykle ciężkiego przebiegu to jednak w znacznym stopniu wpływa na społeczne życie chorych, na wydajność pracy i nauki. Alergiczny nieżyt nosa znacząco wpływa też na obciążenie ekonomiczne [17, 63].

Astma w znacznym stopniu upośledza jakość życia, a jej przewlekły charakter i uciążliwość objawów wpływają na życie rodzinne, aktywność społeczną i zawodową chorych. Jest przyczyną spadku wydajności pracy, wzrostu absencji chorobowej i dość częstej hospitalizacji w przypadku ciężkiej astmy. Koszty bezpośrednio i pośrednio związane z leczeniem dużej grupy astmatyków są wysokie i stanowią znaczną część dochodów budżetowych [79]. Istotnym czynnikiem wpływającym na wysokie koszty terapii jest leczenie zaostrzeń astmy [76].

W rankingu światowych problemów zdrowotnych, astma znajduje się w czołówce chorób powodujących największą utratę lat życia skorygowanych niesprawnością ( DALYs, ang. *disability-adjusted life years*) [85].

#### Obciążenie ekonomiczne

Analizując ekonomiczne koszty alergicznego nieżytu nosa należy brać też pod uwagę koszty leczenia schorzeń będących częstym powikłaniem lub współistniejące z alergicznym nieżytem nosa – takie jak: astma oskrzelowa, zapalenie zatok, zapalenie uszu, zakażenia dolnych dróg oddechowych [17]. Podobnie do innych chorób alergiczny nieżyt nosa powoduje określone koszty bezpośrednio, pośrednio i ukryte. Koszty bezpośrednio stanowią wszystkie wydatki związane z leczeniem, diagnostyką, opieką ambulatoryjną i szpitalną. Do kosztów pośrednich zalicza się wszystkie straty finansowe wynikające z nieobecności w pracy oraz zmniejszonej wydajności pracy. Koszty ukryte to pochodna wydatków związanych ze schorzeniami współistniejącymi [16, 63].

W krajach Unii Europejskiej bezpośrednio koszty związane z leczeniem alergicznego nieżytu nosa sięgały 1,3 (1,0–1,5) miliarda euro, a koszty pośrednie – 1,7 (1,5–2,0) miliarda euro, jednoznacznie wskazując, że choroba ta stanowi bardzo poważny problem ekonomiczny wszystkich państw, w których powszechnie występuje [16].

Alergiczny nieżyt nosa często współwystępuje z ostrym lub przewlekłym zapaleniem spojówek, suchym kaszlem, astmą oskrzelową, atopowym zapaleniem skóry, zapaleniem zatok obocznych nosa, polipami nosa, zapaleniem ucha środkowego, alergią pokarmową. Może także powodować zaburzenia funkcji trąbki Eustachiusza, uszkodzenia słuchu, upośledzenie węchu, zaburzenia rozwoju mowy u małych dzieci, zaburzenia rozwojowe twarzoczaszki (wydłużenie twarzy), nieprawidłowy zgryz (zgryz krzyżowy, zgryz klasy I, wysunięcie siekaczy) oraz oddychanie przez otwarte usta. Współistnienie dodatkowego schorzenia istotnie zwiększa koszty leczenia ponoszone przez chorego oraz straty finansowe państwa [16].

W Unii Europejskiej koszty leczenia astmy szacowane są na 17,7 mld euro, a utrata produktywności z przyczyny złej kontroli astmy kosztuje rocznie 9,8 miliardów euro. Hospitalizacje chorych na astmę w Stanach Zjednoczonych to 51,2% kosztów bezpośrednich – leczenie astmy, 10,5% pomoc doraźna, 18,4% to leczenie ambulatoryjne, natomiast 19,9% wyniosły dotacje do leków. Poza kosztami bezpośrednimi astma stanowi przyczynę wysokich kosztów niemedycejskich, do których zaliczyć można: utratę produktywności, zwolnienie z pracy, renty chorobowe oraz zasiłki pielęgnacyjne. Koszty pośrednie zawsze znacznie przewyższają koszty bezpośrednie, niestety w związku z tym, iż są trudne do policzenia zwykle nie są brane pod uwagę [84].

### 3.10. Jakość życia

#### Alergiczny nieżyt nosa

Badanie *Rapiejko 2005* przeprowadzone u chorych na AR zamieszkujących Warszawę i Grudziądz wykazały istotny wpływ objawów alergicznego nieżytu nosa i spojówek na jakość życia chorych. Wśród objawów uznanych przez chorych za najbardziej uciążliwe znalazły się: zablokowany nos, potrzeba ciągłego wycierania nosa, problemy ze snem i uczucie zmęczenia. Badania wykazały, że chorzy mogą cierpieć także z powodu zaburzeń snu, problemów emocjonalnych oraz ograniczenia codziennych czynności i aktywności społecznej. Chorzy na nieżyt nosa mają upośledzoną sprawność fizyczną i umysłową, również w kategoriach bardziej ogólnych, włączając w to witalność i poczucie zdrowia włączając w to tak intymne sfery życia jak kontakty seksualne. W grupie chorych z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa dominujące były ograniczenia związane z codziennymi czynnościami domowymi związane z kontaktem z alergenami wewnątrzdomowymi. Ponad 65,9% chorych rezygnowało z odkurzania, a ponad 34% miało znaczące ograniczenia w innych czynnościach domowych. Nieżyt nosa jest chorobą, która bywa przyczyną nieobecności w pracy oraz zmniejsza jej wydajność. Ponadto stosowanie leków przeciwhistaminowych dodatkowo upośledza sprawność i produktywność. Chorym dokuczają przede wszystkim zmęczenie, obniżenie wydolności i zdolności koncentracji w pracy i szkole, ból głowy oraz ogólne osłabienie. Oprócz choroby, także przyjmowane leki mogą wpływać na wydajność pracy. Nie stwierdzono co prawda wpływu alergicznego nieżytu nosa na karierę zawodową chorych, ale można przypuszczać w ocenie wieloletniej ten element winien być rozważany. Przewlekły AR utrudniał wykonywanie obowiązków w pracy u 21,96% chorych [17].

Alergiczny nieżyt nosa rzutuje także niekorzystnie na sytuację społeczną chorych, istotnie pogarszając jakość życia pacjentów i ich rodzin. W okresie nasilenia choroby dzieci opuszczają zajęcia szkolne, a osoby dorosłe nie pojawiają się w pracy. Zasadne stają się obawy o brak właściwych postępów naukowych w szkole czy możliwość pogorszenia sytuacji materialnej rodziny. Dodatkowo niekorzystnie na jakość życia i relacje z otoczeniem wpływają zaburzenia snu, które występują u prawie 80% pacjentów, prowadząc do uczucia nadmiernego zmęczenia w czasie dnia oraz dalszego ograniczenia zdolności do pracy. W pewnym stopniu na samopoczucie chorych mogą niekorzystnie wpływać powszechnie stosowane w leczeniu alergicznego nieżytu nosa preparaty antyhistaminowe, szczególnie jeżeli należą do I generacji leków. Wykazują one działanie antycholinergiczne, miejscowe działanie znieczulające oraz działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy. Objawia się to uczuciem wzmożonej senności, nadmiernego zmęczenia, zaburzeniami koncentracji, większą drażliwością, zawrotami głowy, szumem w uszach, zmianami apetytu, uczuciem suchości w jamie ustnej lub utrudnieniem w oddawaniu moczu. Objawy te występują u około 20–60% leczonych chorych i czasami mogą ograniczać codzienną aktywność życiową bardziej niż sama choroba [16].

#### Astma alergiczna

W 2012 roku opublikowano badanie przeprowadzone na grupie 80 osób z astmą oskrzelową. 32,5% pacjentów było niezadowolonych z jakości życia, a sytuacja materialna badanych osób była mało zadowalająca [81].



Kluczowym czynnikiem determinującym jakość życia u pacjentów z astmą jest kontrola objawów. Stopień kontroli choroby istotnie koreluje z samooceną HRQoL (jakość życia związana ze stanem zdrowia, ang. *health-related quality of life*). Chorzy z lepszą kontrolą astmy osiągają lepsze wyniki jakości życia [82].

W badaniu *Gniadek 2015*, wykazano, iż immunoterapia swoista ma znaczący pozytywny wpływ na jakość życia chorych z astmą. Ponad połowa badanych (58%) od czasu rozpoczęcia stosowania immunoterapii swoistej nie zauważała występowania zaostrzeń objawów astmy w okresach, w których wcześniej takie symptomy występowały (całorocznie lub sezonowo). Zdecydowana większość badanych (82%) wskazała na pozytywny wpływ immunoterapii swoistej na swój stan zdrowia [83].

### 3.11. Wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w medycznych bazach danych oraz witrynach internetowych organizacji i towarzystw alergologicznych odnaleziono następujące wytyczne dotyczące leczenia AR:

- ◆ Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PoSLeNN) 2013,
- ◆ *American Academy of Otolaryngology (AAO NHS)* 2015,
- ◆ *University of Michigan* 2013,
- ◆ *British Society of Allergy and Clinical Immunology (BSACI)* 2008,
- ◆ *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)* 2008/2010,
- ◆ *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI), American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI); Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology (JCAAI)* 2008,
- ◆ *International Primary Care Respiratory Group (IPCRG)* 2006,
- ◆ *European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)* 2000.

i astmy:

- ◆ polskie wytyczne na podstawie publikacji *Chazan 2012*,
- ◆ *Global Initiative for Asthma (GINA)* 2016,
- ◆ *British Thoracic Society (BTS)/ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* 2014,
- ◆ *Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)* 2012.

#### 3.11.1. Polskie wytyczne

##### Alergiczny nieżyt nosa [73]

Polskie wytyczne zostały opracowane w 2013 roku przez Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PoSLeNN) [73].

Podstawy leczenia AR wyznaczają 3 podstawowe elementy:

- ◆ unikanie alergenów,
- ◆ farmakoterapia,
- ◆ immunoterapia swoista,
- ◆ edukacja pacjenta i jego opiekunów.

Terapia chorych na AR wymaga zróżnicowanego podejścia, stosownie do przebiegu AR (Rysunek 3).

Rysunek 3. Schemat postępowania terapeutycznego u pacjentów z AR [73].



Celem leczenia AR jest osiągnięcie i utrzymanie kontroli choroby definiowanej jako całkowite lub klinicznie istotne ustąpienie objawów. Nieleczony lub nieprawidłowo leczony AR może prowadzić do rozwoju szeregu powikłań lub nasilać ryzyko wystąpienia chorób współistniejących z AR.

Podstawą leczenia umiarkowanego i ciężkiego okresowego AR oraz AR przewlekłego powinny być miejscowe GKS.

W leczeniu AR zaleca się także:

- ◆ leki przeciwhistaminowe,
- ◆ leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa,
- ◆ GKS doustne,
- ◆ bromek ipratropium,
- ◆ kromony,
- ◆ leki antyleukotrienowe,
- ◆ omalizumab.

#### Swoista immunoterapia alergenowa

Jedyną metodą leczenia oddziałującą na przyczynę choroby jest AIT. Spodziewane efekty działania obejmują:

- ◆ wywołanie tolerancji klinicznej i immunologicznej,
- ◆ modyfikacja naturalnego przebiegu choroby,
- ◆ poprawa jakości życia pacjentów,
- ◆ redukcja zapotrzebowania na leczenie objawowe.

AIT zaleca się głównie w cięższych postaciach choroby, gdy unikanie ekspozycji na alergeny nie jest możliwe/nie przynosi efektów, stwierdza się małą skuteczność leczenia objawowego, występują poważne działania niepożądane farmakoterapii lub brak jest akceptacji długotrwałego leczenia farmakologicznego ze strony pacjenta. Dodatkowe wskazanie do wdrożenia SLIT stanowi wystąpienie reakcji systemowych po zastosowaniu SCIT lub też brak akceptacji przez chorego podawania leku w formie iniekcji.



SLIT jest wskazane w leczeniu dorosłych pacjentów z AR wywołanym alergią na roztocza kurzu domowego. Stosowanie SLIT i SCIT jest zalecane w AR z towarzyszącą astmą oskrzelową i w AR bez astmy.

Po rozważeniu wskazań i uwzględnieniu przeciwwskazań decyzje o zaleceniu AIT podejmuje specjalista alergolog. Procedura AIT wymaga od lekarza prowadzącego stałego monitorowania jej bezpieczeństwa i skuteczności. Kwalifikacja do immunoterapii swoistej jak również jej prowadzenie jest procedurą zarezerwowaną wyłącznie dla lekarzy specjalistów alergologów.

#### Astma alergiczna [69]

Wytyczne dotyczące leczenia astmy oskrzelowej u dorosłych pacjentów zostały przedstawione w publikacji Chazan 2012.

Prawidłowe postępowanie, prowadzące zwykle do dobrej kontroli objawów choroby obejmuje:

- ◆ partnerską relację między chorym a lekarzem, która obejmuje stałą edukację chorego, opracowanie indywidualnego planu leczenia w odpowiedzi na zmiany poziomu kontroli,
- ◆ identyfikację czynników ryzyka i zmniejszenie ekspozycji na te czynniki,
- ◆ leczenie adekwatne do stopnia ciężkości i utrzymania kontroli choroby oraz monitorowanie leczenia (ocena kontroli),
- ◆ leczenie zaostrzeń .

Terapię przewlekłej astmy u dotychczas nieleczonych osób należy rozpocząć od stopnia 2 lub w sytuacji nasilonych objawów od stopnia 3. Jeśli aktualnie stosowana terapia nie zapewnia kontroli, powinna być intensyfikowana do chwili, aż zostanie osiągnięta kontrola objawów (terapia *step-up*). Jeśli przez 3 miesiące utrzymuje się dobra kontrola, można zmniejszyć intensywność leczenia (terapia *step-down*).

Na każdym etapie leczenia w celu szybkiego zniesienia objawów stosuje się leczenie doraźne.

Lekami pierwszego rzutu w każdej postaci astmy przewlekłej są wziewne GKS. Stosując daną terapię, należy pamiętać o indywidualnej odpowiedzi każdego chorego na leczenie.

W publikacji nie przedstawiono informacji odnoszących się do stosowanie immunoterapii swoistej.

### 3.11.2. Międzynarodowe wytyczne

W poniższych tabelach zestawiono międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia AR i astmy alergicznej.

Tabela 7. Wyrzeczne praktyki klinicznej w leczeniu alergicznego nieżyty nosa.

| Organizacja  | Schematy leczenia  | Wskazania do zastosowania immunoterapii   | Dodatkowe informacje o immunoterapii  | Immunoterapia podjęzykowa (SLIT)   |
|--|--|---|---|--|
| <i>American Academy of Otolaryngology (AAO NHS) 2015 [40],</i> | <ul style="list-style-type: none"> <li>unikanie kontaktu z alergenem</li> <li>farmakoterapia</li> <li>postać łagodna: antagoniści receptora H<sub>1</sub> doustnie, gdy nieskuteczna GKS donosowe lub antagoniści receptora H<sub>1</sub> donosowo</li> <li>umiarkowany i ciężki przebieg: GKS donosowe, antagoniści receptora H<sub>1</sub> donosowo, w razie niepowodzenia terapia skojarzona</li> <li>-dołączenie antagonistów receptorów leukotrienowych (LTRA) u pacjentów ze współistniejącą astmą</li> <li>-leczenie chirurgiczne pacjentów z przerosłym małżowiny nosowej, nieodpowiadających na leczenie farmakologiczne</li> <li>immunoterapia alergenowa w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie farmakologiczne; niektórzy eksperci zalecają AIT u pacjentów którzy nie chcą stosować farmakoterapii</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>alergia IgE-zależna, potwierdzona testami skórnymi i oznaczeniem poziomu swoistych IgE w surowicy</li> <li>nieadekwatna odpowiedź na leczenie objawowe</li> <li>przeciwwskazaniem jest niekontrolowana objawowo astma</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>modyfikacja naturalnego przebiegu choroby</li> <li>zapobieganie rozwojowi astmy i nadwrażliwości na kolejne alergeny</li> <li>obniżenie zużycia leków antyalergiczywnych</li> <li>efektywna ekonomicznie w perspektywie długoterminowej</li> <li>ryzyko anafilaktycznych reakcji miejscowych i systemowych</li> <li>wysoki koszt terapii</li> <li>ból związany z iniekcją podskórną</li> <li>poprawa widoczna dopiero po kilku miesiącach</li> <li>czas trwania leczenia od 3 do 5 lat</li> <li>trwały efekt kliniczny</li> <li>konieczność częstych wizyt lekarskich</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>tak samo skuteczna w łagodzeniu objawów AR jak SCIT</li> <li>może być stosowana w domu</li> <li>niższe niż SCIT prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji systemowej</li> <li>brak doniesień o zgonach spowodowanych aplikacją</li> <li>skuteczniejsza od SCIT w leczeniu alergii na pyłki traw</li> </ul> |



- unikanie kontaktu z alergenem
- farmakoterapia:
- -leczenie antagonistami H<sub>1</sub> lub ich kombinacją z lekami obkurczającymi naczynia
- -w przypadku niepowodzenia terapia GKS
- -LTRA przy współwzrostającej AR
- astmie
- i braku tolerancji dla leczenia innymi lekami
- -kromoglikany w przypadku przeciwwskazań do GKS
- -preparaty dośwojówkowe u pacjentów z *rhinoconjunctivitis*
- -a pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami, należy rozważyć immunoterapię

University of Michigan 2013 [35]

- obniża zużycie leków antyalergicznych
- efekt utrzymuje się nawet po zaprzestaniu immunoterapii
- może okazać się mniej kosztowna niż farmakoterapia w perspektywie długoterminowej
- zapobiega kolejnym możliwym uczuleniom i astmie u dzieci
- ryzyko reakcji anafilaktycznych

- nieskuteczna farmakoterapia
- IgE zależny
- alergiczny nieżyt nosa o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu

- alternatywna dla podskórnej drogi podania
- dobry profil bezpieczeństwa
- skuteczna u pacjentów z AR i astmą

- Jedyne rodzaje terapii, który może modyfikować naturalny przebieg choroby i wpływać na remisję choroby
- nacisk na koniecznie użycie jedynie wystandardizowanych ekstraktów alergenowych
- z uwagi na ryzyko alergicznych reakcji systemowych leczenie powinno odbywać się pod nadzorem lekarza, z co najmniej 60 minutową obserwacją po podaniu szczepionki

- okresowy nieżyt nosa/zapalenie spojówek IgE-zależny o etiologii pyłkowej, z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie farmakologiczne, gdy unikanie alergenu niemożliwe
- umiarkowane i ciężkie objawy
- przeciwwskazaniem jest astma

- unikanie kontaktu z alergenem
- farmakoterapia
- - łagodne objawy: antagoniści receptora H<sub>1</sub>
- -umiarkowane i ciężkie objawy: GKS

- donosowe, w razie niepowodzenia terapii dołączenie GKS doustnych. W przypadku braku poprawy dodatkowo: ipratropium (wodnista wydzielnina), antagoniści receptora H<sub>1</sub> (świąd i kichanie), LTRA (astma), leki obkurczające naczynia/azelastyna (zatłakany nos).
- gdy powyższy schemat farmakoterapii zawodzi - rozważenie interwencji chirurgicznej w przypadku infekcji lub strukturalnych problemów z błoną śluzową; immunoterapia gdy objawy spowodowane przez jeden rodzaj alergenu

British Society of Allergy and Clinical Immunology (BSACI) 2008 [34],

- unikanie kontaktu z alergenem jest nieskuteczne
- 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 zatkany nos leki obkurczające naczynia lub GKS
  - uporczywe objawy o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu wymagają rozważenia immunoterapii
  - u pacjentów z AR i współtowarzącą astmą nie zaleca się stosowania leków antyhistaminowych, donosowych GKS w celu leczenia astmy; zaleca się wziewne GKS

**ARIA, 2008/2010 [38], [39]**

- pacjenci z AR z/bez współtowarzącej astmy, z objawami o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, wywołanymi alergią na roztozca kurzu domowego/pyłki roślin
- 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 antyalergicznyc
- najlepsze efekty u dorosłych chorych na AR wywołany pyłkami traw i uczuleniem na roztozca
- zapobiega rozwojowi uczuleń na nowe alergeny i może zapobiec rozwojowi astmy u chorych na AR
- aby uzyskać długotrwałą skuteczność, należy ją stosować co najmniej przez 3 lata
- podskórna droga podania może wiązać się z systemowymi reakcjami alergicznymi
- zalecana u pacjentów z AR oraz astmą alergiczną i AR



|  |   |
|--|---|
| <p>• Unikanie kontaktu z alergenem</p> <p>• Farmakoterapia</p> <p>• - łagodne, okresowe objawy- antagonisty H<sub>1</sub>, LTRA w monoterapii lub w połączeniu z anty-H<sub>1</sub>, kromony (bez sprecyzowanego pierwszeństwa stosowania), gdy duże przekrwienie błony śluzowej i zatłany nos włącza się <b>leki obkurczające naczynia</b></p> <p>-ostre objawy: donosowe GKS (mogą być rozważone bez wcześniejszego zastosowania anty-H<sub>1</sub> leków obkurczających naczynia ale przed doustnymi GKS)</p> <p>-bardzo ostre, okresowe objawy: doustne GKS</p> <p>- w celu zwiększenia efektywności powyższych możliwości farmakoterapii można włączyć ield antycholinergiczne</p> <p>• należy rozważyć immunoterapię alergenową w</p> <p>• przypadku braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie</p> | <p>• AR IgE-zależny dla</p> <p>• klinicznie istotnych alergenów przy</p> <p>• 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> |
| <p>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI), American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI); Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology (JCAAI) 2008 [41]</p>   | <p>• długotrwałe efekty kliniczne po zaprzestaniu leczenia</p> <p>• modyfikacją naturalnego przebiegu choroby</p> <p>• zapobieganie rozwojowi astmy i nadwrażliwości na kolejne alergeny</p> <p>• trwa 3 lub więcej lat</p> <p>• gdy po roku brak efektu zaleca się przerwanie AIT</p> <p>• może zapobiegać astmie u dzieci</p>   |

- 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 poniższego postępowania
- **-przewlekłe, łagodne oraz okresowe, umiarkowane/ostre objawy :**
  - antagoniści H<sub>1</sub>, leki obkurczające naczynia; GKS donosowo, sól fizjologiczna donosowo; kromony; LTRA; rozważenie immunoterapii, przegląd pacjentów po 2-4 tygodniach, w razie niepowodzenia przejście do poniższego postępowania
- **-przewlekłe, umiarkowane/ostre objawy: GKS donosowo, 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)**

**International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) 2006 [36]**

- AR 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
  - -lądowe objawy: antagoniści H<sub>1</sub>
  - -całoroczny AR z objawami o umiarkowanym/ciężkim nasileniu: GKS donosowo
  - -cążki, nieustępujące objawy: GKS doustne, włączenie kromonów gdy terapia nieskuteczna, leków obkurczających naczynia w przypadku znacznego obrzęku błony śluzowej, ipratropium gdy zwiększona ilość wydzieliny z nosa
- rozważenie immunoterapii w przypadku
- braku skuteczności farmakoterapii

European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) 2000 [37]

- alergii 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 nieżyty 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, roztozcza kurzu domowego

Tabela 8. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu astmy.

| Organizacja  | Zalecenia   |
|--|---|
| <i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA), 2016 [68]  | <p><b>Możliwe opcje leczenia:</b> (1) leki kontrolujące chorobę, przyjmowane codziennie, (2) leki doraźne, stosowane w przypadku pogorszenia/zaostrenia, (3) leczenie skojarzone (add on) u pacjentów z nasilonymi objawami, niewystarczającą kontrolą objawów astmy i/lub zaostreniami, mimo zastosowania optymalnego leczenia lekami kontrolującymi chorobę (wysokie dawki ICS/LABA).</p> <p><b>Leczenie farmakologiczne:</b></p> <p><b>Stoپیeń 1:</b> preferowane leczenie doraźne w razie potrzeby za pomocą SABA, można rozważyć niskie dawki ICS jako add on do SABA u pacjentów z ryzykiem zaostreń</p> <p><b>Stoپیeń 2:</b> preferowane niskie dawki ICS jako lek kontrolujący objawy oraz SABA doraźnie, można rozważyć LTRA u pacjentów z przeciwwskazaniami do ICS lub z współwyznaczającym alergicznym nieżytem nosa</p> <p><b>Stoپیeń 3:</b> u dorosłych pacjentów preferowane stosowanie 1-2 leków kontrolujących objawy (niskie dawki ICS/LABA) oraz leczenie doraźne SABA lub leczenie skojarzone niskimi dawkami ICS i formoterolem (budezonid/beklometazon) jako leczenie podtrzymujące i doraźne j., alternatywne postępowanie obejmuje zwiększenie dawek ICS, niskie dawki ICS+LTRA/teofilina</p> <p><b>Stoپیeń 4:</b> preferowane 2 leki kontrolujące (umiarkowane dawki ICS/LABA) oraz leczenie doraźne za pomocą SABA lub skojarzenie leczenia skojarzone niskimi dawkami ICS i formoterolem jako leczenie podtrzymujące i doraźne, pozostałe opcje terapeutyczne: tiotropium jako add on u pacjentów z zaostreniami, wysokie dawki ICS/LABA, teofilina</p> <p><b>Stoپیeń 5:</b> preferowana opieka wyższego stopnia referencyjności oraz zastosowanie dodatkowego leczenia: tiotropium, omalizumab, mepolizumab, termoplastyka oskrzeli, niskie dawki doustnych GKS</p> <p><b>Immunoterapia alergenna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AIT wskazana u pacjentów z alergiczną etiologią astmy (np. astma z alergicznym nieżytem nosa)</li> <li>• dostępne opcje SLIT i SCIT; badania kliniczne wskazują na skuteczność obu opcji terapeutycznych</li> <li>• należy rozważyć stosunek korzyści do potencjalnego ryzyka związanego z działaniami niepożądanymi.</li> </ul> <p><b>Możliwe opcje leczenia:</b> (1) prewencja wtórna (niezalecane w przypadku HDM), (2) leczenie farmakologiczne.</p> <p><b>Leczenie farmakologiczne:</b></p> <p><b>Stoپیeń 1:</b> preferowane leczenie doraźne SABA</p> <p><b>Stoپیeń 2:</b> niskie dawki ICS jako leczenie kontrolujące objawy</p> <p><b>Stoپیeń 3:</b> w przypadku braku kontroli za pomocą niskich dawek ICS, leczenie skojarzone z LABA; brak kontroli za pomocą LABA – zwiększenie dawki ICS lub/i dodanie LTRA/teofiliny</p> <p><b>Stoپیeń 4:</b> należy rozważyć zwiększenie dawek ICS, dodanie LTRA, teofiliny, tiotropium, salmeterol</p> <p><b>Stoپیeń 5:</b> GKS doustne stosowane przewlekłe w celu kontroli objawów astmy, omalizumab, immuno supresanty (metotreksat, cyklosporyna), immunoterapia</p> <p><b>Immunoterapia alergenna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie zaleca się odczulania dzieci i dorosłych za pomocą immunoterapii podskórnej,</li> <li>• SLIT charakteryzuje się mniejszą częstością występowania działań niepożądanych w porównaniu do SCIT, a meta-analiza dla HDM wykazują skuteczność SLIT w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów astmy i zużycia leków,</li> <li>• Immunoterapia podjęzykowa nie jest aktualnie zarejestrowana we wskazanu leczenie astmy alergicznej i nie powinna być stosowana w rutynowej praktyce klinicznej</li> </ul> <p>W zależności od stopnia nasilenia, stosuje się: SABA, jako leczenie doraźne; wGKS w niskiej dawce; alternatywnie: LTRA; wGKS w średniej dawce; wGKS w niskiej dawce + LABA; wGKS w niskiej dawce + LTRA; wGKS w średniej dawce + LABA; alternatywnie: wGKS w wysokiej dawce + LTRA; wGKS w wysokiej dawce + LABA; dodanie 1 lub więcej: LTRA lub anty-IgE; wGKS w wysokiej dawce + LABA + doustne GKS; dodanie 1 lub więcej: LTRA lub anty-IgE.</p> <p>Brak danych odnośnie immunoterapii alergennej.</p> |
| <i>British Thoracic Society (BTS)/ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2014 [70]</i> |   |
| <i>Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2012 [71]</i>                                  |   |



### 3.12. Stanowiska polskich i światowych organizacji dotyczące immunoterapii alergenowej

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w medycznych bazach danych oraz witrynach internetowych organizacji i towarzystw alergologicznych odnaleziono następujące stanowiska:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) 2014, 2016,
- *World Allergy Organization (WAO)* 2014,
- *German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI)* 2014,
- *British Society of Allergy and Clinical Immunology (BSACI)* 2011,
- *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI), American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI); Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology (JCAAI)* 2011,
- *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)*, 2006,
- *Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI)*, 2006.

Podsumowanie stanowisk powyższych organizacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Stanowiska polskich i światowych organizacji dotyczące immunoterapii alergicznej

| Organizacja  | Rodzaj leczenia | Wskazania/przeciwwskazania do zastosowania immunoterapii  | Informacje dodatkowe   |
|--|-----------------|---|--|
| Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA), 2014, 2016 [11, 91]        | SLIT            | <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazania do SLIT zawierają się we wskazaniach do AIT</li> <li>udokumentowana nadwrażliwość IgE-zależna na alergeny pyłków roślin, roztozca kurzu domowego lub sierści kota</li> <li>alergia monowalentna na wymienione alergeny lub alergia na wielce alergeny</li> <li>występowanie istotnych objawów chorobowych w wyniku ekspozycji na wymienione alergeny</li> <li>jednostki chorobowe: AR, astma kontrolowana o lekkim lub umiarkowanym przebiegu</li> <li>brak akceptacji przez pacjenta lub rodzinną farmakoterapię lub SCIT</li> <li>przeciwwskazaniem jest astma z FEV<sub>1</sub> &lt; 70% wartości należnej</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>pierwsza dawka powinna być przyjęta pod nadzorem lekarza,</li> <li>duże bezpieczeństwo tej metody leczenia i dobra tolerancja preparatów alergenowych w porównaniu do SCIT</li> <li>bardzo rzadko występują reakcje systemowe, częste łagodne reakcje miejscowe (świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła, świąd ucha)</li> <li>immunoterapia podjęzykowa jest efektywna kosztowo w porównaniu do leczenia objawowego</li> <li>nie stwierdzono zgonu wywołanego SLIT</li> <li>brak konieczności wizyt lekarskich</li> </ul>   |
| World Allergy Organization (WAO), 2014 [8]                           | SLIT            | <ul style="list-style-type: none"> <li>IgE-zależne alergie, które 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>leczenie początkowe w alergii dróg oddechowych</li> <li>pacjenci z alergią niekontrolowaną leczeniem farmakologicznym</li> <li>u pacjentów z nieakceptowalnymi efektami ubocznymi 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 AR i astmy</li> <li>bez ograniczeń wiekowych</li> <li>dotępne badania kliniczne bezpośrednio porównujące SLIT vs SCIT zawierające alergeny roztozcy kurzu domowego wskazują na ich podobną efektywność kliniczną</li> <li>SLIT jest lepiej tolerowana w porównaniu do SCIT</li> <li>mniej często ogólnoustrojowych reakcji alergicznych w porównaniu do SCIT, nie odnotowano zgonów</li> <li>najczęściej występują lokalne reakcje alergiczne, ustępujące z reguły bez leczenia farmakologicznego</li> <li>zwiększa ryzyko rozwoju astmy i nowych uczuleń</li> <li>efekty leczenia SLIT są trwałe</li> </ul> |
| German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI) 2014 [72] | AIT             | <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek pacjentów ≥ 5 lat</li> <li>alergia IgE-zależna, potwierdzona testami skórnymi i oznaczeniem poziomu swoistych IgE w surowicy</li> <li>unikanie alergenów nieskuteczne lub niemożliwe</li> <li>dość częstość wysokiej jakości, standaryzowanych wyciągów alergenowych</li> <li>przeciwwskazana w częściowo/niekontrolowanej astmie oskrzelowej</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>AIT jest efektywną kosztowo (w porównaniu do leczenia objawowego) metodą leczenia AR i AA</li> <li>skuteczność SLIT udokumentowana w alergii na pyłki roślin oraz roztozca kurzu domowego (AR i AA)</li> <li>do głównych działań niepożądanych SLIT należą reakcje miejscowe; SLIT charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do SCIT</li> </ul>  |
| British Society of Allergy and Clinical Immunology (BSAC), 2011 [10] | AIT             | <ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci i dorośli z AR, nieodpowiadającym na leczenie objawowe i prewencję wtórną</li> <li>IgE-zależna nadwrażliwość na pyłki traw, nieodpowiadająca na leczenie objawowe</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>AIT jest efektywną klinicznie i kosztowo metodą leczenia AR</li> <li>długotrwały efekt nawet po zaprzestaniu leczenia</li> <li>szczepionki monowalentne są efektywniejsze od poliwalentnych</li> <li>korzystniejszy profil bezpieczeństwa SLIT w porównaniu do SCIT</li> </ul>  |



| Organizacja   | Rodzaj leczenia | Wskazania/przeciwwskazania do zastosowania immunoterapii   | Informacje dodatkowe   |
|---|-----------------|--|--|
|   |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>reakcje systemowe w wyniku na nadwrażliwość na jad błonkoskrzydłych</li> <li>nadwrażliwość na sierść lub roztozca kurzu domowego, gdy prewencja wtórna oraz farmakoterapia nie jest skuteczna</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>zarówno SCIT jak i SLIT są skuteczne w leczeniu AR u dzieci i dorosłych</li> <li>efekty leczenia SLIT i SCIT są trwałe</li> </ul>   |
| American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI), American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI); Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology (JCAAI), 2011 [9] | 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, nadwrażliwość na jad błonkoskrzydłych</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> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>AIT posiada udokumentowaną skuteczność w leczeniu astmy alergicznej, AR i nadwrażliwości na jad błonkoskrzydłych</li> <li>zapobiega rozwojowi astmy i uczuleń na kolejne alergeny u chorych z AR</li> <li>leczenie musi być zindywidualizowane, z uwzględnieniem preferencji pacjenta, stopnia ciężkości choroby oraz odpowiedzi na leczenie objawowe</li> <li>brak ograniczeń wiekowych, należy jednak wziąć pod uwagę ograniczenia wynikające z chorób towarzyszących i przeciwwskazań do zastosowania AIT</li> <li>AIT wiąże się z wystepowaniem miejscowych działań niepożądanych, które szybko ustępują pod wpływem odpowiedniego leczenia farmakologicznego</li> <li>czas trwania AIT powinien być ustalany indywidualnie, w zależności od nasilenia choroby, odpowiedzi pacjenta na leczenie i preferencji pacjenta</li> </ul> |
| European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), 2006 [12]  | 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 długotrwale stosowanie farmakoterapii jest niewystarczające</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> <li>przeciwwskazaniem jest astma z FEV<sub>1</sub> &lt;70% wartości należnej</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>AIT posiada udokumentowaną skuteczność w leczeniu astmy i AR</li> <li>Jedyna opcja terapeutyczna, która wpływa na przyczynę choroby</li> <li>zmniejsza zużycie leków antyalergricznych</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>   |
| Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI), 2006 [7]   | AIT             | <ul style="list-style-type: none"> <li>IgE-zależny AR i/lub astma, nie odpowiadające na leczenie objawowe/prewencją wtórną</li> <li>nadwrażliwość na alergeny dla których skuteczność kliniczna AIT jest udokumentowana</li> <li>prewencja anaflaksji w przypadku pacjentów z nadwrażliwością na jad błonkoskrzydłych</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>wczesne wdrożenie AIT zapobiega rozwojowi astmy i uczuleń na kolejne alergeny</li> <li>preferowana terapia pojedynczymi alergenami</li> <li>dobrze udokumentowana skuteczność wobec alergenów pyłków roślin i roztozcy, mniejsza skuteczność w przypadku pleśni i sierści zwierząt</li> </ul>   |

| Organizacja | Rodzaj leczenia   | Wskaźania/przeciwwskazania do zastosowania immunoterapii  | Informacje dodatkowe |
|-------------|---|---|----------------------|
|             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• astma: wykazany związek między ekspozycją na alergen i objawami choroby, objawy występują przez cały rok/większą część roku, leczenie objawowe jest nieskuteczne (także w przypadku niskiego stopnia dyscypliny terapeutycznej), choroba kontrolowana</li> <li>• przeciwwskazaniem jest astma z FEV<sub>1</sub> &lt;70%</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, z chorobami współwzrastającymi</li> <li>• efekty kliniczne mogą być widoczne dopiero po 1-2 latach terapii</li> <li>• leczenie powinno trwać od 3-5 lat</li> <li>• SCIT wiąże się z ryzykiem uogólnionych reakcji anafilaktycznych</li> </ul> |                      |



### 3.13. Podsumowanie

Analizując zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej i stanowiska ekspertów dotyczące AIT, można wyciągnąć następujące wnioski:

- w leczeniu AR i AA można stosować prewencję wtórną (unikanie alergenów), leczenie objawowe i immunoterapię [40, 38, 39],
- immunoterapia jest jedyną dostępną metodą leczenia przyczynowego [40],
- wskazania do stosowania SCIT i SLIT są podobne [11] (w większości wytycznych obie technologie rozpatrywane są razem) [10, 9, 12, 7]],
- immunoterapia alergenowa jest metodą leczenia efektywną klinicznie i kosztowo [10, 11, 40],
- AIT jest technologią skuteczną w leczeniu AR i AA [34],
- AIT wykazuje udokumentowaną skuteczność w przypadku nadwrażliwości na pyłki oraz roztocza kurzu domowego [7, 38, 39],
- wskazania do stosowania SCLIT/SCIT obejmują alergiczny nieżyt nosa w stopniu umiarkowanym i ciężkim [34, 35] i astmę alergiczną z współtowarzyszącym AR [39], gdy prewencja wtórna oraz leczenie objawowe nie przynoszą oczekiwanych efektów [11,18,12,77],
- najnowsze wytyczne GINA z 2016 zalecają stosowanie AIT w astmie alergiczej [68],
- wskazanie do stosowania AIT może obejmować także pacjentów którzy nie akceptują leczenia farmakologicznego (z powodu działań niepożądanych/konieczności długotrwałego leczenia) [11, 8, 9, 12],
- przeciwwskazaniem do AIT jest astma z FEV<sub>1</sub><70% wartości należnej [7, 12],
- AIT pełni istotną rolę w prewencji astmy i pojawiania się nowych uczuleń [12,7, 9, 40], a efekt kliniczny jest długotrwały [8, 10, 40],
- SLIT wydaje się technologią lepiej odpowiadającą preferencjom pacjenta, z uwagi na brak konieczności częstych wizyt lekarskich, lepszą tolerancję leczenia oraz rzadsze występowanie reakcji systemowych [8, 11, 40].

## 4. INTERWENCJA OCENIANA

### 4.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

W poniższej tabeli zestawiono podstawowe informacje dotyczące wnioskowanego produktu leczniczego ACARIZAX<sup>®</sup> oraz jego dopuszczenia do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego ACARIZAX<sup>®</sup>[51].

| Informacje                                    | Dane   |
|---|--|
| Nazwa handlowa                                | ACARIZAX <sup>®</sup> , liofilizat doustny   |
| Postać farmaceutyczna                         | Liofilizat doustny   |
| Skład jakościowy i ilościowy                  | Standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego Dermatophagoides pteronyssinus i Dermatophagoides farinae, zawierający 12 SQ-HDM* w liofilizacie doustnym.<br>Substancje pomocnicze: żelatyna, mannitol, wodorotlenek sodu. |
| Wygląd produktu leczniczego                   | Biały lub prawie biały wytłoczony liofilizat doustny.  |
| Rodzaj i zawartość opakowania*                | Blistry aluminium/aluminium w tekturowym pudełku. Każdy blister zawiera 10 liofilizatów doustnych. Wielkości opakowań: 10, 30, 90. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.                                   |
| Grupa farmakoterapeutyczna                    | wyciągi alergenowe, roztocza kurzu domowego  |
| Kod ATC                                       | V01AA03  |
| Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu    | 22945  |
| Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | 22 01 2016, nr procedury zdecentralizowanej DF/H/1947/001/DC   |
| Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL | brak danych  |
| Podmiot odpowiedzialny                        | ALK-Abelló A/S   |

\*SQ-HDM jest jednostką produktu ACARIZAX<sup>®</sup>. SQ jest metodą standaryzacji aktywności biologicznej, zawartości większości alergenów oraz złożoności wyciągu alergenowego.

22 stycznia 2016 r Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych wydał pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego ACARIZAX<sup>®</sup> do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (typ procedury: zdecentralizowana) [89].

ACARIZAX<sup>®</sup> stanowi standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego stosowany w immunoterapii podjęzykowej [51], zalecanej przez międzynarodowe wytyczne jako jedyna metoda leczenia przyczynowego chorób alergicznych, w tym alergicznego nieżytu nosa i astmy alergicznej [73].

#### 4.1.1. Zarejestrowane wskazania [51]

Produkt leczniczy ACARIZAX<sup>®</sup> jest wskazany do stosowania u dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów:

- umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy,
- astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa



*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego ACARIZAX<sup>®</sup> w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i ostmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego*

wywołanym przez kurz domowy (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta).

Produkt leczniczy ACARIZAX<sup>®</sup> nie jest obecnie finansowany w Polsce w żadnym ze wskazań [51].

#### 4.1.2. Wnioskowane warunki refundacji/dostępu

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego ACARIZAX<sup>®</sup>.

#### 4.1.3. Substancja czynna i mechanizm działania [51]

ACARIZAX<sup>®</sup> jest immunoterapią alergenową. Immunoterapia alergenowa produktami zawierającymi alergeny polega na systematycznym podawaniu alergenu osobom uczulonym, co ma na celu modyfikację odpowiedzi immunologicznej na alergen.

Punktem uchwytu działania farmakodynamicznego jest układ immunologiczny, ale pełny i dokładny mechanizm działania dotyczący skutku klinicznego nie jest w pełni poznany. Wykazano, że leczenie produktem leczniczym ACARIZAX<sup>®</sup> indukuje wzrost stężenia swoistych przeciwciał IgG<sub>4</sub> swoistych dla roztocza kurzu domowego oraz indukuje odpowiedź przeciwciał ogólnoustrojowych, które mogą współzawodniczyć z IgE w przyłączaniu alergenów kurzu domowego. To działanie jest obserwowane już po 4 tygodniach leczenia.

W chorobie alergicznej układu oddechowego wywołanej roztocza kurzu domowego ACARIZAX<sup>®</sup> działa przyczynowo, a jego działanie kliniczne podczas leczenia wykazano zarówno w przypadku górnych i dolnych dróg oddechowych. Działanie ochronne produktu ACARIZAX<sup>®</sup> prowadzi do poprawy kontroli choroby i jakości życia, co wykazano poprzez łagodzenie objawów, zmniejszenie potrzeby stosowania innych leków oraz zmniejszenie ryzyka zaostrzeń choroby.

Substancjami czynnymi są wyciągi alergenowe składające się głównie z białek. Badania kliniczne wykazały, że w przypadku produktów leczniczych stosowanych podjęzykowo w immunoterapii alergicznej nie występuje wchłanianie pasywne alergenu przez śluzówkę jamy ustnej. Istnieją dowody, że alergen jest wychwytywany ze śluzówki jamy ustnej przez komórki dendrytyczne, w szczególności przez komórki Langerhansa. Alergen, który nie podlega wchłanianiu w taki sposób jest hydrolizowany do aminokwasów i małych polipeptydów w świetle przewodu pokarmowego. Brak dowodów na to, że alergeny zawarte w produkcie leczniczym ACARIZAX<sup>®</sup> są wchłaniane w jakimkolwiek znaczącym stopniu do układu naczyniowego po podaniu podjęzykowym.

#### 4.1.4. Dawkowanie, sposób podania [51]

Zalecana dawka dla osób dorosłych to jeden liofilizat doustny (12 SQ-HDM) na dobę.

Należy oczekiwać, iż początek działania klinicznego wystąpi po 8-14 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia wskazują, że modyfikacja choroby występuje po okresie 3 lat stosowania immunoterapii alergenowej. Dane dotyczące skuteczności produktu ACARIZAX<sup>®</sup> obejmują 18 miesięcy leczenia dorosłych osób; brak danych dotyczących okresu leczenia wynoszącego 3 lata. Jeśli w ciągu pierwszego roku leczenia produktem ACARIZAX<sup>®</sup> nie następuje poprawa, nie ma wskazań do kontynuacji leczenia.

Leczenie produktem ACARIZAX<sup>®</sup> powinno być rozpoczynane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu chorób alergicznych.

Zaleca się, aby pierwsza dawka liofilizatu doustnego była przyjęta przez pacjenta pod nadzorem medycznym, oraz aby pacjent był obserwowany przez co najmniej pół godziny w celu omówienia i ewentualnego leczenia jakichkolwiek natychmiastowych działań niepożądanych.

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego*

Produkt ACARIZAX® jest liofilizatem doustnym. Liofilizat należy wyjąć z blistra suchymi palcami natychmiast po otwarciu blistra, a następnie umieścić pod językiem, gdzie ulegnie rozpuszczeniu. Należy przez około 1 minutę unikać połykania. Przez kolejne 5 minut nie należy spożywać pokarmów i napojów.

Jeśli leczenie produktem ACARIZAX® zostanie przerwane na okres nie dłuższy niż 7 dni, pacjent może je samodzielnie ponownie rozpocząć. Jeśli leczenie zostanie przerwane na okres dłuższy niż 7 dni, zaleca się aby pacjent skontaktował się z lekarzem przed ponownym rozpoczęciem leczenia.

#### **4.1.5. Szczególne grupy pacjentów [51]**

##### **Dzieci i młodzież**

Brak doświadczeń klinicznych ze stosowaniem produktu ACARIZAX® u dzieci w wieku poniżej 18 lat. ACARIZAX® nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

##### **Osoby w podeszłym wieku**

Brak doświadczeń klinicznych ze stosowaniem produktu ACARIZAX® u dorosłych w wieku powyżej 65 lat. ACARIZAX® nie jest przeznaczony do stosowania u dorosłych w wieku powyżej 65 lat.

#### **4.1.6. Przeciwwskazania [51]**

Produktu leczniczego ACARIZAX® nie należy stosować w przypadku:

- nadwrażliwości na którąkolwiek substancję pomocniczą
- u pacjentów, z FEV1 na początku leczenia wynosi <70% oczekiwanej wartości (po właściwym leczeniu farmakologicznym),
- u pacjentów, u których w okresie ostatnich 3 miesięcy wystąpiło ciężkie zaostrzenie astmy,
- występowania czynnej lub źle kontrolowanej choroby autoimmunologicznej, u pacjentów z defektami immunologicznymi, niedoborami odporności, immunosupresją lub z nowotworami złośliwymi, wpływającymi na przebieg choroby zasadniczej,
- u pacjentów z ostrymi ciężkimi stanami zapalnymi jamy ustnej lub ranami jamy ustnej.

W przypadku pacjentów z astmą i ostrym zapaleniem dróg oddechowych, leczenie produktem ACARIZAX® należy odłożyć do czasu ustąpienia infekcji.

#### **4.1.7. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [51]**

##### **Astma**

Astma jest znanym czynnikiem ryzyka powstawania ciężkich, systemowych reakcji alergicznych.

Należy poinformować pacjentów, że ACARIZAX® nie jest przeznaczony do leczenia nagłych zaostrzeń astmy, i w takich przypadkach należy stosować krótko działające leki rozszerzające oskrzela. Jeśli pacjent uważa, że krótko działające leki rozszerzające oskrzela są nieskuteczne lub musi przyjmować więcej inhalacji niż zazwyczaj, powinni zwrócić się do lekarza po poradę.

Należy poinformować pacjentów, że powinni natychmiast zwrócić się o pomoc do lekarza, jeśli wystąpi nagłe pogorszenie astmy.

ACARIZAX® powinien być stosowany początkowo jako leczenie pomocnicze i nie powinien zastępować stosowanego wcześniej leczenia astmy. Nagłe przerwanie leków kontrolujących astmę po rozpoczęciu



stosowania produktu ACARIZAX<sup>®</sup> nie jest zalecane. Zmniejszenie dawek leków kontrolujących astmę powinno być stopniowe i pod kontrolą lekarza, oraz zgodne z obowiązującymi wytycznymi leczenia astmy.

#### **Ciężkie systemowe reakcje alergiczne**

W przypadku wystąpienia ciężkich systemowych reakcji alergicznych, ciężkiego zaostrzenia astmy, obrzęku naczynioruchowego, trudności w połykaniu, trudności w oddychaniu, zmiany głosu, niedociśnienia tętniczego krwi lub uczucia pełności w gardle należy przerwać leczenie i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Początkowe objawy reakcji systemowej mogą obejmować nagłe zaczerwienienie, świąd, uczucie gorąca, ogólny dyskomfort i pobudzenie lub lęk.

Jednym ze sposobów leczenia ciężkich systemowych reakcji alergicznych jest podanie adrenaliny. Działanie adrenaliny może być nasilone u pacjentów leczonych trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, inhibitorami monoaminooksydazy (MAOIs) i/lub inhibitorami katecholo-O- metylotransferazy (COMT), co może prowadzić do zgonu. Działanie adrenaliny może być zmniejszone u pacjentów leczonych beta-blokerami.

Zwiększone ryzyko systemowych reakcji alergicznych może występować u pacjentów z chorobami serca. Doświadczenia kliniczne dotyczące leczenia produktem ACARIZAX<sup>®</sup> pacjentów z chorobami serca są ograniczone.

Należy dokładnie rozważyć rozpoczęcie stosowania produktu ACARIZAX<sup>®</sup> u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła systemowa reakcja alergiczna po podaniu podskórnym immunoterapii alergenami roztoczy kurzu domowego. Powinny być również dostępne odpowiednie środki umożliwiające leczenie reakcji. Jest to oparte o doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu odpowiadającego produktu w postaci tabletki podjęzykowej stosowanej w immunoterapii alergenami pyłków traw, które wskazują że istnieje zwiększone ryzyko ciężkiej reakcji alergicznej u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła systemowa reakcja alergiczna po podaniu podskórnym immunoterapii alergenami pyłków traw.

#### **Zapalenie jamy ustnej**

U pacjentów z ciężkim zapaleniem jamy ustnej (liszaj płaski, owrzodzenie jamy ustnej lub grzybica), ranami w jamie ustnej lub po zabiegach chirurgicznych w jamie ustnej, w tym także ekstrakcji zęba lub wypadnięcia zęba, rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym ACARIZAX<sup>®</sup> należy odłożyć a istniejące leczenie okresowo przerwać, by umożliwić tkankom jamy ustnej zagojenie się.

#### **Miejscowe reakcje alergiczne**

Pacjenci leczeni produktem ACARIZAX<sup>®</sup> narażeni na alergen, który wywołuje objawy alergiczne. W związku z tym, podczas leczenia należy się spodziewać miejscowych reakcji alergicznych. Te reakcje są zazwyczaj łagodne lub umiarkowane; niemniej jednak mogą wystąpić cięższe reakcje dotyczące jamy ustnej i gardła. Jeżeli w trakcie leczenia wystąpią wyraźne miejscowe działania niepożądane, należy rozważyć podanie leków przeciwalergicznych (np. przeciwhistaminowych).

#### **Eozynofilowe zapalenie przełyku**

Obserwowano pojedyncze przypadki eozynofilowego zapalenia przełyku, związane z leczeniem produktem leczniczym ACARIZAX<sup>®</sup>. U pacjentów z ciężkimi lub utrzymującymi się objawami ze strony przewodu pokarmowego, takimi, jak zaburzenia połykania lub niestrawność, należy zwrócić się do lekarza.

#### **Choroby autoimmunologiczne w okresie remisji**

Dane dotyczące immunoterapii alergicznej u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi w okresie remisji są ograniczone. W związku z powyższym, u tych pacjentów ACARIZAX<sup>®</sup> należy przepisywać z ostrożnością.

#### **Alergia pokarmowa**

ACARIZAX<sup>®</sup> może zawierać śladowe ilości białka rybiego. Dostępne dane nie wskazują na wzrost ryzyka wystąpienia reakcji alergicznych u pacjentów z alergią na ryby.

#### 4.1.8. Monitorowanie [51]

Leczenie produktem ACARIZAX® powinno być rozpoczynane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu chorób alergicznych.

Zaleca się, aby pierwsza dawka liofilizatu doustnego była przyjęta przez pacjenta pod nadzorem medycznym, oraz aby pacjent był obserwowany przez co najmniej pół godziny w celu omówienia i ewentualnego leczenia jakichkolwiek natychmiastowych działań niepożądanych.

#### 4.1.9. Działania niepożądane [51]

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

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

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

W przypadku odpowiednika produktu leczniczego w postaci tabletek podjęzykowych zawierających alergeny traw zgłaszano przypadki systemowych reakcji alergicznych, i uważa się ten fakt za działanie tej klasy leków. Dlatego ważnym środkiem ostrożności jest podanie pierwszej dawki liofilizatu pod kontrolą lekarza.

W przypadku nagłego pogorszenia objawów astmy lub ciężkich reakcji ogólnoustrojowych, obrzęku naczynioruchowego, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem, zmiany głosu, niedociśnienia tętniczego krwi lub uczucia pełności w gardle należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. W takich przypadkach leczenie powinno być przerwane na stałe lub do czasu, chyba, że lekarz zaleci inaczej.

Zgłaszano pojedyncze przypadki eozynofilowego zapalenia przełyku.

W przypadku zażywania dawek dobowych większych niż zalecane może wzrastać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym ryzyko reakcji ogólnoustrojowych lub ciężkich reakcji miejscowych.

W przypadku ciężkich reakcji, takich jak obrzęk naczynioruchowy, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem, zmiany głosu lub uczucie pełności w gardle, konieczna jest natychmiastowa pomoc medyczna. Reakcje takie powinny być objęte odpowiednim leczeniem objawowym.

Działania niepożądane zgłoszone w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w których oceniano leczenie produktem ACARIZAX® dorosłych pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i/lub astmą alergiczną, wywołanymi przez alergeny roztoczy kurzu domowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Charakterystyka działań niepożądanych produktu leczniczego ACARIZAX®[51].

| Klasyfikacja układów narządów      | Częstość*      | Działania niepożądane wraz z kodami ICD-10   |
|------------------------------------|----------------|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Bardzo często  | zapalenie części nosowej gardła (J31.0)  |
|                                    | Często         | zapalenie oskrzeli (J20, J40-42), zapalenie krtani (J04.0, J05.0, J37.0), zapalenie gardła (J02), nieżyt nosa (J30, J31), zapalenie zatok (J01, J32) |
| Zaburzenia układu nerwowego        | Niezbyt często | zawroty głowy (R42), zaburzenia smaku (R43)  |
| Zaburzenia oka                     | Często         | świąd oczu (L29.8, L29.9)  |



| Klasyfikacja układów narządów                                  | Częstość*      | Działania niepożądane wraz z kodami ICD-10   |
|--|----------------|--|
| Zaburzenia ucha i błędnika                                     | Często         | świąd uszu (L29.8, L29.9)  |
|  | Bardzo często  | podrażnienie gardła (J39.2)  |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Często         | Dysfonia (R49.0), duszność (R06.0), ból jamy ustnej i gardła, obrzęk gardła  |
|  | Niezbyt często | obrzęk krtani (J38.4), przekrwienie błony śluzowej nosa (J31), uczucie dyskomfortu w nosie (F59), uczucie zatkanego nosa (F59), wyciek wodnisty z nosa (J30), kichanie (R06.7), uczucie ucisku w gardle (F59)  |
|  | Bardzo często  | obrzęk ust (K13.0), świąd jamy ustnej (L29.8, L29.9)   |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Często         | ból brzucha (R10.4), biegunka (K52.9), suchość w jamie ustnej (R68.2), zaburzenia połykania (R13), niestrawność (K30), przeczulica języka (K14.6), obrzęk warg (K13.0), świąd warg (L29.8, L29.9), świąd języka (L29.8, L29.9), nudności (R11), uczucie dyskomfortu w jamie ustnej (F59), parestezje w obrębie jamy ustnej (R20.2), zapalenie jamy ustnej (K12), obrzęk języka (K14) |
|  | Niezbyt często | zapalenie języka (K14.0), owrzodzenia w jamie ustnej (K12.1), podrażnienie przełyku (K22.9), pęcherze na śluzówce jamy ustnej (K12.1), rumień na śluzówce jamy ustnej (K12.1), wymioty (R11)   |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | Często         | uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej (R07.1, R07.3, R07.4)  |
|  | Niezbyt często | uczucie zmęczenia (R53), złe samopoczucie (R53), odczucie ciała obcego (F59)   |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Często         | świąd (L29)  |

\*Działania niepożądane są podzielone na grupy na podstawie częstotliwości występowania wg MedDRA: Bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ).

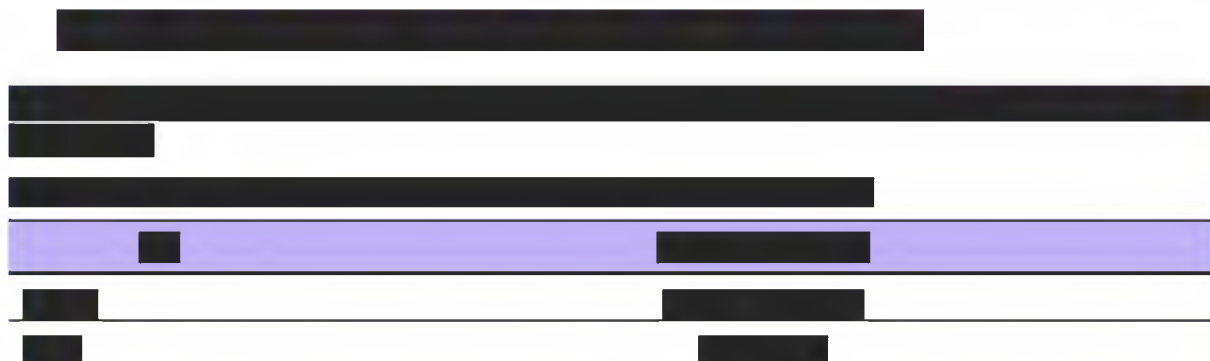
## 4.2.Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla rozważanej technologii medycznej w analizowanym wskazaniu przeprowadzono biorąc pod uwagę nazwę handlową produktu leczniczego ACARIZAX®.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *The Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)* i *Haute Autorité de Santé (HAS)* (załącznik 0).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.09.2016.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono decyzji refundacyjnych dla produktu leczniczego ACARIZAX®.



*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i ostmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego*

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |



## 5. INTERWENCJE OPCJONALNE

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

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. 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 [3].

Oceniana interwencja, Arcarizax<sup>®</sup> jest wyciągiem alergenowym roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides farinae* i *Dermatophagoides pteronyssinus* wskazanym w podjęzykowej immunoterapii alergenowej u osób dorosłych z alergicznym nieżytem nosa oraz astmą alergiczną ze współtowarzyszącym nieżytem nosa [51].

### 5.1. Unmet need

Istotnym problemem u pacjentów z AR jest właściwa kontrola objawów. W badaniu przeprowadzonym w Hiszpanii, u ponad 50% pacjentów z alergicznym nieżytem nosa kontrola objawów za pomocą farmakoterapii była niewystarczająca [62]. W badaniu SURF, przeprowadzonym w 35 włoskich ośrodkach wykazano, iż pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postacią AR w porównaniu do łagodnej istotnie częściej zgłaszają brak satysfakcji ze stosowanego leczenia farmakologicznego, korelującą z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie objawowe [59]. Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postacią AR stanowią zatem szczególną grupę pacjentów u których należy rozważyć AIT.

Badania wskazują, iż obok niedodiagnozowania astmy, niedostateczna kontrola objawów chorych stanowi największy problem polskich pacjentów z astmą [84].

SLIT może być alternatywą dla pacjentów obawiających się iniekcji i działań niepożądanych związanych z podaniem alergenu drogą podskórną [11]. Forma aplikacji nie wymaga od pacjenta regularnych wizyt lekarskich, co stanowi kluczowy czynnik wpływający na preferencje pacjentów względem AIT, co czyni SLIT metodą immunoterapii najlepiej dopasowaną do preferencji pacjentów [60].

Niewątpliwą zaletą SLIT jest wygoda związana z leczeniem prowadzonym w domu. SLIT jest bardzo dobrą alternatywą dla pacjentów którzy nie mogą odbywać częstych wizyt lekarskich lub obawiają się iniekcji i działań ubocznych SCIT, zarówno miejscowych jak i ewentualnych systemowych [11].

Badając grupę 55 osób z astmą oskrzelową, ze wskazaniem do immunoterapii, wykazano, iż najbardziej uciążliwym czynnikiem towarzyszącym immunoterapii swoistej była konieczność regularnych wizyt (42%), innym wskazanym przez 24% respondentów czynnikiem był strach przed wystąpieniem wstrząsu anafilaktycznego [83].

W 2013 roku opublikowano wyniki badania preferencji niemieckich pacjentów względem AIT. Do badania, w którym zastosowano wysokiej wiarygodności metodę wyborów dyskretnych włączono ponad 200 dorosłych wskazaniami do AIT. Najważniejszym czynnikiem wpływającym wybór leczenia i preferencje z punktu widzenia pacjenta okazała się liczba i czas trwania wizyt lekarskich; drugim – ryzyko anafilaksji; trzecim –

miejscowe działania niepożądane. Biorąc pod uwagę skuteczność dostępnych metod immunoterapii, SLIT w stanowi metodę najbardziej dopasowaną do preferencji pacjentów [60].

Wykorzystanie SIT w leczeniu AR w populacji polskiej oceniano w ramach przeprowadzonego w ostatnich latach badania ECAP. Odsetek respondentów deklarujących AR, poddanych leczeniu swoistą immunoterapią alergenową wyniósł średnio 6,6% dla wszystkich badanych grup i regionów, a najwyższy – 11,3% - odnotowano w grupie 13-14 latków. Wyniki badania ECAP pozwalają wnioskować, że AIT nie jest dostatecznie wykorzystywaną metodą terapeutyczną AR w populacji polskiej [73].

Zgodnie z aktualną listą leków refundowanych, w Polsce finansuje się jedynie leczenie za pomocą immunoterapii podskórnej [4], podczas gdy podjęzykowa immunoterapia alergenowa charakteryzuje się porównywalną skutecznością i lepszym profilem bezpieczeństwa [11]. Obecnie w analizowanym wskazaniu, w Polsce refundowane są dwa preparaty – Phostal® oraz Novo-Helisen Depot® [4]. Produkt leczniczy Phostal® jest jednakże dostępny na rynku w bardzo ograniczonym zakresie [92, 93], w związku z czym, aktualnie pacjenci z nadwrażliwością na alergeny roztoczy kurzu domowego w ramach immunoterapii alergenowej mają rzeczywisty dostęp do wyłącznie jednego refundowanego preparatu (Novo-Helisen® Depot).

## 5.2. Wybór interwencji opcjonalnych

W leczeniu AR stosuje się metody nefarmakologiczne, polegające na minimalizacji stopnia ekspozycji na alergeny, farmakoterapię oraz immunoterapię, będącą jedyną, obecnie dostępną metodą leczenia przyczynowego [14].

Pierwszym krokiem zmierzającym do opanowania objawów jest zapobieganie poprzez identyfikację i unikanie alergenów sprawczych. U pacjentów uczulonych na roztocze kurzu domowego nie udokumentowano wystarczająco uzasadnienia stosowania fizycznych lub chemicznych metod ograniczających ekspozycję na te alergeny, pojedynczo lub w skojarzeniu, ze względu na brak dowodów na skuteczność takiego postępowania [14].

W zależności od nasilenia objawów oraz chorób współistniejących, w ramach farmakoterapii, której celem jest jedynie leczenie objawowe, stosuje się głównie leki przeciwhistaminowe, alfa-mimetyki, glikokortykosteroidy lub kromony [53].

Wskazania do stosowania AIT obejmują alergiczny nieżyt nosa w stopniu umiarkowanym i ciężkim [34, 35] i astmę alergiczną z współtowarzyszącym AR [39], gdy leczenie objawowe nie przynosi oczekiwanych efektów [11,18,12,77]. Wskazania do stosowania SLIT, zawierają się we wskazaniach do AIT; dodatkowo, leczenie podjęzykowe jest wskazane u pacjentów którzy z różnych powodów, nie akceptują leczenia za pomocą SCIT [11, 91, 8].

Wg wytycznych praktyki klinicznej, immunoterapię podjęzykową i podskórną charakteryzuje podobna skuteczność [8, 10, 36]; SLIT stanowi postępowanie alternatywne wobec SCIT i posiada korzystniejszy profil bezpieczeństwa [11].

W przypadku astmy alergicznej, stosuje się edukację, środki farmakologiczne oraz immunoterapię swoistą. U pacjentów z astmą i AR nie zaleca się stosowania leków antyhistaminowych i GKS donosowych w celu leczenia astmy; zaleca się GKS wziewne [39]. Najnowsze wytyczne GINA zalecają stosowanie w tej grupie pacjentów immunoterapii alergenowej [68]. Obie drogi podania są rekomendowane przez wytyczne ARIA [39].

U około 50% pacjentów z AR, kontrola objawów za pomocą farmakoterapii jest niewystarczająca [62]. W badaniu ECAP, odsetek respondentów deklarujących AR, których poddawano leczeniu swoistą immunoterapią alergenową, wynosił średnio 6,6% [73]. Można więc wnioskować, iż w części populacji, objętej wnioskowanym wskazaniem, immunoterapia nie jest obecnie stosowana, pomimo występowania wskazań AIT, a pacjenci nadal nieskutecznie leczeni są objawowo. Wpływ na niedostateczne wykorzystanie AIT w populacji polskich pacjentów,



może mieć także fakt, iż część pacjentów nie akceptuje leczenia za pomocą SCIT, które stanowią jedyną obecnie refundowaną opcją terapeutyczną w leczeniu przyczynowym nadwrażliwości na alergeny.

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

Obecnie w analizowanym wskazaniu, w Polsce finansowane są dwa preparaty (leczenie podstawowe i podtrzymujące) – Novo-Helisen Depot<sup>®</sup> oraz Phostal<sup>®</sup>. Oba produkty lecznicze, stosowane w immunoterapii podskórnej (SCIT), zawierają wyciągi alergenów roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides farinae* i *Dermatophagoides pteronyssinus* (pojedynczo lub jako mieszanka alergenów obu gatunków).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1], komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna praktyka kliniczna). Na podstawie danych dotyczących dostępności szczepionki Phostal<sup>®</sup> [92, 93], której wytwarzanie zostało aktualnie wstrzymane decyzją Francuskiej Agencji Rejestracyjnej, można przypuszczać, iż obecnie (aczkolwiek na rynku mogą pozostawać jeszcze pewne ilości produktu) i w najbliższej przyszłości, immunoterapia alergenowa za pomocą produktu Phostal<sup>®</sup> nie stanowi/nie będzie stanowić aktualnej praktyki klinicznej, z uwagi na ograniczoną dostępność preparatu.

Mając powyższe na uwadze, komparator główny stanowi produkt Novo-Helisen<sup>®</sup> Depot, leczenie objawowe stanowi komparator dodatkowy. Natomiast Phostal<sup>®</sup>, ze względu na fakt, iż nie jest obecnie dostępny na rynku, nie stanowi właściwego komparatora dla ocenianej interwencji.

Poziom finansowania w Polsce dla rozpatrywanych technologii opcjonalnych przedstawiono w Załączniku 10.1.

### 5.3. Podsumowanie

Mając na uwadze specyfikę problemu zdrowotnego, praktykę kliniczną i standardy postępowania terapeutycznego, wskazania do stosowania leku jego charakterystykę oraz stan finansowania ze środków publicznych w Polsce i dostępność na rynku, jako właściwy komparator do analiz farmakoekonomicznych dla ocenianej interwencji ACARIZAX<sup>®</sup> uznano inne refundowane produkty lecznicze stosowane w immunoterapii alergenowej zawierające wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego – Novo-Helisen Depot<sup>®</sup> (komparator główny) oraz Phostal<sup>®</sup> (komparator dodatkowy) oraz leczenie objawowe (komparator dodatkowy).

Tabela 13. Uzasadnienie wyboru komparatora.

| Wskazanie  | Komparator (y)                                     | Uzasadnienie   |
|--|--|--|
| (1) Alergiczny nieżyt nosa, utrzymujący się mimo stosowania leczenia objawowego                                      | komparator główny: Novo-Helisen Depot <sup>®</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>aktualna praktyka kliniczna</li> <li>refundowany w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce</li> <li>rekomendowany do stosowania w przedmiotowych wskazaniach przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej</li> <li>technologia alternatywna dla ocenianej interwencji [11]</li> <li>podobny mechanizm działania i miejsce w ścieżce terapeutycznej (leczenie przyczynowe)</li> <li>technologia skuteczna [64]</li> </ul> |
| (2) Astma oskrzelowa, niekontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa | komparator dodatkowy: leczenie objawowe**          | <ul style="list-style-type: none"> <li>refundowane w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce</li> <li>aktualna praktyka kliniczna w części populacji objętej wnioskowanym wskazaniem</li> </ul>   |

\*\*Wskazane jako komparator dodatkowy, ze względu na niską skuteczność we wnioskowanej populacji.

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną procedurą stosowaną w przedmiotowym wskazaniu) [2], [3] jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1].

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA, należy przedstawić opis technologii opcjonalnych [3]. Charakterystykę produktów leczniczych, stanowiących adekwatny komparator wobec ocenianej interwencji przedstawiono w kolejnym podrozdziale.

#### **5.4. Charakterystyka interwencji opcjonalnych**

Do istotnych działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania SCIT należą ciężkie reakcje alergiczne włącznie z reakcją anafilaktyczną; może wystąpić także wstrząs anafilaktyczny z zapaścią krążeniową wymagający zastosowania adrenaliny [44, 43]. Należy mieć także na uwadze możliwość wystąpienia nasilonych objawów miejscowych [44, 43].

W przypadku produktu Novo-Helisen® Depot, przy dokładnym przestrzeganiu odstępów pomiędzy iniekcjami i indywidualnego zwiększania dawki alergiczne reakcje niepożądane są rzadkie i mają w większości łagodny przebieg. Pomimo to należy się liczyć z możliwością wystąpienia nasilonych objawów miejscowych i/lub reakcji uogólnionych, również pojedynczych objawów wstrząsu, (np. obniżone ciśnienie tętnicze, przyspieszone tętno = tachykardia, zawroty głowy i/lub uczucie lęku) lub pełnoobjawowego wstrząsu anafilaktycznego. Wstrząs anafilaktyczny może wystąpić od kilku sekund do kilku minut po iniekcji alergenu, często przed rozwinięciem się reakcji miejscowej. Do typowych objawów alarmujących należy swędzenie oraz uczucie gorąca w jamie ustnej, a szczególnie na dłoniach i podeszwach stóp. Konieczne jest każdorazowe przygotowanie zastrzyku z adrenaliny, gotowego do natychmiastowego użycia (strzykawka z adrenaliną jest lekiem dopuszczonym do obrotu). W pojedynczych przypadkach mogą występować opóźnione reakcje miejscowe w miejscu iniekcji, które należy ocenić jako widoczny przejaw odpowiedzi immunologicznej. Niekiedy może się pojawić uczucie zmęczenia. W rzadkich przypadkach reakcje niepożądane mogą wystąpić kilka godzin po iniekcji odczuwającej; o takich przypadkach pacjent powinien poinformować lekarza przed kolejną iniekcją. Istnieją doniesienia o zmianach skórnych (ziarniniak, atopowe zapalenie skóry) [43].

Do częstych działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie leczenia preparatem Phostal® należą bóle głowy, zapalenie spojówek, astma, kaszel, duszności, skurcz oskrzeli, pokrzywka, świąd, rumień, obrzmienie w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia. Zgłaszano ciężkie reakcje alergiczne włącznie z reakcją anafilaktyczną (np. wystąpienie ostrej postaci choroby z zajęciem skóry, tkanek błony śluzowej, lub z obydwoma powyższymi, niewydolność oddechowa, uporczywe objawy żołądkowo-jelitowe, lub obniżone ciśnienie krwi i (lub) związane z nimi objawy). Może wystąpić wstrząs anafilaktyczny z zapaścią krążeniową wymagające zastosowania adrenaliny. Mogą wystąpić późne objawy choroby posurowiczej: ból stawów, ból mięśni, pokrzywka, nudności, adenopatia i gorączka. Dodatkowo, po wprowadzeniu tego produktu do obrotu następujące działania niepożądane zostały zgłoszone spontanicznie (częstość nieznaną): obrzęk naczynioruchowy, obrzęk krtani, świszczący oddech, wymioty, złe samopoczucie, ziarniniak w miejscu wstrzyknięcia, rumień uogólniony, ból stawów, ból mięśni, choroba posurowicza, powiększenie węzłów chłonnych, gorączka i wstrząs anafilaktyczny [44].

##### **5.4.1. Novo-Helisen Depot® [43]**

Produkt Novo-Helisen Depot jest wyciągiem alergenowym, adsorbowanym na wodorotlenku glinu do umożliwienia działania typu depot i spowolnionego uwalniania alergenu.



*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego*

Novo-Helisen Depot jest wstrzykiwany podskórnie. Substancje czynne są następnie przyswajane przez komórki prezentujące antygeny w skórze, komórki dendrytyczne i makrofagi, a następnie przetwarzane i prezentowane limfocytom typu B i T. Komórki te odgrywają też znaczącą rolę w eliminacji alergenu.

Grupa farmakoterapeutyczna: Wyciągi alergenowe.

Kod ATC: V01AAXX (XX=20: różne, roztocza itd.).

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.

Wskazania do stosowania

Wyciągi alergenowe przeznaczone są do odczulania (immunoterapii swoistej) w schorzeniach alergicznych (IgE-zależnych), takich jak: alergiczny katar (nieżyt nosa), alergiczne zapalenie spojówek, alergiczna astma oskrzelowa itd., wywołwane przez alergeny niemożliwe do wyeliminowania ze środowiska pacjenta.

Skład

wyciągi alergenowe roztoczy kurzy domowego:

- pojedyncze: Dermatophagoides farinae (Roztocze I), Dermatophagoides pteronyssinus (Roztocze II)
- mieszanki: Dermatophagoides farinae 50% + Dermatophagoides pteronyssinus 50%

Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego: stężenie 0 zawiera 5 TU/ml lub 5 PNU/ml, stężenie 1 zawiera 50 TU/ml lub 50 PNU, stężenie 2 zawiera 500 TU/ml lub 500 PNU/ml, stężenie 3 zawiera 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml.

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

Dawkowanie

Dawka musi być indywidualnie dobrana; zalecane schematy dawkowania mają jedynie znaczenie orientacyjne. Dawkowanie musi być dostosowane do indywidualnego przebiegu terapii.

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

Należy pamiętać o konieczności regularnego zwiększania dawki. Zwiększenia dawki można dokonać tylko w przypadku dobrej tolerancji ostatniej dawki. W przeciwnym razie należy utrzymać lub zmniejszyć ostatnio stosowaną dawkę.

Jako wzór postępowania może służyć następujący schemat:

Nasilona reakcja miejscowa: powtórzyć ostatnią dobrze tolerowaną dawkę.

Łagodna reakcja uogólniona: cofnąć się w schemacie dawkowania o 2-3 dawki.

Ciężka reakcja uogólniona: ponownie rozpocząć terapię za pomocą stężenia 1 (lub stężenia 0). Dalsze leczenie należy bezwzględnie dostosować do przebiegu i nasilenia alergicznych reakcji niepożądanych!

W dalszym leczeniu można, przy zachowaniu zalecanych przerw pomiędzy iniekcjami, wprowadzić do schematu iniekcji dawki pośrednie.

Leczenie początkowe

W przypadku alergenów sezonowych leczenie rozpoczyna się przed sezonem, czyli ok. 4 miesiące przed oczekiwanym okresem pylenia. Iniekcje należy zakończyć ok. 2 tygodni przed rozpoczęciem pylenia. Należy przy tym pamiętać, że pylenie u wczesnie kwitnących drzew – takich jak leszczyna czy olcha – może wystąpić już w styczniu, a nawet wcześniej.

W przypadku alergenów całorocznych leczenie rozpoczyna się w okresie o możliwie najmniejszym nasileniu objawów.

Leczenie początkowe rozpoczyna się zawsze od najmniejszej dawki najniższego stężenia (stężenia 1). U dzieci i silnie uczulonych pacjentów immunoterapię swoistą prowadzi się według schematu dawkowania dla „wysoko wrażliwych”, rozpoczynając ją, w razie potrzeby, nawet od stężenia 0 (stężenie 0 = 1:10 stężenia 1).

Tabela 14. Schemat dawkowania podczas leczenia początkowego [43].

| Stężenie     | Wysoka wrażliwość dawka w ml | Dawka indywidualna w ml |
|--------------|------------------------------|-------------------------|
|              | 0,20                         |                         |
| 0            | 0,40                         |                         |
| etykieta     | 0,60                         |                         |
| żółta        | 0,80                         |                         |
|              | 0,05                         |                         |
| 1            | 0,10                         | 0,10                    |
| etykieta     | 0,20                         | 0,20                    |
| zielona      |                              |                         |
|              | 0,40                         | 0,40                    |
|              | 0,60                         |                         |
|              | 0,80                         | 0,80                    |
|              | 0,05                         |                         |
| 2            | 0,10                         | 0,10                    |
| etykieta     | 0,20                         | 0,20                    |
| pomarańczowa |                              |                         |
|              | 0,40                         | 0,40                    |
|              | 0,60                         |                         |
|              | 0,80                         | 0,80                    |
|              | 0,05                         |                         |
| 3            | 0,10                         | 0,10                    |
| etykieta     | 0,20                         | 0,20                    |
| czerwona     | 0,30                         |                         |
|              | 0,40                         | 0,40                    |
|              | 0,50                         |                         |
| Dawka        | 0,60                         | 0,60                    |
| maksymalna   | 0,70                         |                         |
| 1,0 ml       | 0,80                         | 0,80                    |
| Stężenia 3   | 0,90                         |                         |



| Stężenie | Wysoka wrażliwość dawka w ml | Dawka indywidualna w ml |
|----------|------------------------------|-------------------------|
|          | 1,00                         | 1,00                    |

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.

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.

W przypadku alergenów całorocznych (np. roztoczy) osiągnięta dawka indywidualna jest podawana (po stopniowym wydłużaniu przerw pomiędzy iniekcjami) w cztero-sześciotygodniowych odstępach przez rok po znacznym złagodzeniu objawów.

Podczas kontynuacji leczenia z nowego opakowania pierwsza dawka powinna wynosić co najwyżej 20% (50% w przypadku roztoczy) ostatnio podanej dawki. Następnie można ponownie zwiększyć dawkę (z siedmioczternastodniową przerwą) do indywidualnej dawki maksymalnej, wprowadzając dawkę pośrednią przy dobrej tolerancji.

#### Stosowanie u dzieci

Dzieci w wieku poniżej 5 lat nie są zazwyczaj odpowiednimi kandydatami do immunoterapii ze względu na większe niż u dorosłych prawdopodobieństwo problemów ze współpracą i akceptacją leczenia w tej grupie wiekowej. U dzieci w wieku powyżej 5 lat dane kliniczne odnośnie skuteczności są ograniczone i niewystarczające do jej potwierdzenia, natomiast dane o bezpieczeństwie nie wskazują na wyższe ryzyko niż u dorosłych.

#### Sposób podania

Należy bezwzględnie unikać podania donaczyniowego (aspirować).

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 iniekcją podskórną można ułatwić przez utworzenie fałdu skór nego. 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 obydwu ramiona.

W przypadku prowadzenia w jednym dniu terapii równoległej z dwoma produktami w postaci depot należy zachować co najmniej 30-minutowy odstęp pomiędzy iniekcjami. Drugą iniekcję można wykonać dopiero po stwierdzeniu, że pierwsza iniekcja nie wywołała reakcji niepożądanej. Do skuteczniejszego uniknięcia skutku

kumulacji zaleca się zachowanie 2-3-dniowego odstępu pomiędzy iniekcjami. Przerwa pomiędzy iniekcjami tego samego wyciągu nie powinna trwać krócej niż siedem dni. Ponadto, zaleca się podanie każdego wyciągu alergicznego w oddzielne ramię.

Wynik leczenia zależy m.in. od osiągnięcia indywidualnej dawki maksymalnej, która nie może być przekroczona.

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

**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 (rozema 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.

#### Działania niepożądane

Przy dokładnym przestrzeganiu odstępów pomiędzy iniekcjami i indywidualnego zwiększania dawki alergiczne reakcje niepożądane są rzadkie i mają w większości łagodny przebieg. Pomimo to należy się liczyć z możliwością wystąpienia nasilonych objawów miejscowych i/lub reakcji uogólnionych, również pojedynczych objawów wstrząsu, (np. obniżone ciśnienie tętnicze, przyspieszone tętno = tachykardia, zawroty głowy i/lub uczucie lęku) lub pełnoobjawowego wstrząsu anafilaktycznego. Wstrząs anafilaktyczny może wystąpić od kilku sekund do kilku minut po iniekcji alergenu, często przed rozwinięciem się reakcji miejscowej. Do typowych objawów alarmujących należy swędzenie oraz uczucie gorąca w jamie ustnej, a szczególnie na dłoniach i podeszwach stóp. Z tego względu należy mieć zawsze przygotowany zestaw przeciwwstrząsowy. Konieczne jest każdorazowe przygotowanie zastrzyku z adrenaliny, gotowego do natychmiastowego użycia (strzykawka z adrenaliną jest lekiem dopuszczonym do obrotu). Pacjenci, u których wystąpi wstrząs, muszą pozostawać pod obserwacją lekarską przez 24 godziny. Leczenie reakcji anafilaktycznych – patrz niżej opisany schemat w punkcie „Terapia doraźna anafilaksji”. Konieczne jest zindywidualizowane leczenie pojedynczego przypadku. Po wystąpieniu objawów nietolerancji podczas iniekcji należy natychmiast przerwać podawanie alergenu. W pojedynczych przypadkach mogą występować opóźnione reakcje miejscowe w miejscu iniekcji, które należy ocenić jako widoczny przejaw odpowiedzi immunologicznej. Niekiedy może się pojawić uczucie zmęczenia. W rzadkich przypadkach reakcje niepożądane mogą wystąpić kilka godzin po iniekcji odczulającej; o takich przypadkach pacjent powinien poinformować lekarza przed kolejną iniekcją. Istnieją doniesienia o zmianach skórnych.

Status rejestracyjny w Polsce: data wydania pierwszego pozwolenia: 18 maja 1993 r. Data przedłużenia: 30 listopada 1998 r., 23 lutego 2004 r., 5 listopada 2008r.

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/0011 .



#### 5.4.2. Phostal® [44]

Dokładny mechanizm działania alergenów podawanych podczas swoistej immunoterapii nie jest do końca poznany.

Wykazano, że immunoterapia indukuje zmiany w odpowiedzi limfocytów T, podwyższa poziom swoistych przeciwciał IgG4 i (lub) IgG1, a czasem IgA oraz obniża poziom specyficznych przeciwciał IgE. Wczesną i prawdopodobnie również późną odpowiedź immunologiczną stanowią zmiany aktywności limfocytów T.

Grupa farmakoterapeutyczna: Wyciągi alergenowe.

Kod ATC: V01AA.

Postać farmaceutyczna

Zawiesina do wstrzykiwań. Zawiesina o zabarwieniu białawym lub lekko żółto-brązowym w zależności od rodzaju alergenu i jego stężenia .

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.

Skład

Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego:

- pojedyncze: *Acarus siro*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Euroglyphus manei*, *Glyciphagus domesticus*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*
- mieszanki: *D. pteronyssinus* + *D. farinae*, roztocze spichrzowe (*Acarus siro*, *Glyciphagus domesticus*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*)

Wyciągi alergenowe lub ich mieszanki w połączeniu z mannitolem. Ilość mannitolu nie przekracza 40 mg/ml. 1 fiołka (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.

Dawkowanie

Zastosowanie immunoterapii alergenowej należy rozważyć zarówno u pacjentów dorosłych i dzieci, na wyraźne wskazanie lekarza. Swoista immunoterapia jest tym skuteczniejsza im w młodszym wieku jest rozpoczęta. Leczenie można rozpocząć u dzieci w wieku od 5 lat.

Dawka nie zależy od wieku, lecz od stopnia indywidualnej reaktywności pacjenta. Leczenie dzieli się na dwa etapy: leczenie podstawowe – ze stopniowym zwiększaniem dawki; leczenie podtrzymujące – za pomocą stałej dawki.

W przypadku alergii całorocznych, zaleca się prowadzić leczenie przez cały rok.

Przed każdorazowym wstrzyknięciem tego produktu leczniczego należy: dokładnie sprawdzić informacje na fiołce (nazwisko pacjenta, skład, stężenie, termin przydatności do użycia), wstrząsnąć fiołką przed pobraniem zawiesiny, przestrzegać zasad jałowości podczas wykonania wstrzyknięcia, używać jednorazowych strzykawek typu tuberkulinowego o pojemności 1 ml, wyskalowanych wg podziałki 1/100, odmierzyć bardzo dokładnie dawkę.

Pacjent powinien pozostać pod ścisłą obserwacją lekarską przez 30 minut po wstrzyknięciu. W dniu wstrzyknięcia pacjent powinien unikać wysiłków fizycznych.

Leczenie podstawowe ze zwiększaniem dawki

Dawkę należy stopniowo zwiększać, aż do momentu osiągnięcia dawki podtrzymującej (maksymalnej dawki tolerowanej) zgodnie ze schematem zamieszczonym poniżej (Tabela 15).

Tabela 15. Dawkowanie produktu leczniczego Phostal® [44]

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

#### 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.

#### Sposób podania

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

Leczenie prowadzi się przez okres od 3 do 5 lat.

#### 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.

#### Działania niepożądane



W trakcie leczenia, pacjenci są narażeni na alergeny, które mogą wywołać reakcje w miejscu wstrzyknięcia i (lub) ogólnoustrojowe. Podobnie jak w przypadku każdej immunoterapii alergenowej, zgłaszano ciężkie reakcje alergiczne włącznie z reakcją anafilaktyczną (np. wystąpienie ostrej postaci choroby z zajęciem skóry, tkanek błony śluzowej, lub z obydwoma powyższymi, niewydolność oddechowa, uporczywe objawy żołądkowo-jelitowe, lub obniżone ciśnienie krwi i (lub) związane z nimi objawy). Może wystąpić wstrząs anafilaktyczny z zapaścią krążeniową wymagające zastosowania adrenaliny. Należy poinformować pacjentów o powiązanych objawach i konieczności zastosowania natychmiastowej pomocy medycznej i przerwania leczenia w przypadku ich wystąpienia. Leczenie powinno być wznowione jedynie na polecenie lekarza. Tolerancja na daną dawkę przez pacjenta może się z czasem zmienić, w zależności od stanu zdrowia i otoczenia pacjenta. Leczenie poprzedzone stosowaniem produktów przeciwalergicznych (np. leków przeciwhistaminowych) może zmniejszyć częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych.

Mogą wystąpić późne objawy choroby posurowiczej: ból stawów, ból mięśni, pokrzywka, nudności, adenopatia i gorączka. Należy poinformować pacjentów o powiązanych podmiotowych i przedmiotowych objawach i przerwać leczenie w razie ich wystąpienia.

Dodatkowo, po wprowadzeniu tego produktu do obrotu następujące działania niepożądane zostały zgłoszone spontanicznie (częstość nieznana): obrzęk naczynioruchowy, obrzęk krtani, świszczący oddech, wymioty, złe samopoczucie, ziarniniak w miejscu wstrzyknięcia, rumień uogólniony, ból stawów, ból mięśni, choroba posurowicza, powiększenie węzłów chłonnych, gorączka i wstrząs anafilaktyczny.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych, w których uczestniczyło 369 pacjentów. Częstość występowania działań niepożądanych definiowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 16. Charakterystyka działań niepożądanych produktu leczniczego Phostal\* [44].

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Częstość       | Działanie niepożądane   |
|--|----------------|---|
| Zaburzenia układu immunologicznego                             | Często         | Reakcja anafilaktyczna  |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Często         | Ból głowy   |
|  | Niezbyt często | Zawroty głowy, parestezje   |
| Zaburzenia oka   | Często         | Zapalenie spojówek  |
|  | Niezbyt często | Podrażnienie oczu, obrzęk oczu, świąd oczu, zaczerwienienie oczu                                |
| Zaburzenia ucha i błędnika                                     | Niezbyt często | Ból ucha  |
| Zaburzenia serca   | Niezbyt często | Kołatanie, obniżone ciśnienie tętnicze krwi   |
| Zaburzenia naczyń  | Niezbyt często | Uderzenia gorąca  |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Bardzo często  | Zapalenie błony śluzowej nosa   |
|  | Często         | Astma; kaszel; duszność; skurcz oskrzeli  |
|  | Niezbyt często | Podrażnienie gardła, zapalenie gardła, ból gardła i krtani, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Niezbyt często | Obrzęk języka, zaburzenia połykania, ból brzucha, nudności; biegunka                            |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Często         | Pokrzywka, świąd; rumień  |
|  | Niezbyt często | Obrzęk twarzy   |

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i ostrej oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego*

|   |                |   |
|---|----------------|---|
| Zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania | Często         | Obrzmienie w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia  |
|   | Niezbyt często | Ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, guzek w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk obwodowy, astenia, wrażenie ucisku w klatce piersiowej |

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 – 8203.



## 6. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], 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, metodologicznych wytycznych agencji rejestracyjnych oraz towarzystw zajmujących się leczeniem alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej.

Zgodnie z polskimi wytycznymi leczenia AR, celem leczenia każdej choroby, w tym AR jest osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów chorobowych definiowanej jako całkowite lub istotne klinicznie ustąpienie objawów [73].

Zidentyfikowano trzy dokumenty organizacji międzynarodowych, odnoszące się do punktów końcowych w leczeniu alergicznego nieżytu nosa: WAO 2007 [6], EMA 2009 [5] i EAACI 2014 [13]. Wszystkie z wyżej wymienionych organizacji zajmują podobne stanowisko odnośnie rekomendowanych efektów stosowania immunoterapii alergenowej.

W leczeniu AR z/bez współtowarzyszącej astmy alergicznej, pierwszorzędowe punkty końcowe powinny odzwierciedlać zarówno nasilenie objawów jak i zużycie leków antyalergicznych 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 skalę [6],[5],[13]. Niektórzy badacze, z uwagi na niedostępność powszechnie akceptowanej skali, postulują oddzielną analizę skal nasilenia objawów i zużycia leków jako pierwszorzędowych punktów końcowych [33]. Klinicznie istotna różnica dla skal pierwszorzędowego punktu końcowego powinna zostać sprecyzowana *a priori* [5].

Zgodnie z wytycznymi EMA i WAO, w ocenie nasilenia objawów AR można zastosować czterostopniową skalę:

- ◆ 0 = brak objawów,
- ◆ 1 = objawy o łagodnym nasileniu,
- ◆ 2 = objawy o umiarkowanym nasileniu,
- ◆ 3 = objawy o ciężkim nasileniu [5, 6].

Brak jest zwalidowanej skali opisującej zużycie leków antyalergicznych. 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 WAO i EAACI lekom o działaniu przeciwhistaminowym powinno się przyznać 1 punkt, donosowym GKS 2 punkty, doustnym 3 punkty. W przypadku braku stosowania leków antyalergicznych, przyznaje się 0 punktów [6], [13].

Przykładem skali integrującej nasilenie objawów oraz zużycie leków antyalergicznych jest CSMS (*Combined Symptom and Medication Score*), rekomendowana przez EAACI w badaniach klinicznych alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek [13].

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

- skal odrębnie oceniających nasilenie objawów i zużycie leków antyalergiczných,
- oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL),
- nasilenia objawów (skala VAS),
- dni wolnych od objawów,
- ogólnej ocena efektów leczenia przez pacjenta/lekarza,
- oceny bezpieczeństwa [5, 6, 13].

Jako drugorzędowe punkty końcowe można rozważyć także te o charakterze obiektywnym: PNIF, NAR, rynometrię; natomiast dla astmy – spirometrię (włączając FEV1 oraz FVC) oraz PEFR. Pomiary te nie mogą jednak zastąpić oceny nasilenia objawów i zużycia leków [6].

Jakość życia pacjentów powinna podlegać ocenie jako drugorzędowy punkt końcowy. Dopuszcza się stosowanie zwalidowanych instrumentów generycznych (SF-36, SF-20) i specyficznych (*Mini Asthma Quality of Life Questionnaire*, *Asthma Quality of Life Questionnaire*, *Asthma Questionnaire 20*, *Asthma Questionnaire 30*, *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*, *Mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*, *Rhinasthma*) [6]. Instrumentem zalecanym przez EAACI jest specyficzny, zwalidowany kwestionariusz RQLQ (*Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*). Minimalna klinicznie istotna różnica (MID, ang. *minimal important difference*) dla RQLQ wg danych literaturowych wynosi 0,5 (w obrębie grupy) [13].

Do tej pory nie ustalono biomarkerów odpowiedzi na leczenie, testy prowokacyjne oraz parametry laboratoryjne nie stanowią surogatów dla klinicznie istotnych punktów końcowych; mogą być jednakże źródłem dodatkowych informacji [5,6, 8].

Ocena skuteczności leczenia astmy alergicznej obejmuje zmniejszenie objawów klinicznych choroby, zmniejszenie zapotrzebowania na leczenie farmakologiczne oraz poprawę wskaźników wentylacji płuc [11, 69].

Wytyczne EMA z 2016 roku zawierają następujące zalecenia odnośnie wyboru punktów końcowych na potrzeby oceny skuteczności nowych leków w leczeniu astmy:

- ocena funkcji płuc – oceny należy dokonywać poprzez ocenę zmian w zakresie parametrów spirometrycznych tj. natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1), szczytowego przepływu wydechowego (PEF), pojemności życiowej, wskaźniki przepływu wydechowego (np. przepływ wydechowy przy 75%-25% pojemności życiowej powyżej objętości zalegającej),
- ocena zaostrzeń astmy,
- ocena objawów astmy – z uwzględnieniem objawów występujących w ciągu dnia i w porze nocnej, zaleca się ocenę m.in. dni wolnych od objawów oraz liczby przebudzeń w nocy,
- stosowanie leków doraźnych (*reliever use*) – odzwierciedla stopień kontroli/brak kontroli astmy, zalecane jest odrębne rejestrowanie częstości stosowania w celu doraźnego opanowania objawów i stosowania profilaktycznego (np. przed wysiłkiem),
- ocena kontroli astmy przy pomocy złożonych wskaźników/skal,
- redukcja zużycia leków stosowanych przewlekłe,
- jakość życia [74].

W przypadku immunoterapii alergenowej u pacjentów z astmą, zaleca się ocenę redukcji zużycia leków stosowanych przewlekłe, ocenę funkcji płuc, liczby zaostrzeń oraz ocenę kontroli astmy przy pomocy złożonych wskaźników/skal [74].

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 [5].

Immunoterapia alergenowa wiąże się z możliwością wystąpienia różnych działań niepożądanych. W ramach oceny bezpieczeństwa należy brać pod uwagę występowanie jakichkolwiek działań niepożądanych (AE, ang. *adverse event*) występujących u >5% pacjentów [6], z podziałem na stopień ciężkości (lekkie, umiarkowane i ciężkie), oraz ustalić ich związek ze stosowanym leczeniem (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse event*/TRAE, ang. *treatment-related 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 ≤30 minut po aplikacji i późne ≥30 minut) oraz lokalizację (miejscowe i uogólnione) [5], [6].

Mając na uwadze dane literaturowe oraz cele leczenia AIT do ostatecznej oceny w ramach analizy skuteczności wybrano następujące punkty końcowe:

- nasilenie objawów i/lub zużycie leków antyalergicznym (analizowane razem/oddzielnie),
- nasilenie objawów astmy (w tym zaostrzeń) i/lub zużycie leków (analizowane razem/oddzielnie),
- parametry związane z funkcjonowaniem dróg oddechowych (rynometria, spirometria, etc.)
- jakość życia,
- preferencje pacjenta,
- stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*).

Profil bezpieczeństwa zostanie oceniony w oparciu o:

- zgony,
- wycofanie/ utrata z badania,
- przerwanie leczenia,
- zdarzenia i działania niepożądane (w tym miejscowe/ogólne reakcje alergiczne).

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.

## 7. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], 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.

W przypadku braku badań *head to head*, bezpośrednio porównujących efekty leczenia produktem ACARIZAX® z wybranymi komparatorami, podjęta zostanie próba porównania pośredniego przez wspólny komparator.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryteria włączenia.

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 ACARIZAX®,
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA, URPL, WHO UMC,
- 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 immunoterapii alergenowej.



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

Kryteria selekcji badań dla analizy efektywności klinicznej produktu leczniczego ACARIZAX®, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).

| Parametr              | Kryteria włączenia   |
|-----------------------|--|
| Populacja (wskazanie) | <p>Dorośli pacjenci (wiek 18-65 lat) z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, wywołanym roztoczą kurzu domowego, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy,</li> <li>• astmą oskrzelową, wywołaną alergią na kurz domowy, niekontrolowaną za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny IgE).</li> </ul>  |
| Interwencja*          | ACARIZAX®, wyciąg standaryzowany 12 SQ-HDM   |
| Komparatory*          | Novo-Helisen Depot® (komparator główny), leczenie objawowe (komparator dodatkowy)  |
| Wyniki zdrowotne      | <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nasilenie objawów i/lub zużycie leków antyalergicznym (analizowane razem/oddzielnie),</li> <li>• nasilenie objawów astmy (w tym zaostrzeń) i/lub zużycie leków (analizowane razem/oddzielnie),</li> <li>• parametry związane z funkcjonowaniem dróg oddechowych (rynometria, spirometria, etc.)</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• preferencje pacjenta,</li> <li>• stopień dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>).</li> </ul> <p>Profil bezpieczeństwa zostanie oceniony w oparciu o:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony,</li> <li>• wycofanie/ utrata z badania,</li> <li>• przerwanie leczenia,</li> <li>• zdarzenia i działania niepożądane (w tym miejscowe/ogólne reakcje alergiczne).</li> </ul> |
| Typ badań             | randomizowane badania kliniczne  |
| Status publikacji     | prace opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku polskim i angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innych językach)   |

## 9. PIŚMIENNICTWO

1. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), AOTMiT 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. 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.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.17)
5. EMA. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases, 2009. CHMP/EWP/18504/ 2006.
6. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007;62:317–324.
7. Leith E, Bowen T, Butchey J, Fischer D, Kim H, Moote B, Small P, Stark D, Waserman 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
8. 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
9. Cox L, Nelson H, Lockey 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
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. wyd. Aktis, Łódź 2012.
15. Rogala B, Brożek J, Świerczyńska-Krępa M. Alergiczny nieżyt nosa. W: (red.) Szczeklik A. *Interna Szczeklika - podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.*
16. 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.
17. Rapięko 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 nieżytem nosa. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska [Med]* 2005; 60 (16 Suppl):S451-455.
18. Lewandowska-Polak A. Alergiczny nieżyt nosa i astma oskrzelowa-koncepcja ARIA jako wyzwanie dla lekarza. *Alerg Astma Immun.* 2009;14(1):7-13.

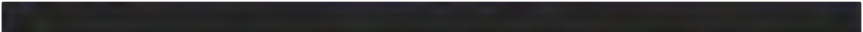


19. Samoliński B, Hałat Z, Samolińska-Zawisza U. Epidemiologia nieżytów nosa, astmy i AZS na podstawie badań ECRHS i ISAAC w Polsce. *Alergia* 2007;3:10–12.
20. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee: Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinocconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232.
21. 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
22. European Community Respiratory Health Survey II Steering Committee. The European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J.* 2002 Nov;20(5):1071-9
23. 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.
24. 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
25. Lasek W. Allergen-specific immunotherapy—mechanism of induction of tolerance to allergen. *Alergia* 2013, 1:31-34.
26. Jutel M, Kowalski M, Kruszewski M, Rogala B, Bręborowicz A. Standardy w alergologii. Swoista immunoterapia alergenowa. *Przegl Alergol* 2005;2:43-49.
27. Kowalski M.L., Rogala B., Immunoterapia alergenowa, *Alergologia w praktyce* Medition Łódź 2012 wydanie II.
28. Rogala B. Zasady immunoterapii swoistej. W: (red.) Szczeklik A. *Interna Szczeklika—podręcznik chorób wewnętrznych.* Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
29. Brzoźnowski W. Standardy diagnostyczne i terapeutyczne alergicznego nieżytu nosa. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009;3:173-180.
30. 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 alergenowa—stanowisko Sekcji Immunoterapii Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Alergolol Polska.* 2014;1:31-37.
31. Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M, Kowalska M. Definicja, podział i epidemiologia alergicznego nieżytu nosa. *Post Dermatol Alergol* 2012; XXIX (supl.1):s1-s5.
32. Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M, Zieliński-Jurkiewicz B. Etiopatogeneza, symptomatologia i diagnostyka alergicznego nieżytu nosa. *Post Dermatol Alergol* 2012; XXIX (supl.1):s6-s12.
33. 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.
34. 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.
35. DeGuzmann DA, Bettcher CM, Van Harrison R et al. *UMHS Allergic rhinitis Guideline, 2013.*
36. 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
37. 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
38. J. Bousquet, N. Khaltaev, A.A. Cruz, J. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update, *Allergy*, 2008; 63 (suppl. 86): 8-160.
39. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, van Wijk RG, Ohta K, Zuberbier T, Schönemann 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.
40. 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, Nwacheta LC. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Feb;152(1 Suppl):S1-S43.

41. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D, *The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter*, Journal Allergy and Clinical Immunology 2008, 122:S1-84
42. 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*. 2014Dec;69(12):1689-95.
43. Charakterystyka Produktu Leczniczego Novo-Helisen Depot (wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego)
44. Charakterystyka Produktu Leczniczego Phostal (wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego).
45. Samoliński B, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Krzych-Falta E, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Lusawa A, Borowicz J, Komorowski J, Samolińska-Zawisza U, Sybilski A, Piekarska B, Nowicka A. Epidemiology of allergic diseases in Poland. *Polish Journal of Allergology* 2014; 1(1); 10-18.
46. Choroby dróg oddechowych. Szczeklik A (red.). *Interna Szczeklika – podręcznik chorób wewnętrznych*. Medycyna Praktyczna; Kraków 2015.
47. *Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa*. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. wyd. Aktis, Łódź 2012.
48. Siwak E, Skotny A, Zbrojewicz E, Wolańczyk-Mędrała A, Medrała W, Kustrzeba-Wójcicka I. Allergens of mites. *Postępy Hig Med Dośw* 2014; 68:369-374.
49. <http://www.mojaastma.org.pl/index.php?o=7> (dostęp: 03.10.2016).
50. Balińska-Miśkiewicz W. Diagnostyka i leczenie astmy oskrzelowej u osób dorosłych. *Farm Pol*, 2009, 65(11): 793-803.
51. Charakterystyka Produktu Leczniczego ACARIZAX®.
52. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Nov;126(5):969-75.
53. Krzych-Falta E, Samoliński B. Polskie standardy leczenia alergicznego nieżyty nosa. *Lekarz POZ* 2016; 1: 58-60.
54. Liebhart J, Dobek R, Małolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Płusa T, Gładysz U. The Prevalence of Allergic Diseases in Poland - the Results of the PMSEAD Study in Relation to Gender Differences. *Adv Clin Exp Med*. 2014 Sep-Oct;23(5):757-62.
55. Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F, Tomaszewska A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Lusawa A, Borowicz J, Gutowska-Slesik J, Trzpił L, Marszałkowska J, Jakubik N, Krzych E, Komorowski J, Lipiec A, Gotlib T, Samolińska-Zawisza U, Hałat Z. Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study. *Otolaryngol Pol*. 2009 Jul-Aug;63(4):324-30.
56. Lipiec A, Samoliński B. Epidemiologia alergii i astmy - przegląd literatury. *Kształcenie Podyplomowe* 2011; 1(3):9-11. dostęp online <http://docplayer.pl/8338473-Kształcenie-podyplomowe.html> (dostęp 03.10.2016)
57. Komorowski J, Samoliński B. Epidemiologia chorób alergicznych w Polsce i na świecie . *Kształcenie Podyplomowe* 2011; 1(3):22-29. Dostęp <http://docplayer.pl/8338473-Kształcenie-podyplomowe.html> (dostęp 03.10.2016)
58. Bant A, Kruszewski J. Increased sensitization prevalence to common inhalant and food allergens in young adult Polish males. *Ann Agric Environ Med*. 2008;15(1):21-7.
59. Frati F, Dell'Albani I, Passalacqua G, Bonini S, Rossi O, Senna G, Incorvaia C; Adult SURF Study Group. A survey of clinical features of allergic rhinitis in adults. *Med Sci Monit*. 2014 Nov 4;20:2151-6
60. Damm K, Volk J, Horn A, Allam JP, Troensegaard-Petersen N, Serup-Hansen N, Winkler T, Thiessen I, Borchert K, Wüstenberg EG, Mittendorf T. Patient preferences in allergy immunotherapy (AIT) in Germany - a discrete-choice experiment. *Health Econ Rev*. 2016 Dec;6(1):32.
61. Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, Wüstenberg EG. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: Results from a large retrospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Dec;136(6):1511-6.
62. Valero A, Justicia JL, Antón E, Dordal T, Fernández-Parra B, Lluch M, Montoro J, Navarro AM. Epidemiology of allergic rhinitis caused by grass pollen or house-dust mites in Spain. *Am J Rhinol Allergy*. 2011 Jul-Aug;25(4):e123-a
63. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, Friedrichs F, Fuchs T, Hamelmann E, Hartwig-Bade D, Hering T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp MV, Merk H, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Schuster A, Schwerk N, Sitter H, Umpfenbach U, Wedi B, Wöhrl S, Worm M, Kleine-Tebbe J, Kaul S, Schwalfenberg A. Guideline on



- allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int.* 2014;23(8):282-319.
64. Durham SR, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Feb;137(2):339-349.e10.
  65. Henmar H, Frisette SM, Grosch K, Nielsen K, Smith G, Sønderkær S, Larsen JN. Fractionation of Source Materials Leads to a High Reproducibility of the SQ House Dust Mite SLIT-Tablets. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169(1):23-32.
  66. Pawliczak R. Dobór skutecznej szczepionki – rola alergenów głównych. *Alergia* 2008; (1):10-13.
  67. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J.* 2004 Nov;24(5):758-64.
  68. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016, [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org), dostęp: 22.09.2016.
  69. Chazan R. Rozpoznanie i postępowanie w astmie w 2012 roku. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 5: 375–382.
  70. British Thoracic Society (BTS)/ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. October 2014 <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2014/> (dostęp 03.10.2016).
  71. Sveum R, Bergstrom J, Brottman G, Hanson M, Heiman M, Johns K, Malkiewicz J, Manney S, Moyer L, Myers C, Myers N, O'Brien M, Rethwill M, Schaefer K, Uden D. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Management of Asthma. Updated July 2012. [https://www.icsi.org/\\_asset/rsjvnd/asthma-interactive0712.pdf](https://www.icsi.org/_asset/rsjvnd/asthma-interactive0712.pdf) (dostęp 03.10.2016).
  72. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD).
  73. Samoliński B, Arcimowicz M (red.). Polskie standardy leczenia nieżytów nosa (PoSLenn). Stanowisko Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego". Numer specjalny „Alergologii Polskiej” 2013; S1: 1-167.
  74. EMA European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma, 2016. CHMP/EWP/2922/01 Rev1.
  75. Lyseng-Williamson, K.A. Standardized quality house dust mite sublingual tablets (Acarizax®): a guide to their use as sublingual immunotherapy in Europe. *Drugs Ther Perspect*, 2016; 1-8.
  76. Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy.* 2009 Feb;39(2):193-202.
  77. Calderón MA, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, De Blay F, Hernandez Fernandez de Rojas D, Virchow JC, Demoly P. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Jul;136(1):38-48
  78. <http://www.webmd.com/asthma/guide/allergic-asthma> (dostęp 03.10.2016)
  79. Komorowski J. Epidemiologia astmy w Polsce w oparciu o badanie ECAP (praca doktorska). Warszawa, 2012. <http://www.ecap.pl/doktorat.pdf> (dostęp 03.10.2016)
  80. [http://www.worldallergy.org/public/allergic\\_diseases\\_center/caras/](http://www.worldallergy.org/public/allergic_diseases_center/caras/) (dostęp 03.10.2016)
  81. Cieślak A. Analiza jakości życia chorych na astmę. *Studia medyczne* 2012; 26 (2);39-47.

82. Uchmanowicz I, Jankowska-Polańska B, Bronowicka A, Rosińczuk J. Determinanty jakości życia u chorych na astmę oskrzelową. *Problemy pielęgniarstwa* 2013; 21 (4):443-451.
83. Gniadek A, Malinowska-Lipień I, Solarz P, Marcisz E. Jakość życia chorych z astmą oskrzelową leczonych immunoterapią swoistą. *Pielęgniarstwo XXI wieku* 2015; 2(51):5-10.
84. Kuczyńska A, Rysiak E, Donejko M, Drągowski P, Jakuc M, Dawidziuk G. Ocena kosztów leczenia astmy. *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu* 2014; 2 (39):143-145.
85. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Medical Research Institute of New Zealand Wellington, New Zealand University of Southampton Southampton, United Kingdom. Global Burden of Asthma. Developed for the Global Initiative for Asthma; 2003/2004 <https://www.allergycosmos.co.uk/wp-content/uploads/2010/02/GINABurdenReport-1.pdf> (dostęp 17.11.2016).
86. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Medical Research Institute of New Zealand Wellington, New Zealand University of Southampton Southampton, United Kingdom. Global Burden of Asthma - Summary. Developed for the Global Initiative for Asthma; 2003/2004 <http://www.ginasthma.org/Global-Burden-of-Asthma-Summary>
87. The European White Lung Book 2013. Chapter 12 Adult asthma. European Respiratory Society. [http://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/12\\_adult\\_asthma.pdf](http://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/12_adult_asthma.pdf) (dostęp 03.10.2016).
88. Kuna P, Kupczyk M. POLASTMA — the Polish National Programme of Early Diagnosis and Therapy of Asthma. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82: 597–607.
89. Pozwolenie nr 22945 na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Acarizax®.
90. Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza problem decyzyjnego, Kraków 2015 ([http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/088/AW/088\\_AW\\_OT\\_4350\\_20\\_ORALAIR\\_APD\\_26.08.2015.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/088/AW/088_AW_OT_4350_20_ORALAIR_APD_26.08.2015.pdf), dostęp: 10.03.2016)
91. Jutel M, Bartkowiak-Emeryk M, Bręborowicz A, Cichocka-Jarosz E, Emeryk A, Gawlik R, Gonerko P, Rogala B, Nowak-Węgrzyn A, Samoliński B; IT Section, PTA.. Sublingual immunotherapy (SLIT)—indications, mechanism, and efficacy: Position paper prepared by the Section of Immunotherapy, Polish Society of Allergy. *Ann Agric Environ Med.* 2016;23(1):44-53.
92. [http://www.stallergenes.pl/uploads/media/Wstrzymanie\\_produkcji\\_2015\\_12\\_02.pdf](http://www.stallergenes.pl/uploads/media/Wstrzymanie_produkcji_2015_12_02.pdf) (dostęp 16.11.2016)
93. [http://www.stallergenes.pl/uploads/media/Komunikaty\\_bezpieczenstwa\\_Stallergenes\\_2015.12.17.pdf](http://www.stallergenes.pl/uploads/media/Komunikaty_bezpieczenstwa_Stallergenes_2015.12.17.pdf) (dostęp 16.11.2016)
94. 
95. Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, Reisner C. Uncontrolled asthma: a review of the prevalence, disease burden and options for treatment. *Respir Med.* 2006 Jul;100(7):1139-51.
96. Bousquet J, Tanasescu CC, Camuzat T, Anto JM, Blasi F, Neou A, Palkonen S, Papadopoulos NG, Antunes JP, Samolinski B, Yiallourous P, Zuberbier T. Impact of early diagnosis and control of chronic respiratory diseases on active and healthy ageing. A debate at the European Union Parliament. *Allergy.* 2013;68(5):555-61.
97. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L, Madsen F, Dirksen A, Jorgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. *The Copenhagen Allergy Study.* *Allergy* 2002;57:1048–52.
98. Downie SR, Andersson M, Rimmer J, et al. Symptoms of persistent allergic rhinitis during a full calendar year in house dust mite-sensitive subjects. *Allergy* 2004;59:406–14.
99. Valovirta E, Ryan HD, Clinical Research Fellow Patient Adherence to Allergic Rhinitis Treatment: Results From Patient Surveys *Medscape J Med.* 2008; 10(10): 247.



## 10. ZAŁĄCZNIKI

### 10.1. Finansowanie technologii opcjonalnych

Tabela 18. Technologie stanowiące komparatory dla interwencji ocenianej – poziom finansowania w Polsce [4].

| Substancja czynna       | Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu opakowania                                     | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Grupa limitowa  | Urzędowa cena zbytu | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją                                  | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------------|--|---|---|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--------------------|------------------------------------|
| Alergeny kurzu domowego | Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 50 TU/ml lub 50 PNU/ml; 2 - 500 TU/ml lub 500 PNU/ml; 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml | 5909990001118                                 | 214.1, Alergeny kurzu domowego - produkty do leczenia podstawowego    | 357,40              | 397,15          | 397,15                       | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | ryczałt            | 3,20                               |
| Alergeny kurzu domowego | Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań podskórnych, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml  | 5909991047061                                 | 214.2, Alergeny kurzu domowego - produkty do leczenia podtrzymującego | 197,75              | 225,33          | 225,33                       | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | ryczałt            | 3,20                               |
| Alergeny kurzu domowego | Phostal, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 0,01 IR/ml; 0,1 IR/ml; 1 IR/ml; 10 IR/ml lub 0,01 IC/ml; 0,1 IC/ml; 1 IC/ml; 10 IC/ml               | 5909990820313                                 | 214.1, Alergeny kurzu domowego - produkty do leczenia podstawowego    | 133,49              | 162,04          | 162,04                       | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | ryczałt            | 3,20                               |

**Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i ostrego oskrzelowej wywołanych przez roztozcza kurzu domowego**

|  |                |               |   |        |        |        |   |         |      |
|--|----------------|---------------|---|--------|--------|--------|---|---------|------|
| Alergeny kurzu domowego  | 1 fiolek 5 ml  | 5909990820320 | 214.2, Alergeny kurzu domowego - produkty do leczenia podtrzymującego | 133,49 | 157,85 | 157,85 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | ryczałt | 3,20 |
| Mieszanki wyciągów alergenowych (pochodzenia roślinnego, zwierzęcego, roztoczy, grzybów) | 4 fioleki 5 ml | 5909990820511 | 214.5, Alergeny różne mieszane - produkty do leczenia podstawowego    | 133,49 | 155,67 | 155,67 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | ryczałt | 3,20 |
| Mieszanki wyciągów alergenowych (pochodzenia roślinnego, zwierzęcego, roztoczy, grzybów) | 1 fiolek 5 ml  | 5909990820528 | 214.6, Alergeny różne mieszane - produkty do leczenia podtrzymującego | 133,49 | 155,67 | 155,67 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | ryczałt | 3,20 |


**10.2. Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych**
**Tabela 19. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji rekomendacji refundacyjnych (data wyszukiwania 22.09.2016).**

| Organizacja  | Kraj            | Strona www  | Komentarz            |
|--|-----------------|---|----------------------|
| Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT)  | Polska          | <a href="http://www.aotm.gov.pl/">http://www.aotm.gov.pl/</a>   |                      |
| Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)  | Australia       | <a href="https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/PharmaceuticalBenefits+Advisory+Committee-1">https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/PharmaceuticalBenefits+Advisory+Committee-1</a> |                      |
| Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) | Kanada          | <a href="http://www.cadth.ca/">http://www.cadth.ca/</a>   | Nie zidentyfikowano. |
| National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)   | Wielka Brytania | <a href="http://www.nice.org.uk/">http://www.nice.org.uk/</a>   |                      |
| Scottish Medicines Consortium (SMC)  | Szkocja         | <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/Home">http://www.scottishmedicines.org.uk/Home</a>   |                      |



| Organizacja  | Kraj    | Strona www  | Komentarz |
|--|---------|---|-----------|
| All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)                               | Walia   | <a href="http://www.awmsg.org/">http://www.awmsg.org/</a>   |           |
| Haute Autorité de Santé (HAS)  | Francja | <a href="http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012">http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012</a> |           |
| Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) | Niemcy  | <a href="https://www.iqwig.de/">https://www.iqwig.de/</a>   |           |
| Swedish Council on Technology Assessment In Health Care (SBU)            | Szwecja | <a href="http://www.sbu.se/en/">http://www.sbu.se/en/</a>   |           |

## 11. SPIS TABEL

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1. Postacie kliniczne AR wg ARIA 2008 [31]. .....  | 15 |
| Tabela 2. Klasyfikacja astmy ze względu na kontrolę objawów choroby wg GINA 2016 [68]. .....  | 17 |
| Tabela 3. Czynniki ryzyka zachorowania na AR u dzieci [16]. .....   | 18 |
| Tabela 4. Czynniki ryzyka zachorowania na astmę [46]. .....   | 19 |
| Tabela 5. Różnicowanie między alergicznym a infekcyjnym nieżytem nosa [14, 47]. .....   | 20 |
| Tabela 6. Przeciwwskazania do AIT [27]. .....   | 27 |
| Tabela 7. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu alergicznego nieżytu nosa .....   | 38 |
| Tabela 8. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu astmy .....   | 44 |
| Tabela 9. Stanowiska polskich i światowych organizacji dotyczące immunoterapii alergenowej. ....  | 46 |
| Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego ACARIZAX <sup>®</sup> [51]. .....   | 50 |
| Tabela 11. Charakterystyka działań niepożądanych produktu leczniczego ACARIZAX <sup>®</sup> [51]. .....   | 54 |
|  .....  | 55 |
| Tabela 13. Uzasadnienie wyboru komparatora .....  | 59 |
| Tabela 14. Schemat dawkowania podczas leczenia początkowego [43]. .....   | 62 |
| Tabela 15. Dawkowanie produktu leczniczego Phostal <sup>®</sup> [44] .....  | 66 |
| Tabela 16. Charakterystyka działań niepożądanych produktu leczniczego Phostal <sup>®</sup> [44]. .....  | 67 |
| Tabela 17. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S). .....                             | 73 |
| Tabela 18. Technologie stanowiące komparatory dla interwencji ucenianej – poziom finansowania w Polsce [4]. .....   | 79 |
| Tabela 19. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji rekomendacji refundacyjnych (data wyszukiwania 22.09.2016). ..... | 80 |



## 12. SPIS RYSUNKÓW

|  |    |
|--|----|
| Rysunek 1. Współwystępowanie HDM AR oraz astmy alergicznej [97].....   | 16 |
| Rysunek 2. Jakość życia wg kwestionariusza SF-36 u pacjentów z HDM AR w porównaniu z pacjentami niealergicznymi [98] ..... | 16 |
| Rysunek 3. Schemat postępowania terapeutycznego u pacjentów z AR [73].....   | 36 |