

**Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych
z alergicznym nieżytem nosa lub astmą
oskrzelową z towarzyszącym alergicznym
nieżytem nosa wywołanymi przez kurz
domowy**

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2024

Niniejsza analiza problemu decyzyjnego oparta jest na analizie problemu decyzyjnego:

- „Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego” Instytut Arcana, Kraków 2017.
- „Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżyty nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy”, Warszawa 2020.

Autorzy



Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	13
2 Problem zdrowotny	16
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	16
2.1.1 Klasyfikacja	16
2.1.2 Etiologia i patogenezą	18
2.1.3 Rozpoznawanie	21
2.1.4 Obraz kliniczny	27
2.1.5 Przebieg naturalny i rokowanie	28
2.1.6 Epidemiologia	30
2.1.7 Obciążenie chorobą	37
2.1.8 Jakość życia	44
2.1.9 Aktualne postępowanie medyczne	45
2.1.9.1 Immunoterapia alergenowa (AIT)	55
2.1.10 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	60
2.1.10.1 Podsumowanie	79
2.1.11 Wybór populacji docelowej	81
3 Interwencja	82
3.1 Charakterystyka interwencji	82
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	84
3.1.2 Przeciwwskazania	84
3.1.3 Przedawkowanie	85
3.1.4 Działania niepożądane	85
3.2 Status refundacyjny w Polsce	87
3.2.1 Warunki refundacji dla standaryzowanego wyciągu 12 SQ-HDM	87
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla standaryzowanego wyciągu 12 SQ-HDM	88
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMNT	90
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	96
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	100
3.3 Komparatory	101
3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	101
3.3.2 Charakterystyka komparatora (Novo-Helisen Depot)	103
3.3.2.1 Status rejestracyjny komparatora	106
3.3.2.2 Przeciwwskazania	107

3.3.2.3	Przedawkowanie	107
3.3.2.4	Działania niepożądane	107
4	Efekty zdrowotne	109
4.1	Rodzaj i jakość dowodów	110
5	Immunoterapia alergenowa w trakcie epidemii COVID-19	112
6	Podsumowanie	114
7	Aneks.....	117
7.1	Refundowane technologie medyczne	117
Spis rysunków		135
Spis tabel.....		136
Bibliografia.....		138

Wykaz skrótów i akronimów

AIT	immunoterapia alergenowa (ang. <i>allergen immunotherapy</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ANN/AR	alergiczy nieżyt nosa (ang. <i>allergic rhinitis</i>)
ARIA	<i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
FEV₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
GKS	glikokortykosteroidy
GKSw	glikokortykosteroidy wziewne
HDM	roztocze kurzu domowego (ang. <i>house dust mite</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IgE	immunoglobuliny E (ang. <i>immunoglobulin E</i>)
LTRA	leki przeciwlukotrienowe (ang. <i>leukotriene receptor antagonists</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badanie (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SCIT	immunoterapia alergenowa podskórna (ang. <i>subcutaneous immunotherapy</i>)
sIgE	swoiste IgE
SLIT	immunoterapia alergenowa podjęzykowa (ang. <i>sublingual immunotherapy</i>)
SQ	SQ jest metodą standaryzacji aktywności biologicznej, zawartości większości alergenów oraz złożoności wyciągu alergenowego
SQ-HDM	jednostka produktu Acarizax®
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM (Acarizax®) u dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze 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 dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy.

Wnioskowane wskazanie dla produktu Acarizax® w populacji osób dorosłych jest zgodne z ChPL i jest zbieżne z wnioskowanym wskazaniem z 2017 roku (Zlecenie nr 57/2017). Zaktualizowany raport HTA przeprowadzono, w związku ze zmianą okoliczności dotyczących zarówno kwestii klinicznych, jak i ekonomicznych, do których należą:

- Objęcie refundacją produktu Acarizax® u młodzieży w alergicznym nieżycie nosa (ANN).

Od 1 lipca 2023 r. produkt leczniczy Acarizax® refundowany jest w leczeniu młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E). **Rozszerzenie refundacji produktu leczniczego Acarizax® pozwoliłoby zatem na kontynuację kilkuletniej terapii chorym z ANN, którzy rozpoczęli ją w wieku 16-17 lat. Wzrost sprzedaży w kolejnych miesiącach od wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Acarizax® w ANN w populacji młodzieży (zgodnie z Komunikatami DGL w lipcu sprzedanych zostało 374 opakowań leku a w grudniu już 1752; łącznie w okresie lipiec-grudzień 2023 sprzedanych zostało 6382 opakowań) wskazuje na wzrost doświadczenia lekarzy i pacjentów z tym produktem leczniczym i bezpieczeństwo jego stosowania.**

- Zmiana otoczenia refundacyjnego w populacji dorosłych z ANN ± astmą, tj. dostępu do leków odczulających.

Obecnie nie jest już refundowany preparat Phostal®. Ponadto od września 2023 r. refundacją został objęty kolejny preparat Novo-Helisen Depot® (EAN 05909991047061).

- Pojawienie się nowych rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej.

Od daty wyżej wspomnianego zlecenia (Zlecenie nr 57/2017) pojawiły się **nowe międzynarodowe wytyczne kliniczne:**

- dla ANN światowe wytyczne *ICAR-Allergic Rhinitis 2023*, światowe wytyczne *Allergic Rhinitis and its impact on Asthma* (ARIA) z 2019 r., europejskie wytyczne *the European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) z 2019 r. oraz połączone wytyczne

towarzystw amerykańskich *the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology* (AAAAI) i *the American College of Asthma, Allergy, and Immunology* (ACAAI) z 2020 r.;

- dla astmy: światowe wytyczne *Global Initiative for Asthma* (GINA) z 2023 r., europejskie wytyczne *the European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) z 2018 r. oraz wytyczne amerykańskiego towarzystwa *the National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP) z 2020 r.;

- dla immunoterapii alergenowej (AIT): światowe wytyczne *Allergic Rhinitis and its impact on Asthma* (ARIA) z 2019 r. oraz ścieżki terapeutyczne połączonych towarzystw światowych (ARIA) i europejskich (EAACI) z 2021 r.

Ponadto w przypadku **polskich** opracowań opublikowanych w 2018 r. lub w latach późniejszych odnaleziono publikację dotyczącą zintegrowanej opieki nad pacjentem w leczeniu alergicznego nieżyty nosa na podstawie najnowszych wytycznych ARIA z 2019 r. oraz standardy rozpoznawania i leczenia astmy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (STAN3T) z 2023 r. (i ich uzupełnienie o algorytmy postępowania).

Uwzględniono również Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2 (Kowalski 2020).

- Pojawienia się nowych klinicznych dowodów naukowych, w tym ocena efektywności praktycznej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu abstraktów opublikowanych po 1 maja 2017 r. do części głównej przeglądu dołączono nieuwzględnione w poprzednim zleceniu (Zlecenie nr 57/2017) opracowania takie jak:

- analiza *post hoc* do badania MERIT (**Demoly 2017**),
- 2 abstrakty konferencyjne do badania MITRA (**Buchs 2018, Eriksson 2018**),
- skrócony opis badania MITRA (**Goldsohel 2017**),
- 2 badania efektywności praktycznej (**Demoly 2022 i Reiber 2021**).

Ponadto dodatkowo opisano 2 badania RCT dla produktu Acarizax® (**Bozek 2022 i VITAL**) i 1 badanie przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) dla produktu Acarizax® (**Sidenius 2021**) oraz 2 nowe badania dla produktu Novo-Helisen Depot® (**Lee 2018 i Li 2019**).

- Zmieniona oferta Wnioskodawcy dotycząca proponowanej ceny produktu leczniczego Acarizax®, a tym samym zmiana skutków ekonomicznych wprowadzenia finansowania produktu Acarizax®.

Ze względu na nowe warunki cenowe przedstawione nową analizę ekonomiczną i analizę wpływu na budżet, z uwzględnieniem zmiany części założeń (na konserwatywne) w porównaniu z poprzednimi analizami (Zlecenie nr 57/2017).

- Nowe dane sprzedażowe w odniesieniu do immunoterapii alergenowej skutkujące zmianą wielkości prognozowanej populacji Acarizax®, a tym samym zmiana skutków ekonomicznych wprowadzenia finansowania produktu Acarizax®.

Ze względu na nowe dane sprzedażowe w odniesieniu do immunoterapii alergenowej przedstawione zaktualizowane szacunki populacyjne.

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

Alergiczny nieżyt nosa (AR, ang. *allergic rhinitis*) to zespół objawów klinicznych, wywołanych przez reakcję zapalną błony śluzowej nosa, najczęściej zależną od immunoglobuliny E (IgE). Przyczyną reakcji zapalnej jest głównie działanie alergenów środowiskowych. Proces zapalny charakteryzuje się obecnością wielu komórek zapalnych w błonie śluzowej i warstwie podśluzowej (Brzoźnowski 2009, Emeryk 2012). Szacunkowa częstość występowania alergicznego nieżytu nosa w polskiej populacji wynosi około 25% (Fomal 2015). **Alergiczny nieżyt nosa (zwłaszcza przewlekły) wiąże się z 3-8-krotnie większym ryzykiem rozwoju astmy.**

Astma jest heterogenną chorobą charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Definiuje ją występowanie objawów takich jak świszczący oddech, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstości i nasileniu, oraz utrudnienie wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe o zmiennym nasileniu (Szczeklik 2022).

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

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

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

Astmę dzieli się ze względu na etiologię na **alergiczną** (najczęściej rozpoczyna się w dzieciństwie, często współistnieją inne choroby atopowe, wywiad rodzinny w kierunku chorób atopowych bywa dodatni, zwykle dodatnie wyniki testów skórnych z alergenami wziewnymi, alergenowo swoiste przeciwciała IgE we krwi, zwykle eozynofilia płwociny indukowanej i dobra odpowiedź na glikokortykosteroidy wziewne [GKSw]) i niealergiczną (zwykle u osób dorosłych, często postępujący przebieg, wyniki testów skórnych ujemne, we krwi nie stwierdza się alergenowo swoistych przeciwciał IgE, często gorsza odpowiedź na GKSw). Ponadto wyróżniono 3 fenotypy astmy: o późnym początku, z utrwaloną obturacją oskrzeli i współistniejącą z otyłością (Interna astma).

Czynnikami ryzyka rozwoju AR są dodatni wywiad rodzinny w kierunku AR oraz osobniczy w kierunku innych chorób atopowych - zwłaszcza alergii pokarmowej w dzieciństwie (Szczeklik 2022).

W przypadku astmy istotą choroby jest przewlekły stan zapalny oskrzeli (zwłaszcza nacieki eozynofików, mastocytów, limfocytów T) powodujący ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe i ich nadreaktywność. Ograniczenie przepływu powietrza jest spowodowane przez: skurcz mięśni gładkich oskrzeli, obrzęk błony śluzowej oskrzeli,

tworzenie czopów śluzowych w oskrzelach i przebudowę oskrzeli (trwale zmiany strukturalne ściany oskrzeli prowadzące do nieodwracalnych zaburzeń przepływu powietrza przez drogi oddechowe) (Szczeklik 2022).

Rozpoznanie alergicznego nieżyty nosa można ustalić, gdy spełnione są następujące kryteria: 1) zidentyfikowano alergen (wywiad, badania alergologiczne), 2) ustalono związek przyczynowy między narażeniem na dany alergen, a wystąpieniem objawów choroby (wywiad, obserwacja), 3) potwierdzono udział mechanizmów immunologicznych (najczęściej IgE-zależnych) w patogenezie choroby. Podstawą rozpoznania jest dobrze wykonany wywiad i szczegółowe badania pomocnicze (Emeryk 2012b). Konieczne jest również przeprowadzenie rozpoznania różnicowego pomiędzy alergicznym nieżytem nosa, a innymi nieżytami nosa (Szczeklik 2022). W celu zdiagnozowania konkretnego alergenu wywołującego alergiczny nieżyt nosa konieczne jest wykonanie testów skórnych lub oznaczenie poziomu swoistych przeciwciał IgE (Brzoźnowski 2009, Fornal 2015).

Rozpoznanie astmy (wg GINA) wymaga stwierdzenia objawów choroby (świsty, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel) oraz zmiennego stopnia obturacji oskrzeli w badaniach czynnościowych (potwierdzone ograniczenia wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe oraz potwierdzona nadmierna zmienność czynności płuc – dodatni wynik próby rozkurczowej, nadmierna zmienność szczytowego przepływu wydechowego w pomiarach wykonywanych 2 × dz. przez 2 tyg., istotna poprawa czynności płuc po 4 tyg. leczenia przeciwzapalnego, dodatni wynik wysiłkowej próby prowokacyjnej, dodatni wynik wziewnej próby prowokacyjnej, nadmierne wahania czynności płuc podczas kolejnych wizyt) (Interna astma, Szczeklik 2022).

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

Astma jest heterogenną chorobą zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Cechuje się występowaniem takich objawów jak świszczący oddech, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstości i nasileniu, związanych z różnego stopnia utrudnieniem wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Objawy astmy mają charakter napadowy i zmienne nasilenie, często ustępują samoistnie lub pod wpływem leczenia, a poza epizodami napadów i zaostrzeń mogą nie występować, niekiedy przez dłuższy czas (Szczeklik 2022).

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

Astma jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego (Szczeklik 2022) i w ogóle jedną z najczęstszych chorób niezakaźnych na świecie (García-Marcos 2023). Szacuje się, że choruje na nią ok. 340 mln osób na świecie. Chorobowość w dorosłej populacji wynosi 1-18% (w Polsce 5,4%), aczkolwiek istnieją znaczne różnice między poszczególnymi

krajami. Częściej chorują kobiety, w szczególności dotyczy to osób dorosłych (Szczeklik 2022). Liczba przypadków astmy znacznie wzrosła w ostatnich 25 latach (Mattiuzzi 2019). W 2017 r. raportowano 495 tys. zgonów z powodu astmy (Viegi 2020).

W badaniu ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) objawy alergicznego nieżytu nosa w badaniu ankietowym zgłaszało 22,5% ankietowanych. Częstość występowania objawów AR u dzieci w wieku 13-14 lat była równa 24,6% (n=1160). W badaniu ambulatoryjnym AR zdiagnozowano u 28,9% pacjentów (30,9% w populacji pacjentów w wieku 13-14 lat), w tym przewlekły AR u 52,3% pacjentów (Samoliński 2009).

Badanie ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) dotyczyło również astmy. Astmę rozpoznawano z częstością 11% u dzieci (zarówno w wieku 6-7 lat, jak i 13-14 lat) i 9% u dorosłych (Samoliński 2014).

Alergiczny nieżyt nosa nie ma zazwyczaj ciężkiego przebiegu, ale w sposób istotny wpływa na życie społeczne chorych, ich zdolność do nauki oraz wydajność w pracy (Brzoźnowski 2009, Rutkowski 2008). Wykazano, że u ponad 80% pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim AR występują zaburzenia związane z codziennymi aktywnościami (Bousquet 2006). Alergiczny nieżyt nosa wpływa również znacząco na obciążenie ekonomiczne. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że większość chorych na astmę oskrzelową cierpi również na alergiczny nieżyt nosa. Dlatego też leczenie alergicznego nieżytu nosa jest istotnym czynnikiem promowania zdrowia publicznego (Brzoźnowski 2009, Rutkowski 2008).

Astma jest przyczyną znacznego obciążenia chorobami, w tym zarówno przedwczesnymi zgonami, jak i obniżoną jakością życia ludzi w każdym wieku. Na całym świecie astma zajmuje 24. miejsce w odniesieniu do obciążenia w postaci liczby lat przeżytych z niepełnosprawnością i 34. w odniesieniu do obciążenia mierzonego latami życia skorygowanymi niepełnosprawnością (DALY) (Global Asthma Report 2022). Astma jest również istotnym czynnikiem rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP), która pod względem liczby zgonów, jest czwartą chorobą na świecie (GOLD 2020, NFZ 2020). Astma nadal jest głównym źródłem światowych obciążeń ekonomicznych, zarówno pod względem kosztów bezpośrednich, jak i pośrednich (Global Asthma Report 2022).

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

Astmy nie można wyleczyć, ale prawidłowe leczenie na ogół pozwala uzyskać kontrolę choroby. Do celów leczenia należą: osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów i normalnej aktywności życiowej (w tym zdolności podejmowania wysiłku) oraz zminimalizowanie ryzyka zgonów i zaostrzeń, utrwalonej obturacji oskrzeli i skutków niepożądanych leczenia (Interna astma, Szczeklik 2022, GINA 2023).

Opcje leczenia w przypadku alergicznych chorób oddechowych obejmują: leczenie nefarmakologiczne (jak unikanie alergenów, co często jest niewykonalne), leczenie farmakologiczne oraz immunoterapię alergenową (Szczeklik 2016).

Metody stosowane w celu unikania ekspozycji na alergeny roztoczy kurzu domowego zmniejszają liczbę roztoczy, ale nie zawsze wpływają na nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i astmy (Szczeklik 2022).

W AR wielu pacjentów polega na farmakoterapii, na przykład doustnymi lub miejscowymi lekami przeciwhistaminowymi, kortykosteroidami donosowymi, miejscowymi kromoglikanami lub antagonistami receptora leukotrienowego. Jednak te terapie nie zmieniają naturalnej historii AR i mogą również wywoływać działania niepożądane. Dodatkowo, pomimo przyjmowania leków, znaczna liczba pacjentów nadal doświadcza objawów, które pogarszają ich jakość życia (Roberts 2018).

Leczenie astmy opiera się głównie na kortykosteroidach i innych lekach kontrolujących, zalecanych w celu uzyskania i utrzymania kontroli astmy, zapobiegania zaostrzeniom i poprawy jakości życia (Agache 2019).

Jedyną potwierdzoną metodą leczenia przyczynowego, która może zapobiegać pojawieniu się nadwrażliwości na kolejne alergeny oraz rozwojowi astmy oskrzelowej u chorych na alergiczny nieżyt nosa jest immunoterapia swoista (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012). Immunoterapia alergenowa (AIT) polegająca na **podskórnym (SCIT) lub podjęzykowym (SLIT)** podaniu alergenu (alergenów) może nie tylko odczulić pacjenta, a tym samym złagodzić objawy AR, ale także przynieść długoterminowe korzyści kliniczne, które mogą utrzymywać się przez lata po odstawieniu leczenia. Immunoterapia alergenowa stanowi obecnie jedyne dostępne leczenie, które jest ukierunkowane na podłoże patofizjologiczne choroby i może modyfikować przebieg choroby (Roberts 2018). Zmniejsza liczbę zaostrzeń, poprawia kontrolę astmy oraz zmniejsza zapotrzebowanie na leki doraźne. Pozwala także na zmniejszenie dawek leków kontrolujących chorobę. Immunoterapia swoista stosowana u pacjentów, którzy chorują na alergiczny nieżyt nosa, a nie chorują na astmę, może znacząco zmniejszyć ryzyko zachorowania na astmę (STAN3T - polskie).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi u dorosłych AIT należy zarezerwować dla pacjentów z umiarkowanym/ciężkim nieżytem nosa lub astmą o umiarkowanym nasileniu, którzy nie reagują wystarczająco na odpowiednią farmakoterapię (ARIA 2019b) – w przypadku leczenia AR i astmy alergicznej wywołanymi przez kurz domowy można stosować SLIT i SCIT.

Bez względu na rodzaj stosowanego alergenu oraz drogę podawania szczepionki (podskórną lub podjęzykową) mechanizmy AIT są podobne i wiążą się z działaniem przeciwzapalnym poprzez modyfikację funkcji limfocytów Th2, regulatorowych T (Treg), oraz B (Breg), komórek dendrytycznych, komórek ILC (i innych), komórek nabłonkowych i makrofagów biorących udział w patogenezie zapalenia alergicznego (Intema IA).

Wśród zalet SLIT wymieniono w wytycznych europejskich m.in. brak zastrzyków i możliwość przyjęcia preparatu od drugiej dawki w domu. Z kolei do wad SLIT należą: konieczność obserwacji w klinice po podaniu pierwszej dawki; rzadko występujące umiarkowane do ciężkich reakcje ogólnoustrojowe (<1:500 szans w ciągu 3 lat); większość chorych doświadcza niewielkich, miejscowych działań niepożądanych, zwykle samoograniczających się; trzeba pamiętać o codziennym przyjmowaniu dawek w domu. Do wad SCIT należą: konieczność zastrzyków (zwykle co miesiąc w przypadku fazy podtrzymującej dawkę, więcej w przypadku fazy zwiększania dawki); po każdym wstrzyknięciu należy być obserwowanym przez co najmniej 30 minut w klinice; występujące umiarkowane do ciężkich ogólnoustrojowe reakcje alergiczne: szansa 1:2000 na wstrzyknięcie, mniej w przypadku alergoidów; częste, niewielkie, miejscowe działania niepożądane (Roberts 2018).

Obecnie dorośli pacjenci z alergicznym nieżytem nosa lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy w Polsce nie mają dostępu do finansowanej ze środków publicznych podjęzykowej terapii odczulającej.

tj. terapii o skuteczności klinicznej udowodnionej w badaniach klinicznych wysokiej jakości, zalecanej w wytycznych praktyki klinicznej. Refundowane są jedynie preparaty SCIT (Novo-Helisen Depot®) – wyciągi alergenowe przeznaczone są do odczulania (immunoterapii swoistej) w schorzeniach alergicznych (IgE-zależnych), takich jak: alergiczny katar (nieżyt nosa), alergiczna astma oskrzelowa itd., wywoływane przez alergeny niemożliwe do wyeliminowania ze środowiska pacjenta.

W związku z powyższymi wymienionymi wadami i zaletami SLIT i SCIT, SLIT wydaje się technologią lepiej odpowiadającą preferencjom pacjenta, z uwagi na brak konieczności częstych wizyt lekarskich, lepszą tolerancję leczenia oraz rzadsze występowanie reakcji systemowych. Ponadto korzyść formy podania SLIT zaobserwowano w okresie epidemii COVID-19 (Kowalski 2020). **Obecnie refundowane preparaty Novo-Helisen Depot® będą stanowiły, jako alternatywna forma immunoterapii alergenowej, naturalny, główny, komparator dla analizowanej interwencji.**

Pomimo iż wnioskowane wskazanie dla analizowanej interwencji obejmuje konkretnie umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, **utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy** oraz astmę oskrzelową wywołaną alergią na kurz domowy, **niekontrolowaną dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów** z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy, **stosowanie AIT wpływa na zmniejszenie dawek leków stosowanych w chorobie alergicznej, stąd leczenie objawowe stanowi komparator dodatkowy w analizie.**

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy 12 SQ-HDM) u dorosłych, u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy oraz w astmie oskrzelowej wywołanej alergią na kurz domowy, niekontrolowanej dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta).

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów:

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • umiarkowany do ciężkiego alergicznego nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; • astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta).
Interwencja (I)	Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i> , zawierający 12 SQ-HDM w liofilizacie podjęzykowym.
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • Novo-Helisen Depot® (komparator główny), • leczenie objawowe (komparator dodatkowy)
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nasilenie objawów i/lub zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i/lub zapaleniu spojówek i/lub astmie, • ryzyko wystąpienia zaostrzenia astmy, • parametry związane z funkcjonowaniem dróg oddechowych (rynometria, spirometria, itp.), • stężenie przeciwciał IgE i IgG4, • jakość życia. <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony, • zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM (Acarizax®) u dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze 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 dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta).

Wnioskowane wskazanie dla produktu Acarizax® w populacji osób dorosłych jest zgodne z ChPL i jest zbieżne z wnioskowanym wskazaniem z 2017 roku (Zlecenie nr 57/2017). Zaktualizowany raport HTA przeprowadzono, w związku ze zmianą okoliczności dotyczących zarówno kwestii klinicznych, jak i ekonomicznych, do których należą:

- Objęcie refundacją produktu Acarizax® u młodzieży w alergicznym nieżycie nosa (ANN).

Od 1 lipca 2023 r. produkt leczniczy Acarizax® refundowany jest w leczeniu młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E). **Rozszerzenie refundacji produktu leczniczego Acarizax® pozwoliłoby zatem na kontynuację kilkuletniej terapii chorym z ANN, którzy rozpoczęli ją w wieku 16-17 lat. Wzrost sprzedaży w kolejnych miesiącach od wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Acarizax® w ANN w populacji młodzieży** (zgodnie z Komunikatami DGL w lipcu sprzedanych zostało 374 opakowań leku a w grudniu już 1752; łącznie w okresie lipiec-grudzień 2023 sprzedanych zostało 6382 opakowań) **wskazuje na wzrost doświadczenia lekarzy i pacjentów z tym produktem leczniczym i bezpieczeństwo jego stosowania.**

- Zmiana otoczenia refundacyjnego w populacji dorosłych z ANN ± astmą, tj. dostępu do leków odczulających.

Obecnie nie jest już refundowany preparat Phostal®. Ponadto od września 2023 r. refundacją został objęty kolejny preparat Novo-Helisen Depot® (EAN 05909991047061).

- Pojawienie się nowych rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej.

Od daty wyżej wspomnianego zlecenia (Zlecenie nr 57/2017) pojawiły się **nowe międzynarodowe wytyczne kliniczne:**

- dla ANN światowe wytyczne *ICAR-Allergic Rhinitis 2023*, światowe wytyczne *Allergic Rhinitis and its impact on Asthma* (ARIA) z 2019 r., europejskie wytyczne *the European*

Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) z 2019 r. oraz połączone wytyczne towarzystw amerykańskich *the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology* (AAAAI) i *the American College of Asthma, Allergy, and Immunology* (ACAAI) z 2020 r.;

- dla astmy: światowe wytyczne *Global Initiative for Asthma* (GINA) z 2023 r., europejskie wytyczne *the European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) z 2018 r. oraz wytyczne amerykańskiego towarzystwa *the National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP) z 2020 r.;

- dla immunoterapii alergenowej (AIT): światowe wytyczne *Allergic Rhinitis and its impact on Asthma* (ARIA) z 2019 r. oraz ścieżki terapeutyczne połączonych towarzystw światowych (ARIA) i europejskich (EAACI) z 2021 r.

Ponadto w przypadku **polskich** opracowań opublikowanych w 2018 r. lub w latach późniejszych odnaleziono publikację dotyczącą zintegrowanej opieki nad pacjentem w leczeniu alergicznego nieżyty nosa na podstawie najnowszych wytycznych ARIA z 2019 r. oraz standardy rozpoznawania i leczenia astmy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (STAN3T) z 2023 r. (i ich uzupełnienie o algorytmy postępowania).

Uwzględniono również Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2 (Kowalski 2020).

- Pojawienia się nowych klinicznych dowodów naukowych, w tym ocena efektywności praktycznej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu abstraktów opublikowanych po 1 maja 2017 r. do części głównej przeglądu dołączono nieuwzględnione w poprzednim zleceniu (Zlecenie nr 57/2017) opracowania takie jak:

- analiza *post hoc* do badania MERIT (**Demoly 2017**),
- 2 abstrakty konferencyjne do badania MITRA (**Buchs 2018, Eriksson 2018**),
- skrócony opis badania MITRA (**Goldsohel 2017**),
- 2 badania efektywności praktycznej (**Demoly 2022 i Reiber 2021**).

Ponadto dodatkowo opisano 2 badania RCT dla produktu Acarizax® (**Bozek 2022 i VITAL**) i 1 badanie przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) dla produktu Acarizax® (**Sidenius 2021**) oraz 2 nowe badania dla produktu Novo-Helisen Depot® (**Lee 2018 i Li 2019**).

- Zmieniona oferta Wnioskodawcy dotycząca proponowanej ceny produktu leczniczego Acarizax®, a tym samym zmiana skutków ekonomicznych wprowadzenia finansowania produktu Acarizax®.

Ze względu na nowe warunki cenowe przedstawione nową analizę ekonomiczną i analizę wpływu na budżet, z uwzględnieniem zmiany części założeń (na konserwatywne) w porównaniu z poprzednimi analizami (Zlecenie nr 57/2017).

- Nowe dane sprzedażowe w odniesieniu do immunoterapii alergenowej skutkujące zmianą wielkości prognozowanej populacji Acarizax®, a tym samym zmiana skutków ekonomicznych wprowadzenia finansowania produktu Acarizax®.

Ze względu na nowe dane sprzedażowe w odniesieniu do immunoterapii alergenowej przedstawione zaktualizowane szacunki populacyjne.

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

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

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

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

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

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

Alergiczny nieżyt nosa (ANN/ AR, ang. *allergic rhinitis*) to zespół objawów klinicznych, wywołanych przez reakcję zapalną błony śluzowej nosa, najczęściej zależną od immunoglobuliny E (IgE). Przyczyną reakcji zapalnej jest głównie działanie alergenów środowiskowych. Proces zapalny charakteryzuje się obecnością wielu komórek zapalnych w błonie śluzowej i warstwie podśluzowej (Brzoźnowski 2009, Emeryk 2012). Szacunkowa częstość występowania alergicznego nieżytu nosa w polskiej populacji wynosi około 25% (Fomal 2015). **Zachorowalność jest większa w krajach rozwiniętych, wśród mieszkańców aglomeracji miejskich oraz u dzieci i młodzieży, ale choroba może rozpocząć się w każdym wieku (Szczeklik 2022).** Z wiekiem zachorowalność na AR zmniejsza się (Rutkowski 2008). W przebiegu procesu zapalnego pojawia się jeden lub więcej z następujących objawów, trwających co najmniej godzinę dziennie przez co najmniej 2 kolejne dni: wyciek z nosa (przedni lub tylny), świąd nosa, napadowe kichanie i zatkanie nosa. Symptomy te mogą ustępować samoistnie lub pod wpływem leczenia (Emeryk 2012, Szczeklik 2022).

Astma jest heterogenną chorobą charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Definiuje ją występowanie objawów takich jak świszczący oddech, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstości i nasileniu, oraz utrudnienie wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe o zmiennym nasileniu (Szczeklik 2022). Ograniczenie przepływu powietrza jest spowodowane przez: skurcz mięśni gładkich i obrzęk błony śluzowej oskrzeli, tworzenie czopów śluzowych, a z biegiem czasu także przez przebudowę ściany oskrzeli. Astmę dzieli się ze względu na etiologię na **alergiczną** (najczęściej rozpoczyna się w dzieciństwie, często współistnieją inne choroby atopowe, wywiad rodzinny w kierunku chorób atopowych bywa dodatni, zwykle dodatnie wyniki testów skórnych z alergenami wziewnymi, alergenowo swoiste przeciwciała IgE we krwi, zwykle eozynofilia płwociny indukowanej i dobra odpowiedź na glikokortykosteroidy wziewne [GKSw]) i **niealergiczną** (zwykle u osób dorosłych, często postępujący przebieg, wyniki testów skórnych ujemne, we krwi nie stwierdza się alergenowo swoistych przeciwciał IgE, często gorsza odpowiedź na GKSw). Ponadto wyróżniono 3 fenotypy astmy: o późnym początku, z utrwaloną obturacją oskrzeli i współistniejącą z otyłością (Intema astma).

2.1.1 Klasyfikacja

Alergiczny nieżyt nosa można podzielić ze względu na czas trwania objawów, nasilenie objawów, alergeny wywołujące objawy oraz postać.

Ze względu na alergeny wywołujące objawy AR dzieli się na:

- sezonowy - wywołany przez alergeny sezonowe,
- całoroczny - wywołany przez alergeny całoroczne (Szczeklik 2022).

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

Tab. 2. Podział alergicznego nieżytu nosa wg ARIA (Szczeklik 2022, Fornal 2015, Schuler 2019).

Alergiczny nieżyt nosa	Opis
podział ze względu na czas trwania objawów	
okresowy AR	trwający mniej niż 4 dni w tygodniu lub krócej niż 4 tygodnie
przewlekły AR	trwający więcej niż 4 dni w tygodniu i ponad 4 tygodnie
podział ze względu na nasilenie objawów	
łagodny AR	nie jest spełnione żadne z kryteriów: zaburzenia snu, utrudnienia wykonywania czynności codziennych, rekreacyjnych lub uprawiania sportu, trudności w pracy lub nauce, uciążliwe objawy
umiarkowany lub ciężki AR	spełnione jedno lub więcej z kryteriów: zaburzenia snu, utrudnienia wykonywania czynności codziennych, rekreacyjnych lub uprawiania sportu, trudności w pracy lub nauce, uciążliwe objawy (niektórzy wyróżniają postać ciężką, jeśli spełnione są wszystkie wymienione kryteria)

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

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

Podział AR ze względu na postać:

- uogólniony - z dodatnimi wynikami punktowych testów skórnych lub swoistymi IgE (sIgE) w surowicy;
- miejscowy (tzw. entopia; u 20-40% chorych) - z ujemnymi wynikami punktowych testów skórnych i sIgE w surowicy, ale dodatniej próbie prowokacyjnej z alergenem i obecnością sIgE w wydzielinie z nosa.

Astma jest chorobą niejednorodną, o różnych fenotypach, które mogą się na siebie nakładać. Tradycyjny podział astmy opiera się na etiologii choroby i wyróżnia (Szczeklik 2022):

- 1) Astmę alergiczną – najczęściej rozpoczyna się w dzieciństwie, często współistnieją inne choroby atopowe, np. atopowe zapalenie skóry, alergiczne zapalenie spojówek i alergiczny nieżyt nosa. Wywiad rodzinny w kierunku astmy lub innych chorób atopowych bywa dodatni. Wyniki testów skórnych z alergenami wziewnymi są zwykle

dotadnie, a we krwi stwierdza się alergenowo swoiste przeciwciała IgE. W badaniu płwociny indukowanej często stwierdza się cechy zapalenia eozynofilowego, a chorzy zwykle dobrze odpowiadają na leczenie za pomocą glikokortykosteroidów (GKS) wziewnych.

- 2) Astmę niealergiczną – występuje zwykle u osób dorosłych. Jej przebieg często jest postępujący. Wyniki testów skórnych z alergenami wziewnymi są ujemne, we krwi nie stwierdza się alergenowo swoistych przeciwciał IgE. Płwocina indukowana zawiera zwiększoną liczbę eozynofiliów lub neutrofilów albo niewielką liczbę komórek zapalnych. Odpowiedź na GKS wziewne jest często gorsza niż u chorych na astmę alergiczną.

W wytycznych GINA wyróżniono fenotypy astmy (Szczeklik 2022, GINA 2023):

- 1) o późnym początku – choroba rozpoczyna się u osób dorosłych (częściej u kobiet) i jest zwykle niealergiczną, w leczeniu często konieczne jest stosowanie GKS wziewnych w dużych dawkach;
- 2) z utrwaloną obturacją oskrzeli – w wieloletnim przebiegu choroby dochodzi do nieodwracalnej obturacji wskutek utrwalonej przebudowy ścian oskrzeli; chorzy często są oporni na GKS wziewne;
- 3) współistniejącej z otyłością – objawy astmy mogą być bardzo nasilone pomimo małego nasilenia eozynofilowego zapalenia w błonie śluzowej oskrzeli.

Ze względu na rodzaj zapalenia w drogach oddechowych (oceny na podstawie dominującego typu komórek zapalnych w płwocinie indukowanej) wyróżnia się: astmę eozynofilową, astmę neutrofilową i astmę ubogokomórkową (Szczeklik 2022).

Ze względu na podłoże molekularne można wyróżnić astmę związaną z odpowiedzią immunologiczną typu T2 (*T2 high*) i bez tej odpowiedzi (*T2 low*) (Szczeklik 2022).

W codziennej praktyce klinicznej podstawowe znaczenie ma klasyfikacja astmy ze względu na stopień kontroli (Szczeklik 2022). Stopień ciężkości choroby ocenia się nie na podstawie nasilenia objawów przed rozpoczęciem leczenia, lecz dopiero po wielomiesięcznym leczeniu, gdy zostanie ustalony poziom jego intensywności konieczny do uzyskania i utrzymania kontroli astmy: astma **lekka** (kontrolowana za pomocą leczenia stopnia 1 lub 2), **umiarkowana** (kontrolowana za pomocą leczenia stopnia 3) i **ciężka** (do uzyskania kontroli konieczne jest stosowanie leczenia stopnia 4 lub 5 lub astma pozostaje niekontrolowana pomimo takiego leczenia) (Szczeklik 2022) – stopnie leczenia patrz rozdz. 2.1.9.

2.1.2 Etiologia i patogeneza

Czynnikami ryzyka rozwoju AR są dodatni wywiad rodzinny w kierunku AR oraz osobniczy w kierunku innych chorób atopowych - zwłaszcza alergii pokarmowej w dzieciństwie (Szczeklik 2022).

Do czynników etiologicznych alergicznego nieżyty nosa należą (Szczeklik 2022, Interna astma):

- alergen wziewne:

- o pyłki roślin (zwłaszcza wiatropylnych) - trawy użytkowe, rośliny uprawne i drzewa;
- o roztocze - najważniejsze są alergeny roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*) oraz roztoczy magazynowych (np. *Acarus siro*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Lepidoglyphus destructor*); roztocze kurzu domowego żywią się złuszczonej naskórki i są szczególnie liczne w materacach, pościeli, dywanach i tapicerce mebli; chorzy mają objawy całoroczne z zaostrzeniem w szczytowym okresie występowania roztoczy (wrzesień-październik i kwiecień-maj); objawy nasilają się podczas odkurzania, po kontakcie z zakurzonymi przedmiotami i ubraniami;
- o naskórek i wydzieliny (ślina, mocz) zwierząt (sierść jest tylko nośnikiem tych alergenów);
- o pleśnie i grzyby drożdżopodobne;
- o inne (np. karaluchy i figowiec benjamina, tj. fiskus);
- alergeny zawodowe:
 - o związki o dużej masie cząsteczkowej - lateks, białka roślinne i zwierzęce, enzymy w środkach czystości i używane w przemyśle farmaceutycznym, które powodują zwykle reakcje IgE-zależne;
 - o związki o małej masie cząsteczkowej - m.in. diizocyjaniany, bezwodniki kwasów, metale (np. nikiel, chrom, sole platyny), barwniki.

W Polsce więcej chorych uczulonych jest na roztocze kurzu domowego niż na pyłki. Ekspozycja na alergeny może wywołać objawy nieżyty nosa (Lewandowska-Polak 2009, Brzoznowski 2009).

Objawy alergicznego nieżyty nosa występują po ekspozycji na określony alergen najczęściej u osób, które w przeszłości zetknęły się z tym alergenem i wytworzyły skierowane przeciwko niemu przeciwciała klasy IgE. Połączenie się alergenu z IgE obecnymi na powierzchni mastocytów w błonie śluzowej nosa lub bazofilów we krwi obwodowej jest przyczyną uwolnienia histaminy i innych mediatorów zapalenia. Po upływie kilku do kilkudziesięciu minut pojawia się wodnisty wyciek z nosa, kichanie, świąd, a nieco później upośledzenie drożności nosa (tzw. wczesna faza reakcji alergicznej, trwająca zwykle 2-4 godz.). Uwalniane czynniki chemotaktyczne i cytokiny powodują również gromadzenie się w błonie śluzowej nosa, m. in. eozynofilów, mastocytów i limfocytów (tzw. późna faza reakcji alergicznej - występuje po 6-12 h, trwa nawet do ok. 48 godz.). W wyniku pobudzenia chemotaksji, rekrutacji, aktywacji, różnicowania i wydłużenia przeżycia komórek zapalnych wydzielających mediatory zapalne, cytokiny i chemoatraktanty dochodzi do rozwoju przewlekłego stanu zapalenia oraz swoistej i nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej nosa (Szczeklik 2022).

Zanieczyszczenia powietrza, takie jak ozon, dwutlenek siarki i azotu, pył zawieszony, dym papierosowy, ultradrobne cząstki powstające do spalania biomasy i paliw w kuchenkach, spaliny samochodowe (zwłaszcza emitowane przez silniki Diesla), mogą nasilać objawy AR, ale nie są jego bezpośrednią przyczyną (Szczeklik 2022).

W przypadku astmy istotą choroby jest przewlekły stan zapalny oskrzeli (zwłaszcza nacieki eozynofilów, mastocytów, limfocytów T) powodujący ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe i ich nadreaktywność. Ograniczenie przepływu powietrza jest spowodowane przez: skurcz mięśni gładkich oskrzeli, obrzęk błony śluzowej oskrzeli, tworzenie czopów śluzowych w oskrzelach i przebudowę oskrzeli (trwale zmiany strukturalne ściany oskrzeli prowadzące do nieodwracalnych zaburzeń przepływu powietrza przez drogi oddechowe) (Szczeklik 2022):

Podłoże patogenetyczne astmy jest heterogenne. W klasycznym modelu choroby nadrzędną rolę odgrywa subpopulacja limfocytów pomocniczych Th2. Produkują one charakterystyczny profil cytokin (IL-4, IL-5, IL-13), które wpływają na wytwarzanie IgE przez limfocyty B oraz na wzrost, różnicowanie i aktywację eozynofilów i mastocytów. W przypadku astmy alergicznej mastocyty są aktywowane przez alergeny za pośrednictwem IgE i uwalniają mediatory odpowiedzialne za obturację oskrzeli (m.in. histaminę, leukotrieny cysteinyłowe, prostaglandynę D₂).

Do głównych czynników ryzyka zachorowania na astmę należą (Szczeklik 2022):

- 1) czynniki osobnicze: predyspozycja genetyczna (atopia, nadreaktywność oskrzeli, produkcja mediatorów zapalnych i równowaga odpowiedzi zależnej od limfocytów Th1 oraz Th2 i ILC2), płeć (żeńską u dorosłych, męską u dzieci), rasa czarna i otyłość;
- 2) czynniki środowiskowe, mające wpływ na rozwój astmy u osób predysponowanych: alergeny występujące wewnątrz pomieszczeń (roztocze kurzu domowego, alergeny zwierząt domowych, grzyby pleśniowe i drożdżopodobne, alergeny karaluchów), alergeny środowiska zewnętrznego (m.in. pyłki roślin, najczęściej traw i drzew), czynniki zawodowe o działaniu uczulającym, dym tytoniowy (palenie czynne i bierne), zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń, wirusowe zakażenia układu oddechowego w dzieciństwie, status społeczno-ekonomiczny i środowisko życia oraz dieta.

Czynniki wyzwalające napady i zaostrzenia astmy lub powodujące ich utrzymywanie się to: alergeny, zakażenia układu oddechowego (głównie wirusowe), dym tytoniowy (palenie czynne i bierne), czynniki drażniące (np. aerozole lub środki czyszczące używane w gospodarstwie domowym, opary farb, inne narażenia zawodowe), wysiłek fizyczny (objawy typowo kilka-kilkanaście minut po zakończeniu wysiłku, ale mogą się pojawić w trakcie wysiłku trwającego dłużej, zwykle kilkanaście minut po jego rozpoczęciu), silne reakcje emocjonalne (śmiech, płacz, złość) lub zaburzenia psychiczne (np. napady paniki powodujące hiperwentylację), zanieczyszczenia powietrza, zmiany pogody, pokarmy i dodatki do żywności, leki (β-blokery, NSLPZ) (Interna astma).

W skład czynników zwiększających ryzyko zaostrzeń astmy (niezależnie od obecności objawów) wchodzi: niekontrolowane objawy astmy (w tym nadmierne zużycie β₂-mimetyków krótko działających; zużycie miesięcznie >1 opakowania zawierającego 200 dawek wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu), niestosowanie GKS_w (nieprzestrzeganie przyjmowania przepisanej dawki leku przez chorego, nieprawidłowa technika inhalacji), mała FEV₁ (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, ang. *forced expiratory volume in 1 second*; zwłaszcza <60% wn., duża poprawa po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela), poważne problemy psychologiczne lub społeczno-ekonomiczne, narażenie na dym tytoniowy lub alergeny (u uczulonych), choroby współistniejące (otyłość, przewlekły nieżyt nosa i zatok przynosowych, alergia pokarmowa), eozynofilia płwociny lub krwi, ciąża, ≥1 ciężkie

zaostrenie astmy w ciągu ostatnich 12 mies., przebyta intubacja lub leczenie na oddziale intensywnej terapii z powodu astmy, zwiększone FE_{NO} (stężenie frakcjonowanego tlenu azotu w powietrzu wydychanym ,ang. *fractional exhaled nitric oxide*; u chorych leczonych GKSw) (Interna astma).

Z kolei na czynniki ryzyka utrwalenia obturacji oskrzeli składają się: niestosowanie GKSw, narażenie na dym tytoniowy lub inne szkodliwe substancje (w tym w miejscu pracy), mała wyjściowa FEV₁, przewlekłe nadmierne wytwarzanie wydzieliny w drogach oddechowych, eozynofilia płwociny lub krwi, przedwczesny poród, mała masa urodzeniowa, duży przyrost masy ciała w dzieciństwie (Interna astma).

2.1.3 Rozpoznawanie

Podstawą rozpoznania AR jest wywiad oraz dodatni wynik punktowych testów skórnych lub oznaczenia sIgE (Szczeklik 2022).

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

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

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

Do badań pomocniczych należą:

- badania potwierdzające rozpoznanie alergii:
 - punktowe testy skórne z alergenami wziewnymi - czułość i swoistość ~80%; ujemny wynik nie wyklucza rozpoznania, a dodatni nie oznacza objawowego AR (u 30-50% osób wyniki testów skórnych są dodatnie, mimo że nie występują u nich objawy alergii);
 - stężenie swoistej IgE (sIgE) w surowicy (nie wykonuj jako badania przesiewowego) - czułość 67-96%, swoistość 80-100%; w razie rozbieżności między objawami klinicznymi a wynikami testów skórnych i oznaczeń sIgE w surowicy oraz w celu odróżnienia pierwotnego uczulenia od reakcji krzyżowej (np. przed planowaną swoistą immunoterapią alergenową) lub w celu oceny ryzyka ciężkiej anafilaksji rozważ oznaczenie sIgE przeciwko komponentom

alergenowym naturalnym i rekombinowanym (diagnostyka molekularna); nie zaleca się oznaczania IgE całkowitych w surowicy jako badania przesiewowego przy podejrzeniu AR, ze względu na zbyt małą czułość i swoistość;

- o swoista donosowa próba prowokacyjna - rozważ w razie sprzecznych wyników punktowych testów skórnych i sIgE, podejrzenia miejscowego ANN, różnicowania dominującego alergenu w polialergii lub bezobjawowej alergizacji z klinicznie istotnym AR;
- rynoskopia przednia i endoskopia nosa:
 - o obustronny, nie zawsze symetryczny obrzęk błony śluzowej pokrytej wodnistą lub śluzową wydzieliną (gęstą w przewlekłym AR), błona śluzowa biała lub sinawa, może być przekrwiona, niekiedy polipy, nie jest rutynowym badaniem w diagnostyce AR;
- badania dodatkowe (mają znaczenie pomocnicze oraz w diagnostyce różnicowej):
 - o badanie cytologiczne wymazu z nosa - zwiększony odsetek eozynofiliów $\geq 2\%$ (zwykle w okresie zaostrzenia), mastocytów lub bazofiliów, komórek kubkowych $>50\%$; wyniki nie są swoiste dla AR i są podobne w nieżycie niealergicznym;
 - o badania drożności nosa - przednia aktywna rynomanometria w celu oceny oporów w jamie nosowej, rynometria akustyczna (ocena m.in. pól przekroju w jamach nosa), szczytowy wdechowy przepływ nosowy;
 - o TK (tomografia komputerowa) nosa i zatok przynosowych - wskazana w diagnostyce współistniejącego zapalenia zatok przynosowych;
 - o spirometria podstawowa - **w kierunku współistnienia astmy, konieczna u wszystkich chorych z AR** (Szczeklik 2022).

Konieczne jest również przeprowadzenie rozpoznania różnicowego pomiędzy alergicznym nieżytem nosa, a innymi nieżytami nosa:

- nieżyt nosa o innej etiologii:
 - o infekcyjny - wirusowy (różnicowanie z przeziębieniem → tab. 17.3-1), bakteryjny lub grzybiczy;
 - o starczy - zwykle >65 . rż., wodnisty wyciek z nosa w wyniku zaburzenia mechanizmów regulacji wegetatywnej oraz zmian naczyniowych i zaniku podporowych tkanek strukturalnych nosa;
 - o pokarmowy - wodnisty wyciek z nosa w mechanizmie odruchowym na pokarmy, barwniki, środki konserwujące i napoje alkoholowe;
 - o hormonalny - może występować w czasie cyklu miesięczkowego, w okresie pokwitania, podczas ciąży (najbardziej nasilony w III trymestrze) i u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą oraz w niedoczynności tarczycy lub akromegalii;
 - o zawodowy;
 - o polekowy - obrzęk błony śluzowej nosa wywołany głównie przez leki sympatykomimetyczne stosowane miejscowo (przy stosowaniu przewlekłym

wywołują wtórne ograniczenie drożności nosa - obrzęk i niekiedy nieodwracalny przerost błony śluzowej), rzadziej przez kwas acetylosalicylowy (ASA) i inne NSLPZ, inhibitory konwertazy angiotensyny, B-blokery stosowane miejscowo (krople do oczu) lub doustnie, leki przeciwdepresyjne, rezerpinę, metyldopę, antagonistów receptora α -adrenergicznego, chlorpromazynę, inhibitory fosfodiesterazy typu 5;

- o idiopatyczny (dawniej nazywany naczynioruchowym) - wywołany rozszerzeniem naczyń i obrzękiem błony śluzowej w odpowiedzi na czynniki chemiczne lub fizyczne (np. suche i zimne powietrze albo stężone środki chemiczne), prawdopodobnie wskutek pobudzenia włókien nerwów czuciowych i nerwów błędnych, zazwyczaj bez świądu nosa i kichania;
 - o zanikowy - postępujący zanik błony śluzowej i kostnego rusztowania nosa z poszerzeniem przewodów nosowych, wypełnionych strupami, prowadzi do ograniczenia drożności nosa i suchości błony śluzowej, upośledzenia węchu i stałego uczucia przykrego smaku w ustach, zwykle u osób w podeszłym wieku, niekiedy postać jatrogenna - nadmierna utrata błony śluzowej nosa w wyniku operacji, m.in. małżowin nosowych;
 - o eozynofilowy - może przebiegać z nadwrażliwością na NSLPZ lub bez niej (niealergiczny nieżyt nosa z eozynofilią [NARES]); charakteryzuje się obecnością eozynofili (zwykle $>20\%$), niekiedy też mastocytów w błonie śluzowej nosa i całorocznymi objawami, bez cech atopii;
 - o związany z donosowym zażywaniem kokainy, która może spowodować wyciek wodnistej wydzieliny, upośledzenie węchu i perforację przegrody nosowej.
- inne choroby: polipy nosa i zatok przynosowych, zapalenie zatok przynosowych, skrzywienie przegrody nosa, przerost małżowin nosowych dolnych lub środkowych, przerost migdałka (zwykle gardłowego), ciało obce w nosie, nowotwory nosa, zaburzenia struktury lub czynności rzęsek, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, wady czynnościowe nosa (np. zapadanie się tzw. zastawki nosa przy oddychaniu), ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, sarkoidoza, mukowiscydoza.

W poniższej tabeli przedstawiono sposób różnicowania przeziębienia i alergicznego nieżytu nosa.

Tab. 3. Cechy różnicujące przeziębienie i alergiczny nieżyt nosa (Szczeklik 2022).

Cecha	Przeziębienie	Alergiczny nieżyt nosa
zatkanie nosa	często, zwykle znaczne	często, zmienne
kichanie	zwykle	często
świąd nosa	nigdy	zwykle
ból nosa	zwykle	nigdy
świąd oczu	rzadko	często
kaszel	często	dość często
gorączka	rzadko	nigdy
uogólniony ból	nieznaczny	nigdy
zmęczenie, osłabienie	nieznaczne	niekiedy nieznaczne

Cecha	Przeziębienie	Alergiczny nieżyt nosa
ból gardła	często	nigdy
świąd podniebienia i gardła	nigdy	niekiedy
czas trwania	3-14 dni	tygodnie lub miesiące

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

U wszystkich chorych na alergiczny nieżyt nosa należy wykonać badanie w kierunku astmy (Szczeklik 2022).

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

Astma jest heterogenną chorobą zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Cechuje się występowaniem takich objawów jak świszczący oddech, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstotliwości i nasileniu, związanych z różnego stopnia utrudnieniem wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe (Szczeklik 2022).

Rozpoznanie astmy (wg GINA) wymaga stwierdzenia objawów choroby oraz zmiennego stopnia obturacji oskrzeli w badaniach czynnościowych (patrz tabela poniżej). Jeżeli objawy są nasilone, wywiad i badanie przedmiotowe wskazują na astmę, a inne rozpoznanie jest mało prawdopodobne, można rozpocząć leczenie, a następnie ocenić jego skuteczność i przeprowadzić odpowiednią diagnostykę po upływie 1-3 mies. od poprawy stanu chorego (Interna astma).

Tab. 4. Kryteria diagnostyczne astmy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6-11 lat (Szczeklik 2022).

Cecha diagnostyczna	Kryteria przemawiające za rozpoznaniem astmy
1. Występowanie zmiennych objawów ze strony układu oddechowego	
świsty, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel (sposób opisywania tych objawów może być różny w zależności od pochodzenia i wieku, np. dzieci mogą opisywać duszność jako „ciężki oddech”)	<ul style="list-style-type: none"> - zwykle >1 rodzaj objawów ze strony dróg oddechowych (kaszel jako jedyny objaw u dorosłych jest rzadko spowodowany astmą) - występowanie i nasilenie objawów zmienne w czasie - objawy często nasilają się w nocy lub po przebudzeniu - objawy często są powodowane przez wysiłek fizyczny, śmiech, alergeny, zimne powietrze

Cecha diagnostyczna	Kryteria przemawiające za rozpoznaniem astmy
	- objawy często pojawiają się lub nasilają podczas zakażeń wirusowych
2. Potwierdzenie zmiennego stopnia ograniczenia wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe	
2.1. potwierdzone ograniczenia wydechowego przepływu powietrza przez drogi oraz	co najmniej raz w trakcie postępowania diagnostycznego w razie stwierdzenia zmniejszonej FEV ₁ należy potwierdzić zmniejszenie FEV ₁ /FVC (prawdopodobnie >0,75-0,80 u dorosłych i >0,90 u dzieci)
2.2. potwierdzona nadmierna zmienność czynności płuc (≥1 z poniższych badań)	rozpoznanie jest tym pewniejsze, im większa jest zmienność i im częściej się ją stwierdza; w razie wyjściowego wyniku ujemnego badania te można powtórzyć podczas objawów lub wcześniej rano
dodatni wynik próby rozkurczowej (prawdopodobieństwo uzyskania wyniku dodatniego jest większe, jeśli pacjent przed próbą odstawi leki rozkurczające oskrzela: SABA ≥4 h wcześniej, LABA stosowane 2 x dz. ≥15 h wcześniej, LABA stosowane 1 x dz. ≥36 h wcześniej)	dorośli: przyrost FEV ₁ o >12% i >200 ml w porównaniu z wartością wyjściową, 10-15 min po inhalacji 200-400 µg salbutamolu (rozpoznanie jest bardziej wiarygodne, jeżeli poprawa FEV ₁ jest >15% i >400 ml) dzieci: przyrost FEV ₁ o >12% wn.
nadmierna zmienność PEF w pomiarach wykonywanych 2 x dz. przez 2 tyg.*	dorośli: średnia dobową zmienność PEF >10%* dzieci: średnia dobową zmienność PEF >13%*
istotna poprawa czynności płuc po 4 tyg. leczenia przeciwzapalnego	dorośli: przyrost FEV ₁ o >12% i >200 ml w porównaniu z wartością wyjściową (lub PEF o >20%**) po 4 tyg. leczenia, bez zakażenia dróg oddechowych w tym okresie
dodatni wynik wysiłkowej próby prowokacyjnej	dorośli: spadek FEV ₁ o >10% i >200 ml w porównaniu z wartością wyjściową dzieci: spadek FEV ₁ o >12% wn. lub PEF >15%
dodatni wynik wziewnej próby prowokacyjnej (zwykle wykonywana tylko u dorosłych)	spadek FEV ₁ o ≥20% w porównaniu z wartością wyjściową po inhalacji standardowej dawki metacholiny lub o ≥15% w próbie ze standardową hiperwentylacją, z użyciem hipertonicznego roztworu NaCl bądź mannitolu
nadmierne wahania czynności płuc podczas kolejnych wizyt (kryterium czułe, ale mało swoiste)	dorośli: zmienność FEV ₁ >12% i >200 ml w pomiarach podczas kolejnych wizyt, bez zakażenia dróg oddechowych w tym okresie dzieci: zmienność FEV ₁ >12% lub zmienność PEF >15%** w pomiarach podczas kolejnych wizyt (również w badaniach podczas zakażenia dróg oddechowych)

* Dobową zmienność PEF (szczytowego przepływu wydechowego) oblicza się na podstawie pomiarów PEF 2 x dz. PEF w ciągu dnia (największa wartość w ciągu doby pomniejszona o najmniejszą wartość w ciągu doby i podzielona przez średnią wartość w ciągu doby) i podaje średnią z tygodnia pomiarów;
** Do pomiarów PEF powinno się używać tego samego pikflometru, ponieważ wyniki pomiarów wykonywanych za pomocą różnych urządzeń mogą się różnić nawet o 20%. Odwracalność obturacji (poprawa po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela) może być zniesiona podczas ciężkiego zaostrzenia astmy i podczas zakażenia wirusowego dróg oddechowych. Jeżeli wynik próby rozkurczowej podczas pierwszej wizyty chorego jest ujemny, dalsze postępowanie zależy od dostępności innych badań i konieczności włączenia leczenia. Jeżeli trzeba pilnie rozpocząć leczenie, to można to zrobić i zaplanować badania diagnostyczne w następnych kilku tygodniach; należy wziąć pod uwagę inne choroby, które mogą przypominać astmę i jak najszybciej potwierdzić rozpoznanie astmy; FEV₁ - natężona objętość wydechu pierwszosekundowa, LABA - długo działający β₂-mimetyk

(wziewny), PEF - szczytowy przepływ wydechowy (największa wartość z 3 pomiarów), SABA - krótko działający B₂-mimetyk (wziewny); rozpoznanie astmy u chorych już leczonych – opis w tekście poniżej.

Potwierdzenie rozpoznania u chorych już leczonych (Interna astma):

- 1) jeśli objawy podmiotowe i obturacja oskrzeli mają typowe zmienne nasilenie - rozpoznanie pewne;
- 2) jeśli objawy są zmienne, ale nie ma zmienności obturacji, powtórz próbę rozkurczową po odstawieniu leku rozkurczającego oskrzela lub w czasie objawów:
 - a) wynik prawidłowy — rozważ alternatywne rozpoznania;
 - b) FEV₁ >70% wn. — wykonaj próbę prowokacyjną i w razie ujemnego wyniku zmniejsz dawki GKS w o 25-50% lub odstaw LABA i powtórz ocenę po 2-4 tyg.;
 - c) FEV₁ <70% wn. — zwiększ intensywność leczenia (dawkę leku kontrolującego) i powtórz ocenę po 3 mies.;
- 3) jeśli objawy są niewielkie i czynność płuc prawidłowa — powtórz próbę rozkurczową po odstawieniu leku rozkurczającego oskrzela lub w czasie objawów
 - a) wynik prawidłowy — rozważ alternatywne rozpoznania;
 - b) zmniejsz dawki leku kontrolującego - jeśli wystąpią objawy i czynność płuc ulegnie pogorszeniu — rozpoznaj astmę; jeśli nie — rozważ odstawienie leku kontrolującego i ścisłą obserwację pacjenta przez ≥12 mies.;
- 4) jeśli utrzymuje się duszność i trwała obturacja oskrzeli → zwiększ intensywność leczenia na 3 mies. i powtórz ocenę. W razie braku poprawy powróć do poprzedniego leczenia i skieruj chorego na dalszą diagnostykę specjalistyczną (weź pod uwagę współistnienie astmy i POChP).

Badania pomocnicze (Interna astma):

- 1) Spirometria: u większości chorych wynik spirometrii podstawowej jest prawidłowy. Dla astmy charakterystyczna jest obturacja o zmiennym nasileniu (>12% i 200 ml różnicy FEV₁ lub FVC pomiędzy kolejnymi badaniami lub pod wpływem leczenia). W próbie rozkurczowej często istotna poprawa FEV₁ i/lub FVC (wg GINA >12% i 200 ml; w przypadku poprawy o >15% i >400 ml rozpoznanie jest bardziej wiarygodne) i często ustąpienie obturacji (w astmie ciężkiej lub z przebudową oskrzeli obturacja może być nieodwracalna). W próbie prowokacyjnej z metacholiną lub histaminą nadreaktywność oskrzeli (rozważ u osób z objawami typowymi dla astmy, ale prawidłowym wynikiem spirometrii; wynik dodatni niekiedy również u chorych na inne choroby oskrzeli lub alergiczny nieżyt nosa, natomiast wynik ujemny ma dużą wartość wykluczającą astmę [u chorych nieleczonych GKS]). W sytuacjach szczególnych rozpoznanie można potwierdzić za pomocą swoistych prób prowokacyjnych z alergenem (w astmie alergicznej, rzadko wykonywana), kwasem acetylosalicylowym, czynnikami występującymi w miejscu pracy, wysiłkiem fizycznym.
- 2) Szczytowy przepływ wydechowy (PEF): charakterystyczna średnia (z 2 tyg. pomiarów) dobowa zmienność PEF $[(PEF_{maks} - PEF_{min})/PEF_{średni}] >10\%$; pomiary wykorzystywane do potwierdzenia rozpoznania, monitorowania choroby (rozważyć u

chorych na astmę ciężką lub ze słabą percepcją objawów) i identyfikacji czynników wyzwalających objawy (np. czynniki zawodowe).

- 3) RTG (rentgen) klatki piersiowej: przydatny jedynie do różnicowania z innymi przyczynami objawów; na ogół prawidłowy, w zaostrzeniu mogą występować cechy rozdęcia płuc i powiększenia zaostrzenia (np. odma opłucnowa).
- 4) Pulsoksymetria i gazometria krwi tętniczej: wykonuj w celu oceny ciężkości i monitorowania przebiegu zaostrzeń.
- 5) Badania wykrywające alergię IgE-zależną: punktowe testy skórne, stężenie IgE całkowitego i swoistego - mogą ujawnić uczulający alergen u chorego na astmę alergiczną (do uwzględnienia dane z wywiadu).
- 6) Badanie płwociny indukowanej w kierunku eozynofilii: w ośrodkach mających doświadczenie może być wykorzystywane do dostosowywania intensywności leczenia u chorych na astmę umiarkowaną lub ciężką.
- 7) Badanie stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FE_{NO}): zwiększone u nieleczonych chorych na astmę z zapaleniem eozynofilowym. U wcześniej nieleczonych chorych zwiększone FE_{NO} (>50 ppb) koreluje z dobrą odpowiedzią na leczenie GKS_w, ale mniejsze wartości nie identyfikują chorych, u których można odstąpić od stosowania GKS_w.

Rozpoznanie różnicowe obejmuje przede wszystkim choroby przebiegające z dusznością i dotyczy następujących chorób: przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), dysfunkcja fałdów głosowych, hiperwentylacja z napadami paniki, niewydolność serca, rozstrzenie oskrzeli, mukowiscydoza, zakażenia układu oddechowego oraz rzadziej: guz lub ciało obce w drogach oddechowych, zwężenie tchawicy po tracheotomii, zarostowe zapalenie oskrzelików, alergiczna aspergiloza oskrzelowo płucna, zespoły hipereozynofilowe, eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, nabyta tracheobronchomalacja, a także inne przyczyny przewlekłego kaszlu i napadowej duszności (Szczeklik 2022).

2.1.4 Obraz kliniczny

Główne objawy podmiotowe alergicznego nieżytu nosa zgłaszane w wywiadzie przez pacjenta to:

- wyciek wodnistej lub śluzowej wydzieliny z nosa (częściej w sezonowym AR);
- kichanie, często napadowe;
- zatkanie nosa i gęsta, śluzowa wydzielina (częściej w całorocznym AR) - jej żółtawe zabarwienie wiąże się z obecnością eozynofili i nie wskazuje na zakażenie bakteryjne;
- przewlekły kaszel (w wyniku sptywania wydzieliny po tylnej ścianie gardła);
- świąd nosa, często także spojówek, uszu, podniebienia lub gardła;
- upośledzenie lub (rzadko) utrata węchu;
- objawy ogólnoustrojowe - niewielki wzrost temperatury ciała, ból głowy, światłowstręt, zaburzenia snu, koncentracji i uczenia się, obniżenie nastroju.

Przewaga wodnistego wycieku z nosa i kichania sugeruje sezonowy AR, natomiast zatkanie nosa - przewlekły AR. U 70% chorych objawy nasilają się w nocy i wczesnych godzinach porannych. W ocenie nasilenia objawów można wykorzystać skalę VAS (0-10) - wartości ≥ 5 wskazują na AR stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Cechą sezonową AR jest okresowy charakter (szybkie pojawianie się po kontakcie z alergenami, np. podczas spaceru w wietrzny, słoneczny dzień, ustępowanie po deszczu końcu sezonu pylenia), chorobie często towarzyszy zapalenie spojówek (Szczeklik 2022).

Objawy przedmiotowe AR:

- zaczerwienienie nosa, obecność wodnistej lub śluzowej wydzieliny w nosie, sptywanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła;
- przeczasy na koniuszku nosa w wyniku ciągłego wycierania, pocieranie ku górze koniuszka nosa („salut alergiczny”), ciągłe oddychanie przez usta, ciemniejsze zabarwienie skóry pod oczami („cienie alergiczne”) i pojedyncze lub podwójne poziome linie na skórze dolnej powieki (fałdy Denniego i Morgana) - objawy te występują głównie u dzieci,
- zaczerwienienie spojówek, łzawienie oczu, obrzęk powiek u chorych ze współistniejącym alergicznym zapaleniem spojówek (Szczeklik 2022).

Objawy astmy mają charakter napadowy i zmienne nasilenie, często ustępują samoistnie lub pod wpływem leczenia, a poza epizodami napadów i zaostrzeń mogą nie występować, niekiedy przez dłuższy czas (Szczeklik 2022).

Do objawów podmiotowych astmy należą: napadowa duszność, głównie wydechowa (ustępująca samoistnie lub pod wpływem leczenia; niekiedy odczuwana jako ściskanie w klatce piersiowej), świszczący oddech, suchy, napadowy kaszel (towarzyszący duszności albo jako jedyny objaw [tzw. wariant kaszlowy astmy]); u dorosłych izolowany kaszel rzadko jest objawem astmy). U chorych na astmę alergiczną współistnieją objawy innych chorób alergicznych, najczęściej alergicznego nieżytu nosa. Podczas napadu lub zaostrzenia astmy zwykle występuje >1 z wyżej wymienionych objawów. Niekiedy wywiad rodzinny w kierunku astmy jest dodatni (Interna astma, Szczeklik 2022).

Do objawów przedmiotowych astmy należą: rozlane, obustronne świsty (głównie wydechowe) i furczenia oraz wydłużony wydech. Niekiedy objawy słyszalne są tylko podczas natężonego wydechu, a w bardzo ciężkim zaostrzeniu zjawiska osłuchowe mogą nie występować (tzw. cicha klatka piersiowa). U chorych z zaostrzeniami astmy można też obserwować pracę dodatkowych mięśni oddechowych z zaciąganiem przestrzeni międzyżebrowych oraz tachykardię (Interna astma, Szczeklik 2022).

2.1.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Obecność swoistych przeciwciał klasy IgE jest wykrywana za pomocą testów skórnych lub *in vitro*. Pojawienie się objawów alergicznego nieżytu nosa zwykle poprzedza obecność tych przeciwciał. U 60-95% chorych na AR współistnieje alergiczne zapalenie spojówek. Alergicznemu nieżytowi nosa może również towarzyszyć wyprysk atopowy i objawy alergii pokarmowej. AR często współwystępuje z astmą oskrzelową (u 10-40% chorych), suchym kaszlem, atopowym zapaleniem skóry, zapaleniem zatok obocznych nosa, polipami nosa oraz

zapaleniem ucha środkowego. AR może również powodować zaburzenia funkcji trąbki Eustachiusza, uszkodzenia słuchu, upośledzenie węchu, zaburzenia rozwoju u małych dzieci, zaburzenia rozwojowe twarzoczaszki (wydłużenie twarzy), nieprawidłowy zgryz oraz oddychanie przez otwarte usta (Szczeklik 2022, Fornal 2015, Rutkowski 2008).

Zapalenie błony śluzowej nosa, zwłaszcza w przewlekłym alergicznym nieżycie nosa, może prowadzić do zablokowania ujść zatok przynosowych, co zwiększa ryzyko zapalenia zatok. Chorzy na okresowy AR w okresie pylenia często mają objawy nadreaktywności oskrzeli, a u chorych na astmę występowanie AR pogarsza jej przebieg (Szczeklik 2022).

Alergiczny nieżyt nosa (zwłaszcza przewlekły) wiąże się z 3-8-krotnie większym ryzykiem rozwoju astmy. Współwystępowanie nieżytu nosa i astmy oskrzelowej potwierdzają badania epidemiologiczne, wskazujące na mniejszy odsetek pacjentów z astmą bez kataru niż chorych nieżytem nosa i astmą. Istnieje silna korelacja pomiędzy objawami alergii z górnych i dolnych dróg oddechowych i jednocześnie występowanie astmy może mieć wpływ na przebieg alergicznego nieżytu nosa (i odwrotnie), jak również wpływać na leczenie i uzyskanie pełnej kontroli obu chorób (Szczeklik 2022, Fornal 2015, Lewandowska-Polak 2009). **Nieleczony alergiczny nieżyt nosa może powodować zaostrzenie astmy** (Samoliński 2009).

Właściwe leczenie farmakologiczne łagodzi objawy i poprawia jakość życia chorych, ale nie modyfikuje naturalnego przebiegu AR. Właściwie dobrana i stosowana swoista immunoterapia alergenowa stanowi leczenie przyczynowe i zmniejsza ryzyko rozwoju astmy i alergii na kolejne alergeny wziewne oraz sprzyja utrzymaniu się długotrwałej remisji po jej zakończeniu. U większości chorych z czasem pojawia się uczulenie na nowe alergeny, u części chorych objawy mogą ulec samoistnej remisji (częściej w alergii na pyłki roślin) (Szczeklik 2022).

Astma jest chorobą przewlekłą o różnym nasileniu objawów, która może się rozpocząć w każdym wieku (Szczeklik 2022).

W okresie niemowlęctwa i wczesnego dzieciństwa pojawienie się świszczącego oddechu i kaszlu zazwyczaj poprzedza zakażenie wirusowe układu oddechowego i objawy te często mają charakter przejściowy. Rozpoznanie astmy staje się zwykle pewnie w 3-5 r.ż., kiedy napady astmy pojawiają się bez towarzyszących infekcji wirusowych, a wyniki badań pomocniczych wskazują zazwyczaj na etiologię alergiczną. Choroba ma często przebieg epizodyczny, ze skłonnością do remisji. W wieku przypadkach nawraca w wieku dorosłym (Szczeklik 2022).

Jeśli rozpoczyna się w wieku dorosłym (tzw. astma o późnym początku), to częściej jest niealergiczna i ma cięższy przebieg (Szczeklik 2022).

W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które rozwijają się gwałtownie (w ciągu minut lub godzin) albo stopniowo (w ciągu wielu godzin lub dni), i nieleczone mogą doprowadzić do śmierci. Wieloletnia niekontrolowana astma prowadzi do postępującej, nieodwracalnej obturacji oskrzeli (Interna astma).

U większości chorych długoterminowe wyniki leczenia są dobre. Regulame i odpowiednie, wcześnie rozpoczęte leczenie przeciwzapalne zapewnia kontrolę choroby. Jedynie u nielicznych chorych obserwuje się przyspieszone pogarszanie się czynności płuc pomimo

optymalnego leczenia - najprawdopodobniej jest to związane ze szczególnie nasiloną i postępującą przebudową ściany oskrzeli (Raport AOTMiT 2018).

2.1.6 Epidemiologia

Aż 40 proc. Polaków doświadcza alergii wziewnych, z czego połowę wszystkich alergików stanowią ci uczuleni na kurz domowy. To oznacza, że 6 mln Polaków cierpi na alergię na roztocza, co plasuje ten alergen na pierwszym miejscu listy najczęściej uczulających substancji naturalnych. W sumie na alergię cierpi około 12 mln obywateli naszego kraju (Stelmach 2023), z których 8 mln ma alergicznego nieżyta nosa, a ponad 4 mln astmę (Nittner-Marszalska 2020).

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

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

Chorobowość i zachorowalność na świecie

Na świecie na alergicznego nieżyta nosa choruje 10-20% populacji ogólnej, co powoduje że jest uznawany za najczęstszą chorobę alergiczną na świecie (Samoliński 2014). Obecnie choroba ta jest powszechna na wszystkich kontynentach, a częstość jej występowania zwiększa się. Zachorowalność jest większa w krajach rozwiniętych, wśród mieszkańców aglomeracji miejskich oraz w młodszych grupach wiekowych. W Europie choruje 17-28,5% osób dorosłych, natomiast w Polsce - 25-31% populacji (więcej na terenach miejskich, a mniej na wiejskich), częściej mężczyźni (Szczeklik 2022). Osoby z alergicznym nieżytem nosa stanowią 30-60% wszystkich przypadków nieżyta nosa (Rutkowski 2008).

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

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

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

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



Chorobowość i zachorowalność w Polsce

Badanie ECAP

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

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

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

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

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

Wyniki badania ECAP pod kątem częstości występowania nieżytów nosa omówiono również w pracy opublikowanej w 2009 roku. Objawy alergicznego nieżytu nosa w badaniu ankietowym zgłaszało 22,5% ankietowanych. Częstość występowania objawów AR u dzieci w wieku 13-14 lat była równa 24,6% (n=1 160). W badaniu ambulatoryjnym AR zdiagnozowano u 28,9% pacjentów (30,9% w populacji pacjentów w wieku 13-14 lat), w tym przewlekły AR u 52,3% pacjentów (Samoliński 2009).

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

Inne badania epidemiologiczne

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

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

Choroby niezakaźne i przewlekłe choroby układu oddechowego są głównymi przyczynami śmiertelności i zachorowalności na całym świecie (Viegi 2020).

Astma jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego (Szczeklik 2022) i w ogóle jedną z najczęstszych chorób niezakaźnych na świecie (García-Marcos 2023). Szacuje się, że choruje na nią ok. 340 mln osób na świecie. Chorobowość w dorosłej populacji wynosi 1-18% (w Polsce 5,4%), aczkolwiek istnieją znaczne różnice między poszczególnymi krajami. Częściej chorują kobiety, w szczególności dotyczy to osób dorosłych (Szczeklik 2022). Liczba przypadków astmy znacznie wzrosła w ostatnich 25 latach (Mattiuzzi 2019). W 2017 r. raportowano 495 tys. zgonów z powodu astmy (Viegi 2020).

Chorobowość i zachorowalność na świecie

W publikacji Mattiuzzi 2019 ogólnoswiatowe informacje epidemiologiczne dotyczące astmy uzyskano drogą elektronicznego wyszukiwania w bazie danych *Global Health Data Exchange* (GHDx). Zgodnie z nimi w 2017 roku zapadalność na astmę wyniosła 43,12 miliona nowych przypadków rocznie (0,56%), podczas gdy w tym samym roku chorobowość i śmiertelność

wyniosły odpowiednio 272,68 miliona przypadków (3,57%) i 0,49 miliona zgonów (0,006%) (Mattiuzzi 2019).

Chorobowość z powodu astmy znacznie różniła się pomiędzy poszczególnymi regionami świata. W 2017 roku najwyższy wskaźnik chorobowości obserwowano w państwach Oceanii – nawet 10% mieszkańców tego regionu zmagало się z astmą. W tym regionie obserwowano również najwyższy poziom umieralności – ponad 30 osób na 100 tys. ludności. W Europie Zachodniej wskaźnik chorobowości był prawie dwukrotnie niższy i był to drugi region pod względem tego kryterium. Umieralność z powodu astmy była w tym regionie stosunkowo niska i wynosiła 1,4 zgonów na 100 tys. ludności. W Azji Południowej, pomimo stosunkowo niskiego wskaźnika chorobowości (2,2 tys. osób na 100 tys. ludności) obserwowano drugi co do wielkości wskaźnik umieralności. W tym regionie w 2017 roku z powodu astmy zmarło 16 osób na 100 tys. ludności. Najniższy wskaźnik umieralności w 2017 roku obserwowano w Europie Wschodniej (NFZ 2020).

W Europie w 2017 roku najwyższy wskaźnik chorobowości z powodu astmy, wynoszący 8 371 osób na 100 tys. ludności, obserwowano w Wielkiej Brytanii. Umieralność w tym kraju z powodu astmy wynosiła 20 zgonów na 1 mln ludności (NFZ 2020).

Znaczenie ma również definicja astmy. Celem publikacji Song 2022 było przedstawienie globalnych szacunków częstości występowania (rozpowszechnienia) astmy i przypadków astmy w 2019 r. zgodnie z czterema głównymi definicjami astmy stosowanymi w epidemiologii - obecnie występujący świszczący oddech, kiedykolwiek występujący świszczący oddech, obecnie występująca astma i kiedykolwiek występująca astma. W tym celu zidentyfikowano odpowiednie badania populacyjne opublikowane między 1 stycznia 1990 r. a 31 grudnia 2019 r. – odnaleziono 220 badań populacyjnych przeprowadzonych w 88 krajach. W 2019 r. globalne szacunki rozpowszechnienia astmy u osób w wieku 5-69 lat według różnych definicji, a mianowicie aktualnego świszczącego oddechu, stale świszczącego oddechu, aktualnej występującej astmy i kiedykolwiek występującej astmy wyniosły odpowiednio: 11,5% (95%CI: 9,1-14,3), 17,9% (95%CI: 14,2-22,3), 5,4% (95%CI: 3,2-9,0) i 9,8% (95%CI: 7,8-12,2). Przełożyło się to odpowiednio na: 754,6 mln (95%CI: 599,0-943,4), 1181,3 mln (95%CI: 938,0-1471,0), 357,4 mln (95%CI: 213,0-590,8), 645,2 mln (95%CI: 513,1- 806,2) chorych. Ogólna częstość występowania obecnie świszczącego oddechu wśród osób w wieku 5-69 lat była najwyższa w regionie afrykańskim i wynosiła 13,2% (95%CI: 10,5-16,5), a najniższa w regionie obu Ameryk i wynosiła 10,0% (95%CI: 8,0- 12,5). Szacunkowa częstość występowania astmy u osób w wieku od 5 do 69 lat była również najwyższa w regionie afrykańskim i wynosiła 11,3% (95%CI: 9,0-14,1), ale najniższa w regionie Azji Południowo-Wschodniej (8,8 [95%CI: 7,0-11,0]). Choć różne podejścia do identyfikacji przypadków astmy w różnych warunkach bardzo utrudniają oszacowanie epidemiologiczne astmy, niniejsza analiza potwierdza, że przed pandemią COVID-19 w 2019 r. astma była powszechną globalną chorobą układu oddechowego, z większą częstością niż wcześniej zgłaszano w wielu miejscach na świecie (Song 2022).

W szacowaniu rozpowszechnienia znaczenie ma także metoda pomiaru. Aby zaadresować globalne obciążenie astmą, niezbędne są sekwencyjne standaryzowane badania, wykorzystujące dane możliwe do uzyskania we wszystkich warunkach na całym świecie. Osiągnięto to w czterech badaniach, prospektywnie gromadzących dane w celu oszacowania częstości występowania astmy: EISL (*International Study of Wheezing in Infants*), ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*), ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) i WHS (*World Health Survey*). W dwóch dużych międzynarodowych

badaniach epidemiologicznych (ISAAC i WHS) obejmujących wszystkie regiony świata użyto własnych znormalizowanych metodologii opartych na kwestionariuszach z przekrojowym projektem badania, odpowiednim dla dużych populacji. Tylko badania ECRHS i ISAAC były w stanie powtórzyć te standardowe badania w dużej liczbie krajów, przy czym tylko ISAAC ma prawdziwie globalny zasięg, aby oszacować światowe trendy. Jednak od 2002-2003 (badanie EISL) nie było żadnych dalszych globalnych badań (uznano, że szacunki *Global Burden of Disease* są zbyt zróżnicowane) aż do fazy I badania GAN (*Global Asthma Network*), która jest zgodna z metodologią ISAAC i jest bliska ukończenia (Asher 2020).

W fazie I badania *Global Asthma Network* (GAN) oceniono częstość występowania objawów astmy w latach 2015-2020 za pomocą kwestionariuszy, stosując ten sam standardowy protokół badania, co w *International Study of Asthma and Allergies in Children* (ISAAC; jak w fazie I z 1992-1995 i III z 2000-2003). W badaniu uczestniczyli uczniowie w wieku 13-14 lat (młodzież) i opcjonalnie w wieku 6-7 lat (dzieci). Dodatkowo w GAN pojawiła się możliwość włączenia rodziców/opiekunów młodzieży i/lub dzieci jako grupy dorosłych. Dane dla dorosłych są mniej obszerne w związku z większą trudnością w odróżnieniu astmy od innych chorób układu oddechowego, takich jak przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP), w starszych grupach wiekowych. Nie przeprowadzono standaryzowanych międzynarodowych porównań częstości występowania objawów astmy u osób starszych (Global Asthma Report 2022). Przekrojowe wyniki fazy I badania GAN (z lat 2015-2020) na temat rozpowszechnienia astmy zostały opublikowane w publikacji García-Marcos 2022 dla populacji dzieci i młodzieży, a w publikacji Mortimer 2022 dla dorosłych. Badanie García-Marcos 2022 objęło 157 784 nastolatków (13-14 lat) w 63 ośrodkach w 25 krajach oraz 101 777 dzieci (6-7 lat) w 44 ośrodkach w 16 krajach, a badanie Mortimer 2022 – 193 912 dorosłych (104 061 kobiet; średnia wieku \pm SD $38 \pm 7,5$ lat) w 43 ośrodkach w 17 krajach. Częstość występowania aktualnych objawów astmy wynosiła 11,0% u dzieci i 9,1% u młodzieży, a astmy kiedykolwiek – odpowiednio 10,5% i 7,6%. W populacji dorosłych ogólna częstość występowania (zakres) objawów wyniosła 6,6% (0,9-32,7%) dla aktualnego świszczącego oddechu i 4,4% (0,9-29,0%) dla astmy kiedykolwiek. Rozpowszechnienie różniło się pomiędzy ośrodkami w różnych krajach i w obrębie tego samego kraju (García-Marcos 2022, Mortimer 2022).

Chorobowość i zachorowalność w Polsce

Badanie ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) opisane powyżej dotyczyło również astmy. Astmę rozpoznawano z częstością 11% u dzieci (zarówno w wieku 6-7 lat, jak i 13-14 lat) i 9% u dorosłych (Samoliński 2014).

W badaniu ECAP sugeruje się, że nierozpoznanie w zakresie tej jednostki chorobowej sięga 70%, zarówno wśród mieszkańców miast, jak i terenów wiejskich (Samoliński 2014). Ponadto zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych niepoprawność w sprawozdawczości dotyczy wszystkich przewlekłych chorób układu oddechowego. Obserwowano duże zróżnicowanie udziału stanów astmatycznych wśród wszystkich hospitalizacji z powodu astmy pomiędzy województwami (wartość najwyższa 13%, najniższa 1%, średnia 4%) i raportowania chorób współistniejących mogących odpowiadać za występowanie zaostrzeń będących przyczyną hospitalizacji (MPZ 2017).

Zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych współczynnik zapadalności rejestrowanej na astmę na 100 tys. ludności wyniósł 548,8, a współczynnik chorobowości rejestrowanej na 100 tys. ludności – 4 878,3 (MPZ 2017).

Dane dotyczące epidemiologii astmy w Polsce w 2019 r. wg Globalnego Obciążenia Chorobami (ang. *Global Burden of Disease*, GBD) przedstawiono w poniższej tabeli.

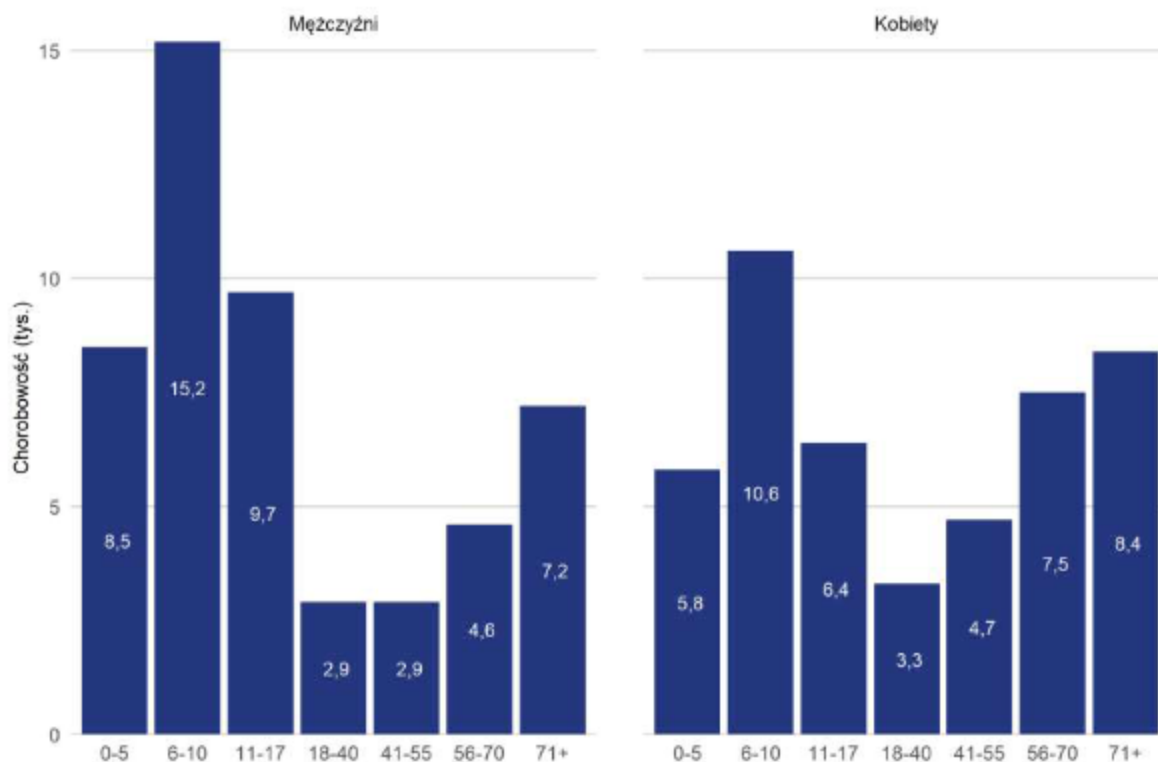
Tab. 5. Epidemiologia astmy w Polsce w 2019 r. (GBD 2019/MPZ GBD).

Parametr	Wartości średnie
Zapadalność (ang. <i>incidence</i>)	
liczba	248 709,78
współczynnik na 100 tys.	647,1
odsetek z wszystkich chorób	0,063%
odsetek z przewlekłych chorób układu oddechowego	43,92%
Chorobowość (ang. <i>prevalence</i>)	
liczba	2 214 693,25
współczynnik na 100 tys.	5 762,26
odsetek z wszystkich chorób	6,05%
odsetek z przewlekłych chorób układu oddechowego	60,1%
Umieralność	
liczba	523,58
współczynnik na 100 tys.	1,36
odsetek z wszystkich chorób	0,13%
odsetek z przewlekłych chorób układu oddechowego	4,61-4,75%

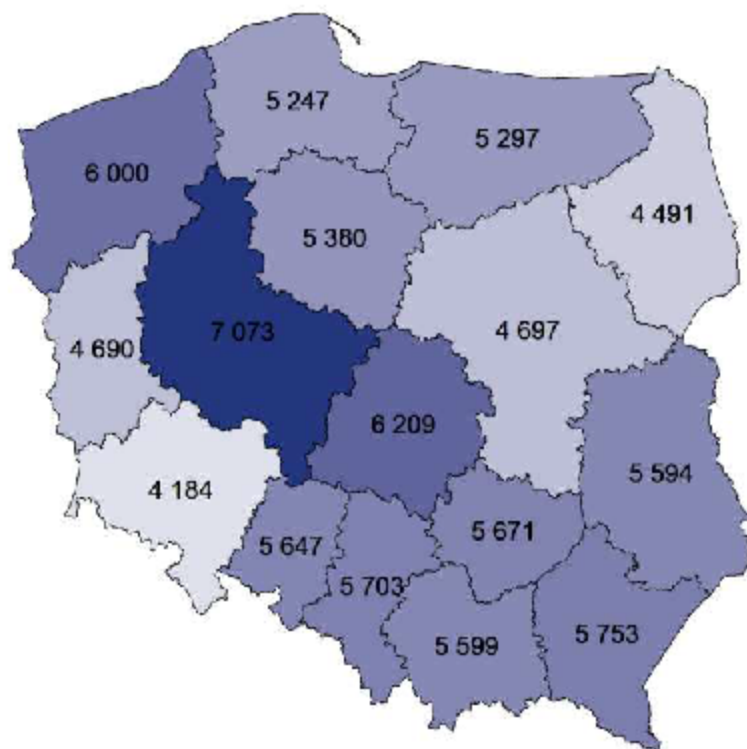
Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia oszacowano liczbę osób chorych na astmę w Polsce w 2019 r.¹ na 2,17 mln, z czego 68,6% (1,4 mln) stanowiły osoby dorosłe. W 2019 roku liczba chorych była o 0,5% mniejsza niż w roku poprzedzającym. Wskaźnik chorobowości astmy według płci i grup wiekowych w Polsce przedstawiono na poniższym wykresie wskaźnik chorobowości astmy według województw na kolejnym wykresie (NFZ 2020).

¹ Chorobowość rejestrowana – liczba pacjentów, dla których w danym roku lub poprzednich dwóch latach sprawozdano co najmniej jedno świadczenie z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym astmy (J45, J46 wg ICD-10) i które żyły na koniec danego roku.

Rys. 1. Wskaźnik chorobowości rejestrowanej (w tys.) astmy (J45, J46 wg ICD-10) w przeliczeniu na 100 tys. ludności według płci i grup wiekowych – Polska, 2019 r. (NFZ 2020).



Rys. 2. Standaryzowany ogólnopolską strukturą wieku i płci wskaźnik chorobowości rejestrowanej astmy (J45, J46 wg ICD-10) w przeliczeniu na 100 tys. ludności według województwa zamieszkania pacjenta – Polska, 2019 r. (NFZ 2020).



Szacunki ekspertów dotyczące liczby chorych odczulanych w Polsce

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

Wg szacunków prof. Karina Jahnz-Różyk: „Szacuje się, że obecnie w trakcie odczulania w Polsce mamy ok. 130 tys. pacjentów. Liczba ta dotyczy jednak wszystkich alergenów, nie tylko roztoczy kurzu domowego. Uczulenie na roztocze kurzu domowego jest dosyć powszechne. Według szacunków alergologów, odczulaniem może być objętych nawet 20 proc. ze wspomnianych 130 tys. pacjentów (wywiad dla MP 01.07.2019 r. „Zerwana umowa między lekarzem a pacjentem”).

Mając na uwadze powyższe szacunkowe dane liczbę chorych odczulanych w Polsce można oszacować w zakresie od 130 do 200 tys. chorych.² Około 20% jest odczulanych z powodu roztoczy kurzu domowego, co daje zakres od 26 do 40 tys. chorych.

Zgodnie z nowszymi oszacowaniami prof. dr hab. n. med. Jahnz-Różyk (oszacowania własne i na podstawie sprawozdań konsultantów wojewódzkich, dokonane głównie na podstawie danych sprzedażowych; należy podkreślić, że część pacjentów jest odczulana w prywatnych ośrodkach i nie jest sprawozdawana do NFZ) odczulanych jest ok. 30 000 pacjentów (łącznie dorosłych i dzieci; potwierdza to również dr n. med. Krupa-Borek) iniekcyjnie na alergie wziewne (w tym ok. 10 000 na roztocza kurzu domowego). 27 200 stosuje terapie podjęzykowe (61% sezonowe, 39% całoroczne) a Novo-Helisen (roztocza) - ok. 4 tys. terapie początkowe, ok. 8 tys. kontynuuje (informacja z 22.09.2022). Przed pandemią COVID-19 liczbę odczulanych szacowano na 145 000. Ok 40% pacjentów kwalifikowanych do SCIT przechodzi pozytywną kwalifikację i rozpoczyna leczenie (AOTMiT KOS).

2.1.7 Obciążenie chorobą

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

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

Wykazano, że u ponad 80% pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim AR występują zaburzenia związane z codziennymi aktywnościami (Bousquet 2006). W poniższej tabeli przedstawiono wpływ AR na codzienne czynności na podstawie ankiety *Patient Voice Allergy Survey*,

² W okresie COVID-19 problem stanowiła stabilność i ciągłość dostaw i liczba osób odczulanych zmniejszyła się z 16-200 tysięcy do 80-90 tysięcy (Jakubiak 2023).

przeprowadzonej wśród 3 562 pacjentów rekrutowanych z europejskich organizacji pacjentów z AR (wiek 16 lat i więcej).

Tab. 6. Wpływ AR na codzienne aktywności (Valovirta 2008)

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

W francuskim badaniu MOEPHEE, w którym włączono 1 570 chorych z AR, wykazano wysoką częstotliwość zaburzeń snu oraz znaczny wpływ na pacjentów, w szczególności w przypadku przewlekłego i ciężkiego AR. Większość (73,5%) dorosłych pacjentów zgłosiło, że zaburzenia snu skłoniły ich do konsultacji z lekarzem. Najczęściej obserwowanymi dolegliwościami związanymi ze snem były: zła jakość snu, chrapanie i nocne przebudzanie (Leger 2017).

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

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

Podobnie jak inne choroby, AR powoduje określone koszty bezpośrednie, pośrednie i ukryte. Do kosztów bezpośrednich zalicza się wszystkie wydatki związane z diagnostyką, leczeniem, opieką ambulatoryjną i szpitalną. Koszty pośrednie to wszystkie straty finansowe wynikające z nieobecności w pracy lub zmniejszonej wydajności pracy. W krajach Unii Europejskiej bezpośrednie koszty związane z leczeniem AR sięgały 1,3 (1,0-1,5) miliarda euro, a koszty pośrednie 1,7 (1,5-2,0) miliarda euro, jednocześnie wskazując, że choroba ta stanowi bardzo poważny problem ekonomiczny wszystkich państw, w których powszechnie

występuje. Pochodna wydatków związanych ze schorzeniami współistniejącymi to koszty ukryte (Rutkowski 2008). Nieleczony nieżyt nosa zwiększa liczbę ataków duszności, a także liczbę hospitalizacji o połowę z powodu astmy i utrudnienia leczenia. W konsekwencji zwiększa również koszty leczenia tej choroby (Brzoznowski 2009).

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

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® potwierdzono w randomizowanych badaniach klinicznych wysokiej jakości (patrz Analiza kliniczna).

Astma pozostaje ogólnoswiatowym problemem zdrowotnym. Jest powszechną chorobą przewlekłą, która jest przyczyną znacznego obciążenia chorobami, w tym zarówno przedwczesnymi zgonami, jak i obniżoną jakością życia ludzi w każdym wieku we wszystkich częściach świata. Na całym świecie astma zajmuje 24. miejsce w odniesieniu do obciążenia w postaci liczby lat przeżytych z niepełnosprawnością i 34. w odniesieniu do obciążenia mierzonego latami życia skorygowanymi niepełnosprawnością (DALY) (Global Asthma Report 2022). Astma jest również istotnym czynnikiem rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP), która pod względem liczby zgonów, jest czwartą chorobą na świecie (GOLD 2020, NFZ 2020). Astma nadal jest głównym źródłem światowych obciążeń ekonomicznych, zarówno pod względem kosztów bezpośrednich, jak i pośrednich. Strategie mające na celu poprawę dostępu i przestrzegania terapii opartych na dowodach mogą być skuteczne w zmniejszaniu obciążeń ekonomicznych związanych z astmą zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się. Około 1000 osób dziennie umiera z powodu astmy. Te ofiary

śmiertelne budzą poważne obawy, ponieważ wielu z nich można byłoby zapobiec. **Zgony z powodu astmy, których można uniknąć, nadal występują z powodu niewłaściwego postępowania w leczeniu astmy, w tym nadmiernemu poleganiu na lekach doraźnych, zamiast na lekach zapobiegawczych i to musi zostać poprawione.** Skuteczne metody leczenia astmy są często niedostępne lub zbyt drogie (Global Asthma Report 2022).

Astma odpowiada na świecie za ponad 20 milionów lat życia skorygowanych o niepełnosprawność (ang. *Disability Adjusted Life Years*, DALY; Viegi 2020). DALY to suma utraconych lat życia (lat życia w zdrowiu utraconych z powodu śmierci z powodu astmy) i lat przeżytych z niepełnosprawnością (częstość występowania pomnożona przez wagę niepełnosprawności w przypadku astmy). W poniższej tabeli przedstawiono dane Globalnego Obciążenia Chorobami (ang. *Global Burden of Disease*, GBD) na temat lat życia skorygowanych o niepełnosprawność (DALY), lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. *Years Lived with Disability*, YLD) i utraconych potencjalnych lat życia (ang. *Years of Life Lost*, YLL).

Tab. 7. Obciążenie astmą w Polsce - dane GBD za 2019 r. (GBD 2019/MPZ GBD).

	Wartości średnie
DALY (ang. <i>Disability Adjusted Life Years</i>)	
liczba	94 665,03
współczynnik na 100 tys.	246,3
odsetek z wszystkich chorób	0,75%
odsetek z przewlekłych chorób układu oddechowego	25,02%
YLD (ang. <i>Years Lived with Disability</i>)	
liczba	85 210,62
współczynnik na 100 tys.	221,7
odsetek z wszystkich chorób	1,71%
odsetek z przewlekłych chorób układu oddechowego	45,5%
YLL (ang. <i>Years of Life Lost</i>)	
liczba	9 454,41
współczynnik na 100 tys.	24,6
odsetek z wszystkich chorób	0,12%
odsetek z przewlekłych chorób układu oddechowego	4,95%

Zgodnie z Analizą postępowania szpitalnego w przewlekłych chorobach układu oddechowego w świetle projektu „Mapy potrzeb zdrowotnych” w Polsce hospitalizacje z powodu astmy i POChP, w szczególności powikłanych niewydolnością oddechową, stanowią poważne obciążenie dla polskiego systemu ochrony zdrowia (Jahnz-Różyk 2020).

Istotny ciężar opieki nad pacjentami w zakresie diagnostyki i leczenia astmy u dorosłych jest widoczny w lecznictwie stacjonarnym (ok. 120 hospitalizacji na 100 tys. mieszkańców). Nasuwa to wniosek, że Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna oraz Podstawowa Opieka Zdrowotna mogą być zaangażowana w zbyt małym zakresie w opiekę nad pacjentami z astmą. Analiza dostępności programu lekowego omalizumab, który jest dedykowany

pacjentom z astmą wykazała, że nie występują obszary o niższej dostępności do tej formy leczenia (MPZ 2017).

Dorosłych pacjentów, którzy zgodnie z ustaloną definicją chorobowości rejestrowanej zostali włączeni do grupy osób z chorobowością rejestrowaną z powodu astmy w 2019 roku było 1,4 mln. Spośród nich 390 tys. miało udzielone dokładnie jedno świadczenie z rozpoznaniem astmy (J45, J46 wg ICD-10) w latach 2017-2019. W przypadku większości pacjentów z tej grupy świadczenie zostało zrealizowane w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) (63,9%). Ponad 58% pacjentów w trzyletnim okresie obserwacji miało udzielone co najmniej 3 świadczenia z rozpoznaniem astmy (J45, J46 wg ICD-10). Pacjenci z tej grupy najczęściej korzystali ze świadczeń w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (AOS). Dorosłych pacjentów, którym w latach 2017-2019 udzielono świadczeń jedynie w ramach leczenia szpitalnego, było 17,2 tys. (1,2% wszystkich pacjentów) (NFZ 2020).

Tab. 8. Liczba dorosłych pacjentów (w tys.) uwzględnionych w chorobowości rejestrowanej w 2019 roku w podziale na liczbę udzielonych świadczeń w latach 2017-2019 z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym astmy (J45, J46 wg ICD-10) wg rodzaju udzielonych świadczeń oraz ich liczby (NFZ 2020).

Rodzaj świadczenia	Liczba świadczeń					
	1	2	3	4	5+	Łącznie
POZ	249,3	80,2	40,1	25,1	88,5	483,2
AOS	126,1	81,5	51,0	34,5	121,1	414,1
LS	15,0	1,5	0,4	0,1	0,2	17,2
AOS i POZ	–	32,4	43,2	43,3	315,5	434,5
POZ i LS	–	5,2	3,5	2,5	11,5	22,8
AOS i LS	–	2,5	2,3	1,7	9,2	15,7
POZ, AOS i LS	–	–	1,5	2,5	53,3	57,3
Łącznie	390,4	203,3	141,9	109,8	599,4	1 444,8

AOS - ambulatoryjna opieka specjalistyczna; LS - lecznictwo zastrzeżone; POZ - podstawowa opieka zdrowotna.

Spośród 1,1 mln pacjentów, którym w 2019 roku udzielono świadczenie z rozpoznaniem głównym astmy (J45, J46 wg ICD-10) 788,9 tys. osób (71,3%) ukończyło 18 r.ż. Wśród dorosłych pacjentów dominowały porady udzielone w ramach AOS, łącznie zrealizowano ich w 2019 roku 1,2 mln, a skorzystało z nich 526 tys. pacjentów. Najwyższy odsetek pacjentów korzystających z porad w ramach AOS obserwowano w grupie wiekowej **56-70 lat** (71% pacjentów). Liczba dorosłych pacjentów, którym udzielono świadczenie w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), wynosiła 325 tys. osób a najwyższy odsetek osób korzystających ze świadczeń w ramach POZ obserwowano w grupie wiekowej **18-40 lat** (60% pacjentów). Liczba hospitalizacji dorosłych pacjentów z powodu astmy (J45, J46 wg ICD-10) wyniosła w 2019 roku **22,8 tys.**, hospitalizowanych było 19,6 tys. osób. Najwięcej hospitalizowanych z rozpoznaniem J45 lub J46 pacjentów obserwowano w grupie osób powyżej 70 r.ż., średnia liczba hospitalizacji na pacjenta była najwyższa również w tej grupie wiekowej (prawie 1,2 hospitalizacji na pacjenta – patrz tabela poniżej) (NFZ 2020).

Tab. 9. Liczba udzielonych świadczeń z rozpoznaniem głównym astmy (J45, J46 wg ICD-10) wraz z liczbą pacjentów według grup wieku w Polsce w 2019 r. (NFZ 2020).

Grupa wiekowa	Liczba pacjentów łącznie (w tys.)	Podstawowa opieka zdrowotna		Ambulatoryjna opieka specjalistyczna		Leczenie szpitalne (z wyłączeniem programu lekowego)	
		Liczba porad (w tys.)	Liczba pacjentów (w tys.)	Liczba porad (w tys.)	Liczba pacjentów (w tys.)	Liczba porad (w tys.)	Liczba pacjentów (w tys.)
0-5	105,6	186,3	79,4	230,9	49,2	5,6	5,2
6-10	118,5	162,8	78,3	187,8	65,3	4,6	4,2
11-17	94,4	86,5	49,2	197,3	61,5	3,2	2,8
18-40	166,6	173,7	98,0	238,0	97,7	2,5	2,3
41-55	161,1	173,1	87,5	250,9	106,2	4,0	3,4
56-70	258,7	253,1	126,8	413,2	184,2	8,0	6,9
71+	202,5	199,7	102,7	292,9	137,7	8,3	7,0

Hospitalizacje z powodu astmy u osób w wieku 15+ są nazywane przez OECD jako „hospitalizacje możliwe do uniknięcia” – w przypadku efektywnie działającego systemu opieki zdrowotnej nie powinno być sytuacji, kiedy konieczna jest hospitalizacja osoby w wieku 15+ (nie dotyczy to hospitalizacji trwających 1 dzień) (OECD 2019). Zgodnie z OECD, **wskaźnik liczby hospitalizacji możliwych do uniknięcia z powodu astmy w 2017 r., był w Polsce jednym z najwyższych.** W 2019 roku było 21,6 tys. hospitalizacji pacjentów dorosłych z rozpoznaniem astmy (J45, J46 wg ICD-10) w lecznictwie szpitalnym, innych niż hospitalizacje związane z programem lekowym i o dacie wypisu innej niż data przyjęcia. Odsetek przyjęć w trybie nagłym wyniósł 57,4% (NFZ 2020).

Wartość refundacji hospitalizacji z powodu astmy pacjentów dorosłych realizowanych w leczeniu szpitalnym, z wyłączeniem hospitalizacji w programie lekowym³ i hospitalizacji rozpoczętych i zakończonych w tym samym dniu wyniosła w 2019 roku 74,5 mln i była o 6 mln zł wyższa niż w 2013 roku (NFZ 2020).

Spośród 2,7 mln pacjentów, którzy w 2019 roku zrealizowali receptę na refundowany lek stosowany w leczeniu astmy, 1,7 mln to osoby dorosłe. **Pacjenci powyżej 18 r.ż. zrealizowali recepty na ponad 13,6 mln opakowań leków, co stanowiło 81,4% opakowań.** Łączna wartość refundacji związana z realizacją tych recept wyniosła 762,8 mln zł i stanowiła 86% łącznej kwoty refundacji leków stosowanych w leczeniu astmy w 2019 roku. Łączna wartość dopłaty pacjentów wyniosła 97,8 mln zł i była prawie 3-krotnie wyższa niż łączna wartość dopłaty pacjentów w grupie osób poniżej 18 r. (NFZ 2020).

Obecnie immunoterapia alergenowa (swoista dla alergenu) pozostaje pojedynczym leczniczym podejściem do chorób alergicznych z możliwością modyfikacji jego przebiegu. Udowodniono, że jest to jedyna terapia, która zmienia naturalną historię

³ W Polsce od 2013 roku funkcjonuje program lekowy leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej, finansowany ze środków publicznych, w którym mogą wziąć udział pacjenci powyżej 6 r.ż. z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową z alergią na alergeny całoroczne, u których udokumentowano konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (NFZ 2020).

chorób alergicznych, zapobiega postępowi i rozwojowi nowych reakcji uczulających, a nawet może zapobiegać rozwojowi astmy u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

Polega ona na podawaniu stopniowo zwiększających się dawek określonego alergenu (Costa 2019, NFZ 2020). W poniższej tabeli przedstawiono informacje o realizacji recept na wyciągi alergenów. W 2019 roku recepty na leki refundowane z grupy V01AA (wyciągi alergenów) – zrealizowało 11,3 tys. pacjentów (1,2 tys. mniej niż w 2014 roku). W 2019 roku pacjenci zrealizowali recepty na blisko 20 tys. opakowań. Wartość refundacji wyniosła w 2019 roku 51 mln zł (18 mln zł więcej niż w 2014 roku) a wartości dopłat pacjentów 7 mln zł (6 mln zł mniej niż w 2014 roku). Należy zauważyć, że wg danych z Dokumentów Realizacji Recept, które obejmują również dane o receptach na leki ze 100% odpłatnością pacjenta, w 2019 roku zrealizowano recepty na 260 tys. opakowań leków z grupy V01AA – wyciągi z alergenów, o wartości 79,9 mln zł (łącna wartość refundacji i dopłat pacjentów). Oznacza to, że pomimo faktu, iż refundacją objętych było 8% opakowań leków z grupy V01AA, to wartość refundacji stanowiła 64% łącznej wartości leków (NFZ 2020).

Tab. 10. Liczba pacjentów, liczba opakowań oraz wartości refundacji i wartości dopłat pacjentów związanych z realizacją recept na refundowane w Polsce w latach 2014-2019 środki lecznicze z grupy ATC V01AA – wyciągi alergenów (NFZ 2020).

Rok	Alergen	Liczba pacjentów łącznie (tys.)	Liczba opakowań łącznie (tys.)	Wartość refundacji (mln zł)	Wartość dopłat pacjentów (mln zł)
2014	pyłki traw	7,06	11,45	18,83	9,97
	roztocza kurzu domowego	2,72	3,60	5,48	3,47
	pozostałe	3,93	5,91	9,02	0,20
	Łącznie	12,50	20,96	33,33	13,64
2015	pyłki traw	6,99	11,47	21,80	7,14
	roztocza kurzu domowego	2,40	3,95	6,02	2,27
	pozostałe	4,09	6,07	9,26	0,19
	Łącznie	12,42	21,49	37,07	9,60
2016	pyłki traw	8,20	14,42	34,31	3,61
	roztocza kurzu domowego	3,43	5,42	13,19	2,37
	pozostałe	0,58	0,60	0,91	0,02
	Łącznie	11,44	20,44	48,40	6,01
2017	pyłki traw	8,21	14,06	33,62	3,78
	roztocza kurzu domowego	3,84	7,14	18,05	0,23
	pozostałe	0,08	0,10	0,15	0,00
	Łącznie	11,59	21,30	51,81	4,01
2018	pyłki traw	8,29	14,18	34,14	4,02
	roztocza kurzu domowego	3,99	7,18	17,85	0,23
	pozostałe	0,02	0,02	0,03	0,00
	Łącznie	11,76	21,38	52,03	4,25
2019	pyłki traw	8,37	14,21	34,13	3,83

Rok	Alergen	Liczba pacjentów łącznie (tys.)	Liczba opakowań łącznie (tys.)	Wartość refundacji (mln zł)	Wartość dopłat pacjentów (mln zł)
	roztocza kurzu domowego	3,40	5,58	16,86	3,58
	pozostałe	0,01	0,01	0,03	0,01
	łącznie	11,31	19,81	51,01	7,42

Leczenie astmy jest długotrwałe i kosztowne. Ze wszystkich chorób alergicznych jest ona **najczęstszą przyczyną absencji chorobowej, hospitalizacji oraz długotrwałej niezdolności do pracy**. Ma zatem także wpływ na wydatki ubezpieczeń społecznych. Chorzy na astmę oskrzelową w zależności od przyjętych wariantów metody kapitału ludzkiego szacowania kosztów utraty produktywności **generowali koszty pośrednie** na poziomie od 198,66 mln zł do 499,17 mln zł w 2016 r., od 214,22 mln zł do 528,93 mln zł w 2017 r. oraz od 204,94 mln zł do 491,82 mln zł w 2018 r. (IZWOZ 2021).

Zgodnie z danymi NFZ bazy SWIAD w 2020 roku u 63 801 pacjentów sprawozdano procedurę 99.129: Odczulanie - inne w warunkach AOS, która dotyczy w większości pacjentów odczulanych na alergeny wziewne. W 2021 r. procedurę tę sprawozdano u 55 101 pacjentów, z czego 99% miało miejsce w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOTMiT KOS).

2.1.8 Jakość życia

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

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

Niekorzystne rzutowanie alergicznego nieżytu nosa na sytuację społeczną ma istotny wpływ na jakość życia nie tylko pacjentów, ale również ich rodzin. Głównym skutkiem, w zakresie społecznym, nasilenia choroby jest opuszczanie zajęć szkolnych przez dzieci lub niepojawianie się w pracy przez osoby dorosłe, co może doprowadzić do pogorszenia sytuacji materialnej rodziny. Około 80% pacjentów cierpi na zaburzenia snu prowadzące do uczucia nadmiernego zmęczenia czy ograniczeń zdolności do pracy. Stosowanie preparatów antyhistaminowych do leczenia alergicznego nieżytu nosa mają miejscowe działanie znieczulające oraz działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy. Około 20-60% leczonych chorych ma następujące objawy: uczucie wzmożonej senności, nadmierne zmęczenia, zaburzenia koncentracji, drażliwość, zawroty głowy, szum w uszach, zmiana apetytu, uczucie suchości w jamie ustnej, utrudnienia w oddawaniu moczu (Rutkowski 2008).

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

Astma ze względu na przebieg oraz proces leczenia może modyfikować jakość życia (Mądrowska 2020). Jej przewlekły charakter i uciążliwe objawy rzutują na kondycję fizyczną, stan psychiczny i życie rodzinne pacjentów, obniżają ich jakość życia, ograniczają aktywność społeczną i zawodową (IZWOZ 2021). Determinantami gorszej jakości życia chorych na astmę są: zła kontrola choroby i wysoki wskaźnik BMI (Mądrowska 2020). **Źle kontrolowana znacznie upośledza jakość życia**, stanowi dla pacjenta i jego rodziny obciążenie emocjonalne, czasowe i finansowe, jest przyczyną spadku wydajności pracy, częstej absencji chorobowej i hospitalizacji, może prowadzić do inwalidztwa, a nawet zgonu (Kupryś - Lipińska 2010).

W przeprowadzonym w Polsce badaniu Gniadek 2012 dotyczącym chorych z astmą oskrzelową pochodzenia diagnostycznego wykazano, iż zastosowana u chorych immunoterapia swoista miała pozytywny wpływ na jakość życia chorych z astmą. Większość badanych nie zauważała zaostrzeń astmy od czasu rozpoczęcia stosowania immunoterapii. Najbardziej uciążliwym czynnikiem dla osób stosujących immunoterapię swoistą była regulamoc wizyt oraz krótkie odstępy pomiędzy zabiegami (Gniadek 2012).

Najczęściej stosowanym narzędziem do oceny jakości życia chorych z astmą jest Standaryzowany Kwestionariusz Jakości Życia z Astmą (ang. *Standardized Asthma Quality of Life Questionnaire*, AQLQ-5), który zastąpił specyficzne dla pacjenta czynności z pierwotnego kwestionariusza *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ), służącego do oceny kwestii fizycznych, zawodowych, emocjonalnych i społecznych osób dorosłych w wieku od 17 do 70 lat z astmą, 5 generycznymi czynnościami zidentyfikowanymi jako najczęstsze ograniczenia aktywności w przypadku astmy (Juniper 2005, APTA).

Immunoterapia alergenowa poprawia jakość życia i zmniejsza objawy u chorych z AR ± astmą (Alvaro-Lozano 2020).

2.1.9 Aktualne postępowanie medyczne

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

Leczenie nefarmakologiczne to przede wszystkim unikanie ekspozycji na alergeny, a w przypadku alergicznego nieżytu nosa również płukanie nosa lub rozpylanie soli fizjologicznej, hipertonicznej lub jałowej wody morskiej, które ma na celu wyptukanie alergenów, oczyszczenie nosa i łagodzenie objawów nieżytu nosa (Szczeklik 2022).

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

- pościel z materiału nieprzepuszczalnego dla alergenów roztoczy,
- regulame, tzn. raz w tygodniu, pranie pościeli, koców itp. w gorącej wodzie (55° C),
- usunięcie dywanów i pluszowych zabawek dla dzieci,

- środki roztaczobójcze,
- odkurzacze o dużej skuteczności filtrowania pyłów (HEPA lub wodne) (Szczeklik 2022).

Metody te stosowane osobno zmniejszają liczbę roztoczy, ale nie zawsze wpływają na nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i astmy (Szczeklik 2022).

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

W leczeniu farmakologicznym w celu zmniejszania objawów alergicznego nieżyty nosa stosuje się: glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe (H₁-blokery), leki przeciwleukotrienowe, kromony, leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa, leki przeciwcholinergiczne stosowane miejscowo, omalizumab i swoista immunoterapia alergenowa (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012, Szczeklik 2016).

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

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

Glikokortykosteroidy (GKS)

Glikokortykosteroidy donosowe (dipropionian beklametazonu, budezonid, furoninian i proponian flutykazonu, furoinian mometazonu) są najskuteczniejszymi lekami w alergicznym nieżycie nosa. Działają na wszystkie stadia IgE-zależnej reakcji w AR. Korzystanie wpływają również na wszystkie objawy (także ze strony oczu), zwłaszcza blokadę nosa i węch, oraz zmniejszają nasilenie objawów skuteczniej niż inne leki stosowane w AR. GKS poprawiają jakość życia chorych, zdolność koncentracji oraz zmniejszają zaburzenia snu związane z blokadą nosa. Początek działania donosowych GKS występuje po 2-8 h od podania leku, a maksymalny efekt uzyskuje się do 2 tygodni. Długotrwałe stosowanie wydaje się bezpieczne, a głównymi objawami ubocznymi są suchość i krwawienie z błony śluzowej nosa (Szczeklik 2022, Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

GKS podawane doustnie stosuje się w wyjątkowych sytuacjach. Stosowanie przez kilka dni może być korzystne u chorych na AR o szczególnie ciężkim przebiegu, u których dotychczasowe leczenie było nieskuteczne lub niedrożność nosa uniemożliwia leczenie miejscowe (Szczeklik 2022).

Leki przeciwhistaminowe (H₁-blokery)

H₁-blokery to leki przeciwhistaminowe, które blokują receptor H₁ typu I. Leki przeciwhistaminowe I generacji są nioselektywne. Poza receptorem H₁ blokują również

receptory cholinergiczne, serotoninergiczne, adrenergiczne i dopaminergiczne, co jest przyczyną działań ubocznych (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012). Leki przeciwhistaminowe II generacji działają wybiórczo agonistycznie w stosunku do receptora H₁, uniemożliwiając łączenie się IgE z tym receptorem na komórce tucznej. Uniemożliwia to uwolnienie się z komórki tucznej histaminy - głównego mediatora natychmiastowej reakcji alergicznej (Śliwińska-Kowalska 2016).

Najskuteczniejsze jest stosowanie leków przeciwhistaminowych profilaktyczne, przed narażeniem na alergen, działają na objawy zależne od histaminy (wodnista wydzielina, świąd, kichanie, towarzyszące objawy ze strony spojówek czy skóry). Leki doustne są podobnie skuteczne jak podawane donosowo (Interna ANN, Szczeklik 2022).

Leki przeciwhistaminowe doustne (p.o.) w monoterapii są mniej skuteczne niż GKS donosowe w opanowywaniu objawów ze strony nosa, ale ze względu na systemowe działanie są przydatne u chorych z towarzyszącymi objawami ze strony skóry lub innych narządów. Preferuje się leki lepiej tolerowane, niesedatywne (tj. niewywołujące senności), nieupośledzające koncentracji, niezwiększające apetytu, niekardiotoksyczne oraz w mniejszym stopniu wchodzące w interakcje z innymi lekami i pokarmami. Dołączenie doustnego leku przeciwhistaminowego do GKS donosowego nie jest skuteczniejsze niż stosowanie samego GKS (Interna ANN, Szczeklik 2022).

Leki przeciwhistaminowe donosowe (azelastyna, olopatadyna) działają tylko w obrębie nosa i są zalecane w okresowym, łagodnym ANN, jako leczenie doraźne lub przewlekłe. Skuteczniej niż GKS donosowe opanowują towarzyszące objawy ze strony oczu i działają szybciej. U chorych z bardziej nasilonymi objawami można zastosować łącznie z GKS donosowym. Dostępne są również preparaty donosowe złożone z GKS i leku przeciwhistaminowego (Szczeklik 2022).

Ponadto dostępne są leki przeciwhistaminowe podawane do worka spojówkowego – azelastyna, emedastyna, epinastyna, ketotifen, olopatadyna (Szczeklik 2022).

Leki przeciwleukotrienowe

Leki przeciwleukotrienowe (montelukast) to leki przeciwzapalne, blokujące receptory leukotrienowe na powierzchni komórki lub blokujące syntezę leukotrienów i wpływające głównie na poprawę drożności nosa (Brzozonowski 2009). Można je stosować w okresowym ANN, zwłaszcza z towarzyszącą astmą, ale preferuje się GKS donosowe i leki przeciwhistaminowe (zwłaszcza w ANN całorocznym; Szczeklik 2022).

Kromoglikan sodowy

Kromony to leki stabilizujące komórki tuczne, które zaleca się w ostatniej kolejności po GKS donosowych oraz lekach przeciwhistaminowych, ze względu na mniejszą skuteczność. Stosowane są głównie w razie przeciwwskazań lub objawów ubocznych innych leków stosowanych w terapii AR. Ich zaletą jest dobry profil bezpieczeństwa (Brzozonowski 2009, Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012). W Polsce dostępny jest kromoglikan sodowy w postaci aerozolu do nosa i kropeł do oczu (u chorych z towarzyszącymi objawami ze strony spojówek; Szczeklik 2022).

Leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa

Leki obkurczające naczynia błony śluzowej według zaleceń stosowane są doraźnie w razie silnej blokady nosa, ze względu na brak działania przeciwzapalnego (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

Krótkotrwałe stosowanie poniżej 3-5 dni preparatów z tej grupy podawanych donosowo (efedryna, fenylefryna, nafazolina, ksylometazolina, oksymetazolina, tetrazyolina, tymazolina) może być korzystne dzięki szybkiemu zmniejszeniu niedrożności nosa. Ich stosowanie ogranicza duże ryzyko wystąpienia polekowego nieżyty nosa. Nie powinny być stosowane przewlekłe ani nie są lekami pierwszego wyboru w rozpoczynaniu terapii ANN (Szczeklik 2022).

Preparaty podawane doustnie (efedryna, fenylefryna, pseudoefedryna) również szybko zmniejszają niedrożność nosa, ale powinny być stosowane tylko doraźnie. Nie zaleca się ich stosowania u kobiet w ciąży, u chorych na nadciśnienie tętnicze, choroby serca, nadczynność tarczycy, przerost gruczołu krokowego, jaskrę, choroby psychiczne, u leczonych B-blokerami i inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO). Dostępne są preparaty złożone zawierające lek obkurczający naczynia błony śluzowej nosa i lek przeciwhistaminowy (Szczeklik 2022).

Leki przeciwcholinergiczne stosowane miejscowo (donosowo)

Należący do leków przeciwcholinergicznych stosowanych miejscowo bromek ipratropium wpływa wyłącznie na zmniejszenie ilości wydzieliny i jest korzystny w leczeniu idiopatycznego nieżyty nosa. W Polsce dostępny jest jako preparat złożony z ksylometazoliną (stosowanie maks. przez 5-7 dni; Szczeklik 2022).

Omalizumab (Xolair)

Przeciwciało przeciwko IgE, skuteczny w leczeniu AR; w Polsce nie jest stosowany w tym wskazaniu (Szczeklik 2022).

Swoista immunoterapia alergenowa (odczulanie):

Swoista immunoterapia alergenowa to najskuteczniejsza, przyczynowa metoda leczenia AR spowodowanego uczuleniem na roztocze kurzu domowego lub pyłki roślin, rzadziej pleśni i alergeny zwierząt.

Leczenie operacyjne

W przypadku opornego na leczenie farmakologiczne przerostu małżowiny nosowej dolnej, skrzywienia przegrody nosowej upośledzającej drożność nosa czy powikłań AR niekiedy konieczne jest leczenie operacyjne.

Astmy nie można wyleczyć, ale prawidłowe leczenie na ogół pozwala uzyskać kontrolę choroby. Do celów leczenia należą: osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów i normalnej aktywności życiowej (w tym zdolności podejmowania wysiłku) oraz zminimalizowanie ryzyka zaostrzeń, utrwalonej obturacji oskrzeli i skutków niepożądanych leczenia (Interna astma, Szczeklik 2022).

Ocena choroby, stanowiąca podstawę do podejmowania decyzji dotyczących leczenia, obejmuje (Interna astma, Szczeklik 2022):

- 1) kontrolę objawów – na podstawie oceny w ciągu ostatnich 4 tyg. wyróżnia się:
 - a) astmę dobrze kontrolowaną - objawy w ciągu dnia ≤ 2 x/tydz., bez przebudzeń w nocy z powodu objawów astmy, potrzeba leczenia doraźnego ≤ 2

x/tydz. (nie dotyczy zapobiegawczego przyjmowania leku przed wysiłkiem) i bez ograniczenia aktywności życiowej spowodowanego astmą;

b) astmę częściowo kontrolowaną - spełnione 2 lub 3 z ww. kryteriów;

c) astmę niekontrolowaną - spełnione ≤ 1 z ww. kryteriów.

Do oceny objawów można używać Kwestionariusza Kontroli Astmy (ang. *Asthma Control Questionnaire*, ACQ) lub Testu Kontroli Astmy (ang. *Asthma Control Test*, ACT). Stopień ciężkości choroby ocenia się nie na podstawie nasilenia objawów przed rozpoczęciem leczenia, lecz dopiero po wielomiesięcznym leczeniu, gdy zostanie ustalony poziom jego intensywności konieczny do uzyskania i utrzymania kontroli astmy:

a) astma lekka - kontrolowana za pomocą leczenia stopnia 1 lub 2;

b) astma umiarkowana - kontrolowana za pomocą leczenia stopnia 3;

c) astma ciężka - konieczne leczenie stopnia 4 lub 5 lub astma pozostaje niekontrolowana pomimo takiego leczenia;

2) ocenę czynników ryzyka zaostrzeń i utrwalonej obturacji oskrzeli;

3) ocenę czynności płuc;

4) ocenę czynników związanych z leczeniem (technika inhalacji, przestrzeganie zaleceń przez chorego, skutki niepożądane leczenia);

5) ocenę podejścia pacjenta do choroby i jego oczekiwań;

6) ocenę obecności i nasilenia chorób współistniejących (nieżyt nosa, refluks żołądkowo-przełykowy, otyłość, obturacyjny bezdech senny, zaburzenia lękowe i depresyjne).

Ocenę taką powinno powtarzać się okresowo w celu dostosowywania leczenia do aktualnego stanu chorego (Interna astma, Szczeklik 2022).

Współpraca z chorym

Duże znaczenie ma wypracowanie partnerskiej relacji z chorym w celu zaangażowania go w proces leczenia i przestrzegania przez niego zaleceń. Zakres zależy od zaangażowania chorego i jego możliwości poznawczych. Chory powinien uczestniczyć w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia - zmniejsza to nasilenie objawów i ryzyko zaostrzeń choroby (Interna astma, Szczeklik 2022).

Leczenie farmakologiczne

Podstawą farmakoterapii astmy jest przewlekłe stosowanie leku przeciwzapalnego w celu opanowania procesu zapalnego w oskrzelach. Najczęściej stosowane i najskuteczniejsze leki przeciwzapalne to GKSw. Dodatkowo stosuje się często leki rozkurczające oskrzela, które mają jednak działanie pomocnicze, i nigdy nie powinno się ich stosować bez leku przeciwzapalnego (Interna astma, Szczeklik 2022).

Większość podstawowych leków stosuje się wziewnie za pomocą inhalatorów - zasadnicze znaczenie ma nauczenie chorego prawidłowej techniki inhalacji oraz sprawdzanie jej przy każdej okazji (Interna astma, Szczeklik 2022).

Do leków stosowanych w astmie należą (Interna astma, Szczeklik 2022):

- 1) leki kontrolujące przebieg choroby - GKS_w, długo działające B₂-mimetyki wziewne (LABA), długo działające leki przeciwcholinergiczne (LAMA) i leki przeciwleukotrienowe;
- 2) leki objawowe (przyjmowane doraźnie) - szybko działające B₂-mimetyki wziewne (krótko działające oraz formoterol, działający szybko i długo) i krótko działające wziewne leki przeciwcholinergiczne. Do tej grupy zalicza się także GKS doustne i inne leki stosowane przez krótki czas w celu opanowania zaostrzenia astmy;
- 3) dodatkowe metody leczenia stosowane u chorych na astmę ciężką - przeciwciała monoklonalne, GKS doustne, antybiotykoterapia przewlekła, termoplastyka oskrzeli.

1. Leki kontrolujące przebieg choroby (Interna astma, Szczeklik 2022):

1) GKS_w: najskuteczniejsze leki przeciwzapalne i preferowane leki kontrolujące przebieg astmy. Stosowane długotrwale w dawkach małych lub średnich i krótkotrwale w dawkach dużych są bezpieczne.

2) LABA: należy zawsze stosować w połączeniu z GKS wziewnym (GKS_w, najlepiej w jednym inhalatorze), nigdy w monoterapii, ponieważ mogą wówczas zwiększać ryzyko zgonu z powodu astmy. Ich zastosowanie należy rozważyć, gdy leczenie GKS_w w małej dawce nie wystarcza do kontroli astmy. Preparaty złożone zawierające formoterol (B₂-mimetyk działający szybko i długo) i małą dawkę GKS_w (budezonidu lub beklometazonu) można stosować zarówno regulamie (jako leczenie kontrolujące), jak i doraźnie. Najczęstsze skutki uboczne: tachykardia, drżenie mięśniowe i hipokaliemia; występują rzadziej niż w przypadku B₂-mimetyków szybko działających.

3) LAMA - leki dodatkowe u chorych wymagających leczenia astmy w stopniu 4 lub 5.

4) Leki przeciwleukotrienowe (montelukast, zafirlukast) - powodują niewielkie i zmienne rozszerzenie oskrzeli, poprawiają czynność płuc, zmniejszają objawy i częstość zaostrzeń astmy. Efekt ich działania przeciwzapalnego jest mniejszy niż GKS wziewnych stosowanych w małych dawkach. Dołączenie do GKS wziewnego leku przeciwleukotrienowego jest mniej skuteczne niż dołączenie LABA. W razie wystąpienia zaburzeń psychicznych w trakcie leczenia montelukastem należy lek odstawić i skontaktować się z lekarzem.

6) Leki, których nie powinno stosować się rutynowo: metyloksantyny (wziewne, nie stosować w postaci o przedłużonym uwalnianiu, np. teofiliny, ze względu na małą skuteczność w astmie i duże ryzyko poważnych skutków niepożądanych) i kromony (kromoglikan sodowy, nedokromil sodu; ich skuteczność jako leków przeciwzapalnych jest znacznie mniejsza niż GKS_w, dlatego obecnie nie są zalecane, mimo że są bardzo dobrze tolerowane).

2. Leki stosowane doraźnie (objawowe) (Interna astma, Szczeklik 2022):

1) Szybko i krótko działające B₂-mimetyki wziewne (SABA - fenoterol, salbutamol) – do stosowania wyłącznie do opanowania objawów astmy lub w celu zapobieżenia skurczowi oskrzeli indukowanemu wysiłkiem fizycznym. Nie należy ich stosować w monoterapii, nawet u chorych z najłżejszą postacią astmy. Najczęstsze skutki uboczne to: tachykardia, zaburzenia rytmu serca, drżenie mięśniowe i hipokaliemia.

2) Krótko działający lek przeciwcholinergiczny (ipratropium) - do stosowania w zaostrzeniach; u chorych z ciężkim zaostrzeniem korzystne jest wczesne dołączenie tego leku do SABA. Skutki uboczne to: sporadycznie uczucie suchości lub gorzki smak w ustach; jeżeli lek podczas nebulizacji dostanie się do oka u chorego na jaskrę z zamykającym się kątem przesączania, może wywołać zaostrzenie jaskry.

3) GKS doustne (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon - stosowane do opanowania zaostrzeń astmy; stosowanie przewlekłe do rozważenia w najcięższych przypadkach astmy niekontrolowanej i u chorych z częstymi zaostrzeniami pomimo leczenia stopnia 4, ze względu na poważne skutki niepożądane.

3. Leki biologiczne - przeciwciała monoklonalne przeciwko (Interna astma, Szczeklik 2022):

1) IgE (omalizumab) - monoklonalne przeciwciało anty-IgE, stosowane w ciężkiej, niekontrolowanej astmie alergicznej; pozwala zmniejszać dawkę GKS, poprawia kontrolę astmy i zmniejsza częstość zaostrzeń;

2) IL-5 (mepolizumab, reslizumab) - w astmie ciężkiej, niekontrolowanej pomimo leczenia stopnia 4 lub 5 i z eozynofilią;

3) receptorowi dla IL-5 (benralizumab) - stosuje się u chorych na astmę z eozynofilią, niekontrolowaną pomimo leczenia stopnia 4 lub 5;

4) receptorowi dla IL-4 (dupilumab) - stosuje się u chorych na astmę z eozynofilią, niekontrolowaną pomimo stosowania GKS w dużej dawce z LABA lub wymagających stosowania GKS doustnego.

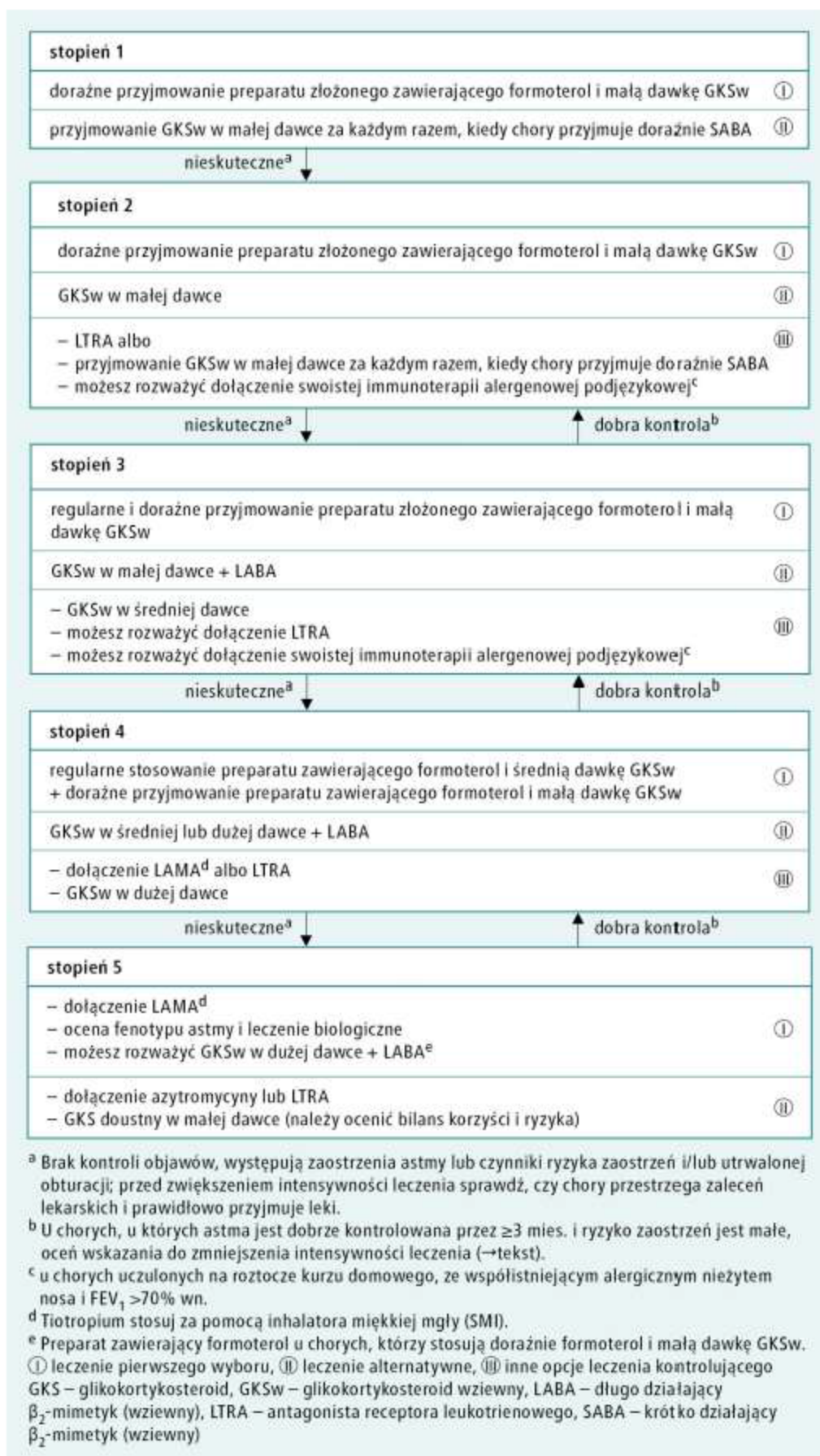
W programach finansowanych przez NFZ dostępne są omalizumab, mepolizumab i benralizumab oraz dupilumab (Obwieszczenie MZ).

4. **Swoista immunoterapia alergenowa:** podjęzykową (SLIT) można rozważyć u dorosłych chorych ze współistniejącym alergicznym nieżytem nosa, uczulonych na roztocze kurzu domowego, z FEV₁ >70% wn. i zaostrzeniami pomimo leczenia GKS w (jako składową leczenia stopnia 2 lub 3). Ta metoda leczenia jest umiarkowanie skuteczna, ale bezpieczna dla chorych (skutki niepożądane dotyczą głównie jamy ustnej i przewodu pokarmowego). Immunoterapia podskórna (SCIT) zmniejsza objawy astmy i zużycie leków, ale jej stosowanie wiąże się z ryzykiem skutków niepożądanych (w tym wstrząsu anafilaktycznego) oraz niedogodnościami dla chorego (długi czas leczenia, konieczność pozostawiania pod obserwacją po przyjęciu dawki szczepionki) (Interna astma, Szczeklik 2022).

Leczenie kontrolujące astmy przewlekłej u dorosłych przedstawiono na poniższym wykresie (Interna astma).

Do metod nefarmakologicznych należą m.in. aktywność fizyczna i zaprzestanie palenia (konieczne jest także unikanie biernego narażenia na dym tytoniowy) oraz stosowania diety bogatej w owoce i warzywa (a u chorych na otyłość metody redukcji masy ciała; Szczeklik 2022).

Rys. 3. Leczenie kontrolujące astmy przewlekłej u dorosłych (Interna astma).



Leczenie zaostrzenia

Postępowanie w leczeniu zaostrzeń zależy przede wszystkim od ciężkości zaostrzenia (Interna astma, Szczeklik 2022).

Celem leczenia zaostrzeń jest jak najszybsze: 1) zniesienie hipoksemii - poprzez leczenie tlenem, 2) zniesienie obturacji oskrzeli - poprzez inhalacje szybko działającego β_2 -mimetyku oraz 3) zmniejszenie stanu zapalnego i zapobieganie nawrotom zaostrzeń - poprzez wczesne zastosowanie GKS ogólnoustrojowo (Interna astma, Szczeklik 2022).

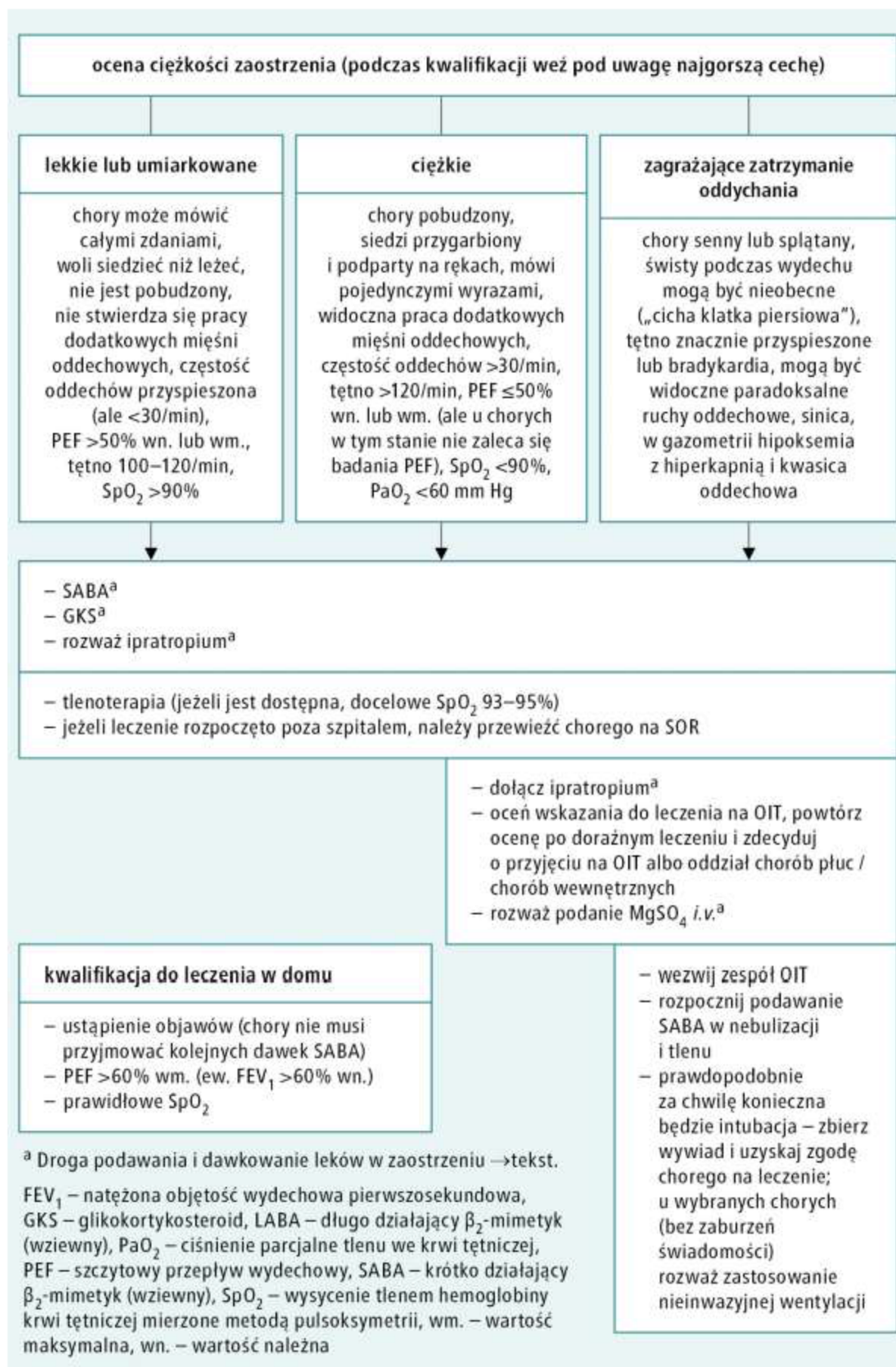
Jeśli chory potrafi samodzielnie oceniać nasilenie objawów i modyfikować leczenie (zgodnie z pisemnym planem postępowania) i zaostrzenie nie jest ciężkie, powinien: zwiększyć częstość inhalacji leku stosowanego doraźnie oraz zintensyfikować leczenie kontrolujące. Jeśli nie nastąpi poprawa w ciągu 48 h takiego zintensyfikowanego leczenia albo gdy zaostrzenie jest ciężkie (np. PEF [szczytowy przepływ wydechowy] $<60\%$ wartości należytnej lub maksymalnej dla chorego) - chory powinien rozpocząć przyjmowanie GKS p.o. zgłosić się do lekarza (Interna astma, Szczeklik 2022).

Leczenie farmakologiczne zaostrzeń (Interna astma, Szczeklik 2022):

1. SABA są lekami pierwszego wyboru (salbutamol lub fenoterol wziewnie)
2. Krótko działające leki przeciwocholinergiczne (ipratropium) - dołączyć do SABA w POZ u chorych z ciężkim zaostrzeniem astmy i na SOR / w szpitalu u wszystkich chorych z umiarkowanym lub ciężkim zaostrzeniem.
3. GKS ogólnoustrojowo: stosować w leczeniu wszystkich zaostrzeń astmy (oprócz najlżejszych), zwykle przez 5-7 dni.
4. Inne leki: siarczan magnezu i.v. do rozważenia w ciężkim zaostrzeniu, gdy ww. leki nie dają pożądanego efektu; antybiotyki tylko w razie bakteryjnego zakażenia układu oddechowego; nie stosować pochodnych teofiliny.

Postępowanie w zaostrzeniach astmy w zależności od stopnia ciężkości przedstawiono na poniższym wykresie.

Rys. 4. Postępowanie w zaostrzeniach astmy w zależności od stopnia ciężkości (Interna astma).



2.1.9.1 Immunoterapia alergenowa (AIT)

Jedyną potwierdzoną metodą leczenia przyczynowego, która może zapobiegać pojawieniu się nadwrażliwości na kolejne alergeny oraz rozwojowi astmy oskrzelowej u chorych na alergiczny nieżyt nosa jest immunoterapia swoista. Immunoterapia alergenowa (syn. odczulanie) polega na wielokrotnym podawaniu szczepionki alergenowej. Postępowanie to powoduje złagodzenie lub ustąpienie objawów związanych z naturalną ekspozycją na alergen(y), które są przyczyną choroby. Celem immunoterapii swoistej (SIT, ang. *specific immunotherapy*) jest wywołanie tolerancji immunologicznej prowadzącej do złagodzenia objawów klinicznych oraz zmniejszenia zapotrzebowania na leki, a także zapobiegającej rozwojowi nowych uczuleń i astmy oskrzelowej (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012, Interna IA). Obecnie immunoterapia alergenowa (AIT, ang. *allergen immunotherapy*) alergenem swoistym jest jedyną metodą leczenia chorób o podłożu alergicznym (IgE-zależnych) (Jutel 2018).

Immunoterapię na alergeny całoroczne można rozpocząć w dowolnym momencie, natomiast w przypadku alergenów sezonowych 4-24 tygodni przed sezonem ekspozycji. Czas trwania immunoterapii zamyka się w granicach 3-5 lat⁴ (Gocki 2018).

Immunoterapię alergenową (AIT) stosuje się u chorych z objawowym, zależnym od IgE uczuleniem na alergeny powietrzno pochodne, jeśli objawy nie są wystarczająco kontrolowane przez dotychczasowe leczenie farmakologiczne, a korzyść wynikająca z zastosowania AIT przewyższa ryzyko (Kowalski 2018).

AIT długotrwale zmienia przebieg naturalny alergii, stosowana u dzieci i dorosłych chorych na alergiczny nieżyt nosa zmniejsza ryzyko rozwoju astmy alergicznej, poprawia jakość życia, pozwala na zmniejszenie dawek, a nawet odstawienie leków objawowych (Interna AIT).

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

Immunoterapia alergenowa powinna być prowadzona przez doświadczonego lekarza specjalistę alergologa ze względu na możliwość wystąpienia w czasie terapii reakcji niepożądanych (Gocki 2018).

Na bezpieczeństwo immunoterapii alergenowej wpływają (Emeryk 2019):

- prawidłowa kwalifikacja do AIT na podstawie pełnej diagnostyki alergologicznej i uwzględnienia wskazań i przeciwwskazań (patrz poniżej),
- choroby, w których stosuje się AIT, m. in. alergiczny nieżyt nosa,
- choroby towarzyszące (w szczególności astma),
- stopień uczulenia na alergen lub alergeny zastosowane w AIT,

⁴ Zaleca się aby immunoterapia, zarówno SLIT jak i SCIT prowadzona była co najmniej 3 lata. Po ocenie efektywności terapii można ją zakończyć w przypadku bardzo dobrych efektów, lub kontynuować do 5 lat, kiedy efekty są dobre, ale nie uzyskano zadowalającej tolerancji alergenu (Gocki 2018).

- przebyta reakcja anafilaktyczna,
- przyjmowanie leków,
- rodzaj zastosowanego alergenu,
- prawidłowa wydolność układu oddechowego w momencie zastosowania preparatu,
- **sposób aplikacji alergenu (SCIT vs SLIT, w SLIT: krople vs tabletki),**
- rodzaj stosowanego preparatu,
- faza AIT (okres wstępny lub podtrzymujący).

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

Wskazania i przeciwwskazania

Procedura kwalifikacyjna opiera się na analizie wskazań i przeciwwskazań do immunoterapii na podstawie czterech kryteriów (kolejnych kroków): ocena istnienia warunków bezwzględnych, ocena prawdopodobieństwa skuteczności AIT, ocena możliwości profilaktycznych oraz uwzględnienie przeciwwskazań (Kowalski 2018).

Kryteria bezwzględne kwalifikujące do rozpoczęcia leczenia za pomocą AIT to:

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

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

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

Immunoterapia alergenowa powinna być zalecana przez specjalistę alergologa. Podejmowanie decyzji wspólnie z pacjentem jest niezbędnym elementem leczenia (ARIA PL 2019). Podejmowanie decyzji dotyczących stosowania AIT u osób ze współistniejącymi chorobami powinno opierać się na dogłębnej analizie ryzyka i korzyści z zaplanowanego leczenia przeprowadzonej przez doświadczonego alergologa (Kowal 2018).

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

Przeciwwskazania względne powinno się rozważać indywidualnie z uwzględnieniem oceny korzyści i ryzyka AIT (Interna AIT).

Tab. 11. Przeciwwskazania do AIT (Interna AIT).

Przeciwwskazania bezwzględne	Przeciwwskazania względne
<ul style="list-style-type: none">wiek <2 latastma niekontrolowanachoroby autoimmunizacyjne wielonarządowe lub niekontrolowana tarczycycanowotwory złośliwe (przeciwwskazanie względne w alergii na jady owadów błonkoskrzydłych)	<ul style="list-style-type: none">wiek 2-5 latastma częściowo kontrolowanajednonarządowe choroby autoimmunizacyjne w okresie remisji (np. cukrzyca typu I, choroba Hashimoto)zaburzenia psychicznenawracające zakażenianiedobory odpornościleczenie immunosupresyjne

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

Drogi podania immunoterapii

Ze względu na sposób podania szczepionki alergenowej możemy wyróżnić (Gocki 2018, Interna AIT):

- immunoterapię alergenową podskórną (SCIT, ang. *subcutaneous immunotherapy*; ma postać roztworu),
- immunoterapię alergenową podjęzykową (SLIT, ang. *sublingual immunotherapy*; ma postać kropli lub tabletek rozpuszczających się pod językiem).

Schemat leczenia w immunoterapii podskórnym i podjęzykowej składa się z fazy leczenia początkowego oraz fazy leczenia podtrzymującego. **Faza leczenia początkowego** polega na stopniowym zwiększaniu dawki podawanego alergenu aż do osiągnięcia maksymalnej dobrze tolerowanej dawki lub dawki maksymalnej zalecanej przez producenta preparatu. **Faza leczenia podtrzymującego** polega na systematycznym podawaniu w równych odstępach czasowych osiągniętej maksymalnej dawki z fazy początkowej (Gocki 2018).

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

Mechanizm działania

Immunoterapia alergenowa uruchamia sekwencyjnie wiele mechanizmów immunologicznych prowadzących do poprawy klinicznej, m. in. szybkiego odczulenia się na alergen, indukcji długotrwałej swoistej tolerancji immunologicznej czy supresji alergicznej odpowiedzi zapalnej. W przypadku alergicznego nieżyty nosa immunoterapia alergenowa aktywuje komórki tuczne i eozynofile zależne od przeciwciał klasy IgE. Przeciwciała te mogą być ustrojowe oraz produkowane *de novo* przez limfocyty B w nabłonku dróg oddechowych. Aktywacja komórek zależna od przeciwciał IgE wykrywana jest zazwyczaj przed upływem 60 minut od momentu prowokacji alergenem. W ciągu kilku sekund zachodzi usieciwienie

alergenu przez receptory IgE na powierzchni komórek efektorowych, a następnie w ciągu kilku minut do uwolnienia mediatorów zapalnych. Syntetyzowane są również mediatory *de novo*, zwiększa się przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz dochodzi do powstania obrzęku, lokalnej stymulacji neurogenicznej oraz produkcji śluzu. W procesie nadwrażliwości typu I biorą udział: komórki tuczne, przeciwciała IgE, limfocyty Th₂, komórki ILC2, komórki dendrytyczne i komórki nabłonka dróg oddechowych. Zarówno SCIT jak i SLIT powoduje przejściowe podwyższenie poziomu alergenowo swoistych przeciwciał zaburzających zmiany stężeń w czasie naturalnej ekspozycji (Jutel 2018). **Bez względu na rodzaj stosowanego alergenu oraz drogę podawania szczepionki (podskórną lub podjęzykową) mechanizmy AIT są podobne** (Intema IA).

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

Immunoterapia podjęzykowa (SLIT)

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

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

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

Skuteczność SLIT

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

W prospektywnym badaniu kohortowym Marogna 2010, z 15-letnim okresem obserwacji, oceniano wyniki leczenia 75 pacjentów z chorobami alergicznymi dróg oddechowych o etiologii nadwrażliwości na roztocze kurzu domowego. U pacjentów przyjmujących immunoterapię podjęzykową przez 3 lata, wykazano utrzymywanie się korzyści klinicznej przez 7 lat po zakończeniu leczenia. Natomiast u pacjentów leczonych 4 lub 5 lat, okres ten

wynosił 8 lat. 15-letni okres obserwacji wykazał również wystąpienie przypadków uczuleń na kolejne alergeny u wszystkich pacjentów w grupie kontrolnej, którzy leczeni byli objawowo, w porównaniu do 11-21% pacjentów w grupie SLIT. Jako optymalny czas leczenia wskazano 4 lata (Marogna 2010).

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

Bezpieczeństwo SLIT

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

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

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

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

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

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

Standaryzacja

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

Produkty lecznicze do immunoterapii alergenowej stosowane u pacjentów z nadwrażliwością na alergeny roztoczy kurzu domowego powstają z naturalnych surowców w postaci wodnych wyciągów alergenów pozyskiwanych z czystych kultur *Dermatophagoides farinae* i *Dermatophagoides pteronyssinus*. W procesie wytwarzania szczepionek alergenowych roztoczy stosuje się jednak inne źródła materiałów wyjściowych oraz odmienne procesy dalszego przetwarzania. W związku z tym szczepionki wytwarzane przez producentów mogą się różnić. Standaryzacja wyciągów alergenowych ma na celu zapewnienie stałego składu preparatom stosowanych do celów diagnostycznych i terapeutycznych, co z kolei umożliwia

uzyskanie pewności, że stosujemy określone ilości alergenu głównego i produkt wywoła przewidywany skutek biologiczny (Henmar 2016). Acarizax® jest standaryzowanym wyciągiem alergenowym, wytwarzanym metodą frakcjonowania (Lyseng-Williamson 2016). Rutynowa analiza 20 partii produktu Acarizax® wykazała porównywalną zawartość alergenów głównych i alergenowość szczepionek, ze zmiennością nie przekraczającą 15% (Henmar 2016).

2.1.10 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- stronę internetową *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE,
- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Alergologicznego,
- stronę internetową bazy PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

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

Ograniczono się do najnowszych (opublikowane w 2018 r. i później) wytycznych polskich, światowych i europejskich (pominięto wytyczne z pojedynczych krajów lub tylko kilku krajów) oraz amerykańskich (towarzystw obejmujących całe USA, nie pojedyncze stany), pominięto wytyczne dedykowane chorym < 18 r.ż.

W przypadku polskich opracowań opublikowanych w 2018 r. lub w latach późniejszych odnaleziono publikację dotyczącą zintegrowanej opieki nad pacjentem (ang. *integrated care for patients*, ICPs) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa na podstawie najnowszych wytycznych ARIA z 2019 r. – „ARIA 2019 - zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa - Polska” (ARIA PL 2019), którą opisano w niniejszym rozdziale (patrz Tab. 12). Została ona opublikowana na stronie kwartalnika Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (*Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology*). Ponadto na stronie tej odnaleziono również publikacje na temat immunoterapii alergenowej, które, w związku z ich publikacją przez jednego lub dwóch autorów, nie można zakwalifikować jako wytycznych krajowych (Kowal 2018, Gocki 2018, Kowalski 2018, Gawlik 2018) – publikacje te opisano w rozdz. 2.1.9.1. W przypadku astmy odnaleziono standardy rozpoznawania i leczenia astmy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (STAN3T) z 2023 r. (STAN3T 2023 - publikacja Pawliczak 2023) oraz ich uzupełnienie o algorytmy postępowania (publikacja Majak 2023).

Pominięto wytyczne nakierowane na opiekę nad chorymi w dobie pandemii SARS-CoV-2 jako sytuacją szczególną. Należy jednak zauważyć, że zgodnie ze Stanowiskiem grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2 (aktualizacja 1.06.2020), nie ma żadnych danych wskazujących na możliwe niekorzystne związki AIT z podatnością na COVID-19 lub przebiegiem choroby (Kowalski 2020). Stanowisko to opisano w rozdz. 5.

Spośród międzynarodowych wytycznych odnaleziono (i opisano w poniższej tabeli) następujące wytyczne:

- dla AR

- światowe wytyczne *ICAR-Allergic Rhinitis 2023* (ICAR 2023) - *International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023*;

- światowe wytyczne *Allergic Rhinitis and its impact on Asthma* (ARIA) – Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence (Bosquet 2020 - w bibliografii pod ARIA 2019);
- europejskie wytyczne *the European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) z 2019 r. - EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma (Agache 2019);
- *the Joint Task Force on Practice Parameters* (JTFPP) – połączone wytyczne towarzystw amerykańskich (*the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology* (AAAAI) i *the American College of Asthma, Allergy, and Immunology* (ACAAI)) z 2020 r. – Rhinitis 2020: A practice parameter update (Dykiewicz 2020);

- dla astmy (ciężka astma jest bezwzględny przeciwwskazaniem do AIT - słabo lub źle kontrolowana astma stanowi bezwzględne, ale prawdopodobnie przejściowe, przeciwwskazanie do AIT; częściowo kontrolowana astma jest względnym przeciwwskazaniem do AIT, natomiast utrata kontroli astmy lub zaostrzenie stanowią czasowe przeciwwskazanie do AIT (Gawlik 2018); pominięto zatem wytyczne kliniczne dedykowane ciężkiej (lub niekontrolowanej) astmie;⁵ ponadto pominięto wytyczne dedykowane astmie zawodowej, ponieważ skupiono się przede wszystkim na astmie z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa):

- światowe wytyczne *Global Initiative for Asthma* (GINA) z 2023 r. – Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2023 update) (Global Initiative for Asthma 2023);
- europejskie wytyczne *the European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) z 2018 r. - EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis (Roberts 2018);
- wytyczne amerykańskiego towarzystwa *the National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP) 2020 – 2020 FOCUSED UPDATES TO THE Asthma Management Guidelines. A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group, w tym AT-A-GLANCE GUIDE i CLINICIAN'S GUIDE (NAEPP 2020 i publikacje Cloutier 2020, Cloutier 2020b);

- dla AIT

- światowe wytyczne *Allergic Rhinitis and its impact on Asthma* (ARIA) – 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy (Bosquet 2019 - w bibliografii pod ARIA 2019b);
- ścieżki terapeutyczne połączonych towarzystw światowych (ARIA) i europejskich (EAACI) z 2021 r. – ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy (Bosquet 2021).

⁵ W wytycznych dotyczących ciężkiej astmy ERS/ATS 2020 (Holguin F, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J. 2020 Jan 2;55(1):1900588. doi: 10.1183/13993003.00588-2019. Print 2020 Jan.) nie wymieniono AIT.

Ponadto planowane są wytyczne NICE na temat SQ HDM SLIT (ang. *the standardised quality (SQ) house dust mite (HDM) sublingual immunotherapy (SLIT)*) do leczenia alergicznego nieżytu nosa i astmy alergiczej wywołanej przez roztocze kurzu domowego (<https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11355>).

Opis wytycznych zebrano w poniższej tabeli a podsumowanie w kolejnym rozdziale.

Tab. 12. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące immunoterapii alergenowej w leczeniu ANN i astmy alergiczej*.

Organizacja, rok	Rekomendacje
Alergiczny nieżyt nosa**	
<p>ARIA 2019 - zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa - Polska (ARIA PL 2019)</p>	<p>Immunoterapia alergenowa jest skutecznym sposobem leczenia chorób alergicznnych wywoływanych przez alergeny wziewne. Stosowanie tej terapii powinno być jednak zazwyczaj ograniczone do starannie wybranych pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z zastosowania AIT.</p> <p>Immunoterapia alergenowa (AIT) to sprawdzona metoda leczenia ANN i astmy. Może być podawana drogą podjęzykową (SLIT) lub podskórną (SCIT).</p> <p>W zaleceniach ARIA 2019 opiekę zintegrowaną zaproponowano zarówno dla SCIT, jak i SLIT. W wytycznych ARIA immunoterapia alergenowa została uwzględniona dopiero w przypadku istotnego nasilenia objawów (VAS 5 i więcej) przy nieskuteczności farmakoterapii (patrz Rys. 5).</p> <p>Jednak w polskich warunkach AIT rekomenduje się jako metodę równoważną i równoległą do farmakoterapii (dotyczy starych zaleceń).</p> <p>EAACI zwraca uwagę, że AIT może być zastosowana u pacjentów z łagodniejszymi postaciami ANN, gdy chcemy osiągnąć efekt profilaktyki wtórnej rozwoju nowych uczuleń i progresji w kierunku astmy atopowej.</p> <p>Immunoterapia alergenowa powinna być zlecona przez specjalistę alergologa. Podejmowanie decyzji wspólnie z pacjentem jest niezbędnym elementem leczenia. Immunoterapia alergenowa w wielu krajach jest metodą kosztowną i powinna być oferowana pacjentom podlegającym stratyfikacji - patrz Rys. 6.</p> <p>W niektórych przypadkach AIT może być zalecana pacjentom, u których ANN jest kontrolowany za pomocą farmakoterapii, np. tym, u których może wystąpić astma indukowana przez czynniki środowiskowe, np. warunki powstające po burzy. Immunoterapię alergenową należy rozważyć nawet przy umiarkowanej postaci ANN, zwłaszcza (ale nie jedynie) u pacjentów z zaostrzeniami astmy w sezonie pyłkowym i mieszkających w regionach o wysokim zagrożeniu kontaktem z uczulającym pyłkiem roślin.</p> <p>Immunoterapia alergenowa nie powinna być brana pod uwagę u pacjentów z ciężką i/lub niekontrolowaną astmą.</p> <p><i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA) zatwierdziła SLIT dla astmy wywoływanej roztoczymi kurzu domowego. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego preparatu w formie tabletek stosowanego w SLIT w uczuleniu na roztocze kurzu domowego jest on przeciwwskazany w następujących grupach: 1) pacjenci, u których w czasie ostatnich 3 miesięcy wystąpiło ciężkie zaostrzenie astmy, 2) pacjenci z astmą i ostrym zapaleniem dróg oddechowych - w takiej sytuacji rozpoczęcie leczenia należy odłożyć do czasu ustąpienia infekcji, 3) pacjenci, u których na początku leczenia natężona objętość wydechuowa pierwszosekundowa (FEV₁) wynosi poniżej 70% oczekiwanej wartości (po właściwym leczeniu farmakologicznym). Immunoterapia alergenowa nie jest przeznaczona do leczenia zaostrzeń, a pacjenci muszą być informowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w razie nagłego pogorszenia się kontroli astmy. Początkowo AIT powinna być stosowana jako leczenie uzupełniające terapię lekami z grupy tzw. kontrolerów, a ich redukcja powinna następować stopniowo, pod nadzorem lekarza, zgodnie z wytycznymi. Żaden inny produkt do AIT nie został zatwierdzony w Unii Europejskiej jako główne wskazanie do astmy.</p>

Organizacja, rok	Rekomendacje
	<p>Immunoterapia alergenowa umożliwia kontrolę ANN oraz zapalenia spojówek i astmy jednocześnie. W dokumentach rejestracyjnych preparatu w formie tabletek do SLIT w uczuleniu na roztocze kurzu domowego wielochorobowość została uznana za wskazanie do terapii.</p> <p>Mechanizmy immunologiczne alergii u osób starszych mogą być inne niż u pacjentów w średnim wieku. Konieczne są dalsze badania potwierdzające skuteczność AIT u tych pacjentów.</p> <p>Podsumowując, immunoterapia swoista jest równoległym postępowaniem mającym charakter prewencji lub profilaktyki, a nie metody wskazanej u chorych, którzy nie reagują na farmakoterapię.</p>
ICAR-Allergic Rhinitis 2023	<p>Silna rekomendacja dla SCIT w porównaniu z brakiem terapii. Opcja zamiast SLIT.</p> <p>SCIT jest odpowiednią metodą leczenia u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej ulgi w wyniku leczenia objawowego lub którzy preferują tę terapię jako podstawową opcję leczenia, wymagają przedłużonych tygodni leczenia w ciągu roku i/lub chcą rozpocząć leczenie w celu uzyskania korzyści SCIT w odniesieniu do potencjalnej modyfikacji przebiegu choroby.</p> <p>Silna rekomendacja dla SLIT u pacjentów niezdolnych uzyskać właściwą ulgę na leczeniu farmakoterapią.</p> <p>Zalecane stosowanie preparatu SLIT w postaci tabletek lub roztworu wodnego u pacjentów (dorosłych i dzieci) z sezonowym i/lub całorocznym ANN, którzy chcą zmniejszyć objawy i stosowanie leków, a także ewentualnie zmniejszyć skłonność do rozwoju astmy lub nowych uczuleń na alergeny.</p> <p>Silna rekomendacja dla SLIT w postaci tabletek w opornym ANN.</p> <p>Tabletki SLIT zalecane są pacjentom z ciężkim lub opornym na leczenie ANN.</p>
Światowe wytyczne ARIA (<i>Allergic Rhinitis and its impact on Asthma</i>) 2019 (ARIA 2019 - Bosquet 2020)	<p>Algorytm oparty na wizualnej skali analogowej (VAS) został opracowany przez grupę ekspertów ARIA w celu doboru farmakoterapii chorych na ANN oraz intensyfikacji lub deintensyfikacji leczenia (patrz Rys. 5). Algorytm ARIA dotyczący alergicznego nieżyty nosa został zrewidowany przez grupę ekspertów i zaproponowano klasyfikację leczenia alergicznego nieżyty nosa, w której rozważenie skierowania do specjalisty i AIT odpowiadają grupie T5. Pozostałe grupy: T1 - niepowodujące senności leki przeciwhistaminowe H1 (podawane doustnie, donosowo i do oka), antagoniści receptora leukotrienowego lub kromony (podawane donosowo i do oka); T2 - donosowy glikokortykosteroid; T3 - donosowy glikokortykosteroid z azelastyną; T4 - krótki kurs terapii kortykosteroidem doustnym i leczenie uzupełniające.</p> <p>Wytyczne ARIA-GRADE nowej generacji stanowią zalecenia udoskonalone w oparciu o badania RWE i badania typu <i>chamber</i> - potwierdzają one większość zaleceń GRADE dotyczących alergicznego nieżyty nosa oraz klasyfikację leczenia alergicznego nieżyty nosa zaproponowaną przez ARIA, a algorytm zaproponowany na Rys. 5 jest już poparty tymi danymi.</p> <p>Algorytm ARIA nowej generacji - stwierdzono, że ogólny algorytm ARIA jest odpowiedni i nie ma potrzeby wprowadzania zmian; potwierdzono podejście <i>step-up</i> i <i>step-down</i> zaproponowane przez ekspertów ARIA w oparciu o algorytm ARIA, jednak różne kroki wymagają dalszej walidacji z RWE.</p>
europejskie wytyczne <i>European Academy of Allergy and Clinical</i>	<p>- AIT należy rozważyć w przypadku objawów silnie sugerujących alergicznego nieżyty nosa z zapaleniem spojówek lub bez; z udowodnionym uczuleniem IgE na 1 lub więcej istotnych klinicznie alergenów; i objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego pomimo strategii regularnych i/lub unikania alergenów.</p>

Organizacja, rok	Rekomendacje
Immunology (EAACI) 2018	<ul style="list-style-type: none">- AIT można również rozważyć w mniej nasilonym ANN, gdy pacjent chce skorzystać z jej długoterminowego wpływu na nieżyt nosa i możliwości zapobiegania astmie za pomocą AIT na pyłki traw.- Potrzebne są bardziej wystandaryzowane produkty z udokumentowanymi dowodami skuteczności w badaniach klinicznych.- Standaryzowane produkty AIT, których skuteczność została potwierdzona w dokumentacji klinicznej, powinny być stosowane, gdy są dostępne.- Przed rozpoczęciem leczenia określonym produktem zaleca się indywidualną ocenę dowodów dla danego produktu w odniesieniu do skuteczności.- Głównymi przeciwwskazaniami są: ciężka lub niekontrolowana astma; czynne, ogólnoustrojowe zaburzenia autoimmunologiczne; aktywny nowotwór złośliwy. Wymagana jest uważna ocena korzyści i ryzyka w przypadku ciężkich reakcji, leczenia beta-adrenolitykiem, ciężkiej choroby sercowo-naczyniowej, innych zaburzeń autoimmunologicznych, ciężkiej choroby psychicznej, słabego przestrzegania zaleceń i niedoboru odporności w wywiadzie. Przy podejmowaniu decyzji o przepisaniu AIT należy rozważyć indywidualne warunki pacjenta, a charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) należy przejrzeć pod kątem konkretnych przeciwwskazań do stosowania poszczególnych preparatów.- W przypadku każdego zalecenia przed rozpoczęciem leczenia określonym produktem zaleca się indywidualną ocenę dowodów na skuteczność produktu, biorąc pod uwagę niejednorodność wyników metaanalizy:<ul style="list-style-type: none">o Ciągły SCIT jest zalecany w przypadku sezonowego (stopień rekomendacji A dla dorosłych, B dla dzieci) lub całorocznego (stopień B dla dorosłych, C dla dzieci) ANN w celu krótkotrwałej korzyści u osób z chorobą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.o Przedsezonowy i przed/kosezonowy SCIT jest zalecany w przypadku sezonowego ANN w celu uzyskania krótkoterminowych korzyści (stopień A dla dorosłych, B dla dzieci).o Zarówno modyfikowane (alergoidy), jak i niemodyfikowane ekstrakty SCIT alergenów są zalecane w ANN w celu uzyskania krótkotrwałej korzyści (stopień A dla dorosłych, B dla dzieci).o Ciągły SCIT pyłkami traw jest zalecany w przypadku ANN w celu uzyskania krótko- i długoterminowej korzyści (stopień A dla dorosłych, B dla dzieci).o W przypadku sezonowych ANN zaleca się stosowanie przed/ kosezonowego lub ciągłego SLIT w celu uzyskania krótkoterminowych korzyści (stopień A).o SLIT w postaci tabletek, na pyłki lub HDM, może być zalecany w przypadku ANN w celu uzyskania krótkotrwałej korzyści (stopień A).o Roztwory wodne SLIT na pyłki mogą być zalecane w ANN w celu uzyskania krótkotrwałej korzyści (stopień B dla dorosłych, A u dzieci).o Wodnych roztworów SLIT do HDM nie można zalecać w przypadku ANN w celu uzyskania krótkotrwałej korzyści.o Ciągłe leczenie tabletkami SLIT (na pyłek traw) lub roztworem SLIT jest zalecane w przypadku ANN w celu uzyskania długotrwałych korzyści (stopień A).

Organizacja, rok	Rekomendacje
	<ul style="list-style-type: none">o Tabletkę SLIT na HDM można zalecić w przypadku ANN ze względu na długoterminowe korzyści (stopień B dla dorosłych, C dla dzieci).- Pacjentom z wieloma uczuleniami, którzy są polialergiczni na alergeny homologiczne pokrewne taksonomicznie, można zalecić otrzymywanie pojedynczego alergenu lub mieszaniny alergenów homologicznych z tej rodziny biologicznej, która obejmuje wszystkie główne alergeny (stopień A).- Pacjentom z polialergią na alergeny niehomologiczne można zalecić rozpoczęcie AIT albo od alergenu odpowiedzialnego za większość objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, albo oddzielne leczenie dwoma klinicznie najważniejszymi alergenami (stopień C).- AIT można zalecić zdrowym pacjentom w podeszłym wieku z ANN, których objawów nie można odpowiednio kontrolować za pomocą farmakoterapii (stopień A dla SLIT, B dla SCIT).- Jeśli pacjentki nie rozpoczęły AIT i są w ciąży, zaleca się, aby z rozpoczęciem terapii poczekać do zakończenia ciąży (stopień D).- Można zalecić, aby pacjenci stosujący SLIT byli kontrolowani co 3 miesiące, aby zmaksymalizować przestrzeganie zaleceń (stopień B).- Aby osiągnąć długotrwałą skuteczność, zaleca się stosowanie terapii przez minimum 3 lata (stopień A).- Zalecana jest premedykacja lekiem przeciwhistaminowym, ponieważ zmniejsza to częstość i nasilenie miejscowych i ogólnoustrojowych reakcji skórnych, ale nie eliminuje ryzyka innych ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym anafilaksji (stopień A).- Zaleca się, aby pacjenci odczekali w klinice co najmniej 30 minut po wstrzyknięciu SCIT (stopień C).- Zaleca się, aby SCIT był podawany przez kompetentny personel, przeszkolony w rozpoznawaniu objawów wczesnych reakcji ogólnoustrojowych lub anafilaksji, z natychmiastowym dostępem do sprzętu resuscytacyjnego i lekarza przeszkolonego w postępowaniu w przypadku anafilaksji (stopień C).- Zaleca się, aby pacjenci odczekali w klinice co najmniej 30 minut po początkowej dawce SLIT, a personel i sprzęt byli dostępni w celu opanowania każdej ciężkiej miejscowej lub ogólnoustrojowej reakcji lub anafilaksji (stopień C).- Zaleca się, aby pacjenci otrzymujący SLIT byli informowani o sposobach rozpoznawania i postępowania w przypadku działań niepożądanych, szczególnie ciężkich (stopień D). <p>Podsumowując, AIT należy rozważyć, jeśli wszystkie następujące kryteria są spełnione:</p> <ul style="list-style-type: none">- Umiarkowane do ciężkich objawy alergicznego nieżyty nosa +/- zapalenie spojówek po ekspozycji na klinicznie istotny alergen(y).- Potwierdzenie klinicznie istotnego(ych) uczulenia IgE.- Niewystarczająca kontrola objawów pomimo leków przeciwhistaminowych i/lub miejscowych kortykosteroidów oraz środków unikania alergenów i/lub niedopuszczalnych skutków ubocznych leków. <p>W wytycznych przedstawiono również porównanie SCIT vs SLIT. Wśród zalet SLIT wymieniono m.in. brak zastrzyków i możliwość przyjęcia preparatu od drugiej dawki w domu. Z kolei do wad SLIT należą: konieczność obserwacji w klinice po podaniu pierwszej</p>

Organizacja, rok	Rekomendacje
	<p>dawki; rzadko występujące umiarkowane do ciężkich reakcje ogólnoustrojowe (<1:500 szans w ciągu 3 lat); większość chorych doświadcza niewielkich, miejscowych działań niepożądanych, zwykle samoograniczających się; trzeba pamiętać o codziennym przyjmowaniu dawek w domu. Do przeciwwskazań dla SCIT należą: konieczność zastrzyków (zwykle co miesiąc w przypadku fazy podtrzymującej dawkę, więcej w przypadku fazy zwiększania dawki); po każdym wstrzyknięciu należy być obserwowanym przez co najmniej 30 minut w klinice; występujące umiarkowane do ciężkich ogólnoustrojowe reakcje alergiczne: szansa 1:2000 na wstrzyknięcie, mniej w przypadku alergoidów; częste, niewielkie, miejscowe działania niepożądane.</p>
<p><i>the Joint Task Force on Practice Parameters (JTFPP) – połączone wytyczne towarzystw amerykańskich (the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) i the American College of Asthma, Allergy, and Immunology (ACAAI)) 2020 (Dykiewicz 2020)</i></p>	<p>Rekomendacje JTFPP (CBS lub GRADE) dotyczące diagnostyki i leczenia nieżytu nosa w odniesieniu do AIT:</p> <p>Zalecenie 34 (CBS): Sugeruje się, aby AIT (podanie podskórne lub tabletki podjęzykowe) oferować poprzez wspólne podejmowanie decyzji z pacjentami z umiarkowanym/ ciężkim ANN, (1) u których unikanie alergenów i/lub farmakoterapia nie pozwalają na kontrolę choroby, lub (2) którzy wybierają immunoterapię jako preferowaną metodę leczenia (np. ze względu na chęć uniknięcia działań niepożądanych, kosztów lub długotrwałego stosowania farmakoterapii), i/lub (3) którzy chcą potencjalnej korzyści z immunoterapii w zapobieganiu lub zmniejszaniu nasilenia chorób współistniejących, takich jak astma. (siła zalecenia warunkowa, pewność dowodów umiarkowana).</p> <p>Zalecenie 35 (CBS): Sugeruje się rozważenie AIT (podanie podskórne lub tabletki podjęzykowe) u pacjentów z kontrolowaną łagodną/ umiarkowaną astmą ze współistniejącym ANN (siła zalecenia warunkowa, pewność dowodów umiarkowana)</p> <p>Inne:</p> <p>Podstawą obecnego leczenia miejscowego alergicznego nieżytu nosa jest unikanie alergenu i farmakoterapia. Jednak ostatnie dobrze kontrolowane badania sugerują, że jeśli można dokładnie zidentyfikować konkretny alergen wyzwalający, rozsądną opcją może być SCIT lub SLIT.</p> <p>Nie ma wystarczających dowodów, aby określić skuteczność lub bezpieczeństwo SCIT w wybranych subpopulacjach, takich jak osoby starsze, kobiety w ciąży, mniejszości rasowe i etniczne, mieszkańcy śródmieść, mieszkańcy wsi, u pacjentów z niedoborem odporności i chorobami autoimmunologicznymi oraz u osób z ciężką astmą. Jednak eksperci są zgodni co do tego, że nie ma bezwzględnej dolnej lub górnej granicy wieku dla rozpoczęcia AIT, że AIT można kontynuować, ale generalnie nie należy jej rozpoczynać w czasie ciąży, oraz że SCIT można rozważyć u pacjentek z niedoborem odporności i chorobami autoimmunologicznymi. Chociaż nie można jeszcze sformułować zaleceń dotyczących SLIT, istnieje jedno prospektywne badanie obserwacyjne, w którym 185 ciężarnych pacjentek z Indii leczono SLIT (nowo rozpoczęte leczenie u 24 i kontynuowane leczenie u 161) bez wzrostu wad wrodzonych w ciągu 6 lat obserwacji.</p> <p>Gdy istnieją wskazania kliniczne, decyzja o rozpoczęciu AIT zależy od wielu czynników, w tym między innymi od preferencji/ akceptowalności pacjenta, ostrzeżenia zaleceń lekarskich, wymagań dotyczących leków, odpowiedzi na unikanie alergenów oraz działań niepożądanych leków. Należy ocenić ryzyko i korzyści związane z podawaniem AIT pacjentom, którzy jednocześnie przyjmują leki blokujące receptory beta-adrenergiczne i inhibitory konwertazy angiotensyny i/lub cierpią na poważne choroby współistniejące.</p> <p>Podczas przyjmowania AIT pacjentów należy oceniać co najmniej co 12 miesięcy. Podczas gdy wielu pacjentów doświadcza trwałej klinicznej remisji choroby alergicznej po odstawieniu AIT, u innych może dojść do nawrotu choroby. Decyzję o kontynuacji skutecznej AIT należy z reguły podjąć po początkowym okresie 3-5 lat leczenia. Na tym etapie decyzja o kontynuacji</p>

Organizacja, rok	Rekomendacje
	<p>lub przerwaniu leczenia powinna być podejmowana w przypadku indywidualnego pacjenta na podstawie ciężkości choroby, korzyści uzyskanych z leczenia oraz wyгоды leczenia.</p> <p>Podsumowując, tabletki SCIT i SLIT są skuteczne w leczeniu AR i mogą pomóc w zapobieganiu i/lub leczeniu astmy alergicznej.</p>
Astma	
wytyczne Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (STAN3T) 2023	<p>Immunoterapia swoista, prowadzona pod kontrolą alergologa, powinna być stosowana u pacjentów, którzy chorują na alergiczny nieżyt nosa i astmę oskrzelową. Może być stosowana u pacjentów z astmą dobrze kontrolowaną. Zmniejsza liczbę zaostrzeń, poprawia kontrolę astmy oraz zmniejsza zapotrzebowanie na leki doraźne. Pozwala także na zmniejszenie dawek leków kontrolujących chorobę. Immunoterapia swoista stosowana u pacjentów, którzy chorują na alergiczny nieżyt nosa, a nie chorują na astmę, może znacząco zmniejszyć ryzyko zachorowania na astmę. Wydaje się, że największą skuteczność ma immunoterapia podskórna. Dane dotyczące immunoterapii podjęzykowej są mniej pewne.</p> <p>Ewentualna kwalifikacja do odczulania wymieniana jest w ramach prewencji w opiece koordynowanej w POZ.</p>
światowe wytyczne <i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA) 2023	<p>Rekomendacja GINA: w podejściu stopniowym leczenia astmy, w kroku 3 i 4 (z pięciu), u dorosłych pacjentów z ANN uczulonych na roztocze kurzu domowego, z suboptimalnie kontrolowaną astmą pomimo stosowania GKS (w dawkach od niskich po wysokie), u chorych z FEV₁ >70% wartości należnej, do rozważenia dodanie SLIT.</p> <p>Ponadto GINA obecnie jest w trakcie przeglądu dowodów klinicznych dla AIT w astmie i planuje zaktualizować swoje zalecenia na ten temat w oparciu o wnioski z tego przeglądu.</p> <p>Dotychczasowe zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SCIT: w porównaniu z opcjami farmakologicznymi lub unikaniem alergenów, potencjalne korzyści SCIT muszą zostać zważone względem ryzyka efektów ubocznych, niedogodności i kosztów wydłużonej terapii, w tym minimum półgodzinnego okresu oczekiwania po każdej iniekcji (siła dowodów D); - SLIT: u dorosłych pacjentów z ANN uczulonych na roztocze kurzu domowego, z utrzymującymi się objawami astmy pomimo stosowania GKS (w dawkach od niskich po średnie), do rozważenia dodanie SLIT, ale jedynie u chorych z FEV₁ >70% wartości należnej (siła dowodów B); jak dla każdej terapii, potencjalne korzyści SLIT dla indywidualnego pacjenta powinny zostać zważone względem ryzyka efektów ubocznych i kosztów dla pacjenta i systemu opieki zdrowotnej.
europejskie wytyczne <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i> (EAACI) 2019	<p>Wytyczne te dotyczą astmy alergicznej wywołanej roztoczymi kurzu domowego (HDM) (ponieważ jest to główny alergen astmy alergicznej i dostępne są dla niego najbardziej solidne dowody).</p> <p>Leczenie astmy opiera się głównie na kortykosteroidach i innych lekach kontrolujących, zalecanych w celu uzyskania i utrzymania kontroli astmy, zapobiegania zaostrzeniom i poprawy jakości życia. AIT jest niedostatecznie stosowany w astmie, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Warto zauważyć, że pacjenci z astmą alergiczną, którzy nie są odpowiednio kontrolowani za pomocą farmakoterapii (w tym leków biologicznych), stanowią niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.</p> <p>Ważnymi warunkami wstępnymi skutecznego leczenia HDM AIT są (a) wybór pacjentów z największym prawdopodobieństwem odpowiedzi na AIT oraz (b) zastosowanie wyciągów alergenowych i protokołów odczulania o udowodnionej skuteczności. Do tej pory tylko AIT z tabletkami HDM SLIT wykazało silne działanie u dorosłych w krytycznych punktach końcowych (zaostrzenia,</p>

Organizacja, rok	Rekomendacje
	<p>kontrola astmy i bezpieczeństwo). W związku z tym jest zalecany jako uzupełnienie regularnej terapii astmy u dorosłych z kontrolowaną lub częściowo kontrolowaną astmą alergiczną wywołaną przez HDM (zalecenie warunkowe, dowody o średniej jakości). HDM SCIT jest zalecany dla dorosłych i dzieci, a krople SLIT są zalecane dla dzieci z kontrolowaną astmą alergiczną spowodowaną HDM jako uzupełnienie regularnej terapii astmy w celu zmniejszenia objawów i zapotrzebowania na leki (zalecenie warunkowe, niska jakość danych).</p> <p>Rekomendacje dla SCIT:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. HDM SCIT jest zalecany u dzieci i dorosłych z kontrolowaną astmą alergiczną spowodowaną HDM jako leczenie dodane (<i>add-on</i>) do regularnej terapii w celu złagodzenia objawów i zmniejszenia stosowania leków (zalecenie warunkowe, dowody niskiej jakości). 2. HDM SCIT jest zalecany u dorosłych z kontrolowaną astmą alergiczną spowodowaną HDM jako leczenie dodane (<i>add-on</i>) do regularnej terapii w celu zmniejszenia AHR swoistego dla alergenu i poprawy jakości życia (zalecenie warunkowe, dowody niskiej jakości). <p>W zaleceniu tym większą wagę przywiązuje się do ryzyka interwencji SCIT, a mniejszą do korzyści wynikających ze zmniejszenia objawów i stosowanych leków oraz zmniejszenia AHR specyficznego dla alergenu</p> <p>Ze względu na brak dowodów nie można sformułować zaleceń dotyczących stosowania HDM SCIT w celu zmniejszenia częstości zaostrzeń, poprawy kontroli astmy i czynności płuc lub zmniejszenia niespecyficznego AHR.</p> <p>Rekomendacje dla SLIT w postaci kropli:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Krople HDM SLIT są zalecane u dzieci z kontrolowaną astmą alergiczną spowodowaną HDM jako leczenie dodane (<i>add-on</i>) w celu zmniejszenia objawów i stosowania leków (zalecenie warunkowe, dowody niskiej jakości). <p>Zalecenie to przywiązuje dużą wagę do zmniejszania objawów astmy i stosowanych leków, a także do łatwości podawania w domu z możliwością zmniejszenia zużycia zasobów.</p> <p>Ze względu na brak dowodów nie można podać zaleceń dotyczących stosowania kropli HDM SLIT u osób dorosłych z astmą alergiczną wywołaną przez HDM w celu zmniejszenia częstości zaostrzeń, poprawy kontroli astmy lub zmniejszenia swoistej i nieswoistej AHR.</p> <p>Rekomendacje dla SLIT w postaci tabletek:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tabletki HDM SLIT są zalecane u dorosłych z kontrolowaną i częściowo kontrolowaną astmą alergiczną spowodowaną HDM jako leczenie dodane (<i>add-on</i>) do regularnej terapii w celu zmniejszenia częstości zaostrzeń i poprawy kontroli astmy (zalecenie warunkowe, dowody o średniej jakości). <p>Zalecenie to przywiązuje dużą wagę do zmniejszenia zaostrzeń astmy i poprawy lub utrzymania kontroli astmy przy jednoczesnym zmniejszeniu dawki donosowych kortykosteroidów oraz łatwości podawania w domu przy potencjalnie zmniejszonym zużyciu zasobów.</p> <p>Ze względu na brak dowodów nie można podać zaleceń dotyczących stosowania tabletek HDM SLIT u dzieci lub dorosłych w celu poprawy czynności płuc lub jakości życia chorych na astmę lub zmniejszenia swoistej i nieswoistej AHR.</p> <p>Przeciwwskazania i środki ostrożności dotyczące HDM AIT u pacjentów z astmą alergiczną spowodowaną HDM:</p>

Organizacja, rok	Rekomendacje
	<ul style="list-style-type: none"> - HDM AIT jest przeciwwskazany w niekontrolowanej astmie. - Tabletki HDM SLIT można ostrożnie rozważyć w przypadku astmy częściowo kontrolowanej. - AIT nie należy rozpoczynać w ciąży (ale można ją kontynuować w ciąży). - AIT nie należy rozpoczynać u pacjentów z aktywnymi lub niekontrolowanymi chorobami autoimmunologicznymi (AID). - AIT nie należy rozpoczynać u pacjentów z aktywnym nowotworem złośliwym. - AIT można rozważyć z ostrożnością u pacjentów z kontrolowaną astmą leczonych beta-blokerami (BB) lub inhibitorami ACE (ACEI). - AIT nie jest zalecana u pacjentów z niedoborami odporności, aktywnymi infekcjami i infestacjami oraz niekontrolowanymi chorobami, takimi jak cukrzyca, nieswoiste zapalenie jelit, wrzód żołądka itp. <p>Podawanie HDM AIT nie powinno zakłócać ani zastępować farmakologicznego leczenia astmy, zgodnie z zaleceniami różnych wytycznych dotyczących astmy. Należy ją rozważyć tylko wtedy, gdy astma jest spowodowana alergią na HDM i jest kontrolowana, zapewniając perspektywę stopniowego zmniejszania leczenia kontrolującego przy jednoczesnym zmniejszeniu przyszłego ryzyka zaostrzeń astmy i działań niepożądanych związanych z lekami. Inną opcją, która wymaga dalszych badań, jest to, czy dodanie AIT do leczenia farmakologicznego w częściowo kontrolowanej astmie może ułatwić osiągnięcie kontroli astmy. Aby wesprzeć to podejście, potrzeba więcej danych dotyczących bezpieczeństwa.</p>
<p>wytyczne amerykańskiego towarzystwa <i>the National Asthma Education and Prevention Program</i> (NAEPP) 2020</p>	<p>Panel ekspertów zbadał skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zarówno SCIT, jak i SLIT w leczeniu astmy alergicznej⁶ i sformułował dwa zalecenia.</p> <p>Immunoterapię można podawać na dwa sposoby: podskórnie przez wstrzyknięcie (u osób w wieku 5 lat lub starszych) lub podjęzykowo w postaci płynu lub tabletki. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) nie zatwierdziła stosowania płynnej immunoterapii podjęzykowej ani immunoterapii w postaci tabletek do specyficznego leczenia astmy, ale tabletki w postaci tabletek zostały zatwierdzone przez FDA do leczenia ANN i zapalenia spojówek u osób w wieku 5 lat i starszych, którzy mają uczulenie na trawę północną oraz osoby w wieku 18 lat i starsze z uczuleniem na mieszkankę ambrozji i roztoczy.</p> <p>Przed otrzymaniem immunoterapii osoby z astmą muszą wykazać uczulenie alergiczne za pomocą jednej z dwóch metod:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Natychmiastowe testy skórne nadwrażliwości, a następnie ocena 15-20 minut później pod kątem bąbla i zaczerwienienia reakcji na badane alergeny. 2. Badania laboratoryjne do pomiaru poziomu przeciwciał IgE specyficznych dla antygeny (aeroalergenu) w próbce krwi. <p>SCIT (rekomendacja): U osób w wieku 5 lat i starszych z łagodną do umiarkowanej astmą alergiczną Panel Ekspertów warunkowo zaleca stosowanie immunoterapii podskórnej jako leczenia wspomagającego standardową farmakoterapię u osób, u których</p>

⁶ „Astma alergiczna” odnosi się do astmy, która staje się objawowa po ostrej ekspozycji na coś, na co dana osoba jest uczulona (podczas gdy w wielu badaniach klinicznych termin ten jest używany do opisu populacji chorych na astmę, którzy wykazują objawy uczulenia alergicznego na podstawie testów skórnych natychmiastowej nadwrażliwości lub testów immunoglobulin E w surowicy, niezależnie od tego, czy mają udokumentowane objawy po odpowiednim narażeniu; jednak nowsze badania immunoterapii wyraźniej udokumentowały obecność uczulenia i odpowiednich objawów po ekspozycji na alergeny).

Organizacja, rok	Rekomendacje
	<p>astma jest kontrolowana na początku immunoterapii, w okresie zwiększania jej dawki i w fazie podtrzymującej (zalecenie warunkowe, umiarkowana pewność dowodów).</p> <p>Rekomendacja dla SLIT dotyczy kroków 2-4 w podejściu stopniowym do leczenia astmy (gdzie krok 1 to leczenie astmy okresowej a kroki 2-6 to leczenie astmy przewlekłej; w krokach 5-6 z kolei do rozważenia jest dodanie leczenia biologicznego do terapii standardowej, np. anty-IgE, anty-IL5, anty-IL5R, anty-IL4/IL13).</p> <p>Panel Ekspertów warunkowo zaleca SCIT jako leczenie wspomagające u osób, u których wykazano uczulenie o podłożu alergicznym i dowody na pogorszenie objawów astmy po ekspozycji na odpowiedni antygen lub antygeny albo ostro (np. alergia na zwierzęta domowe), albo sezonowo (np. alergia na trawy lub ambrozję) lub przewlekłe (np. alergia na roztocza). Osoby, które przywiązują dużą wagę do możliwej niewielkiej poprawy jakości życia, kontroli objawów i ograniczenia stosowania leków długoterminowych i/lub doraźnych, a mniejszą wagę do ryzyka reakcji ogólnoustrojowych o szerokim zakresie ciężkości, mogą rozważyć SCIT jako terapię wspomagającą.</p> <p>W przypadku osób z astmą alergiczną Panel Ekspertów przedstawia następujące sugestie dotyczące wdrożenia SCIT:</p> <ul style="list-style-type: none">- Klinicyści mogą rozważyć SCIT u dorosłych i dzieci (na etapie rozwoju, na którym można wykazać uczulenie alergiczne) z astmą alergiczną, wywiadem zgodnym z czasowym powiązaniem nasilania się objawów z ekspozycją na alergeny wziewne oraz badaniami (jak opisano wcześniej), które potwierdzają tę sensytyzację.- Klinicyści mogą rozważyć zastosowanie SCIT u osób, u których astma nie jest dobrze kontrolowana przez ich obecną terapię, a lekarz prowadzący uważa, że ekspozycja na alergeny jest istotnym czynnikiem przyczyniającym się do tego braku kontroli astmy. Jednak klinicyści powinni próbować zoptymalizować kontrolę astmy przed rozpoczęciem SCIT, aby zmniejszyć potencjalne szkody.- Klinicyści mogą rozważyć SCIT u osób, u których astma jest dobrze kontrolowana dzięki stosowanej obecnie terapii, gdy osoby te i/lub ich klinicyści chcą zmniejszyć obciążenie lekami tych osób.- Oprócz oceny, czy osoba z astmą alergiczną ma odpowiednią historię przed rozważeniem SCIT, klinicyści muszą formalnie ocenić uczulenie alergiczne za pomocą natychmiastowego testu skórniego na nadwrażliwość lub testu in vitro na przeciwciała IgE swoiste dla antygeny. Ocena ta musi być przeprowadzona przez przeszkolonego pracownika służby zdrowia, wykwalifikowanego w przeprowadzaniu odpowiednich testów i interpretacji wyników. Potrzeba tego rodzaju specjalistycznych ocen, podobnie jak potrzeba wielu badań diagnostycznych i interwencji terapeutycznych, może ograniczać dostęp do opieki, w zależności od lokalnej dostępności tych badań i zakresu ubezpieczenia zdrowotnego pacjenta w zakresie badań.- Klinicyści nie powinni podawać SCIT osobom z ciężką astmą. Ponadto klinicyści nie powinni inicjować, zwiększać ani podawać podtrzymujących dawek SCIT, gdy pacjent ma objawy astmy. Osoby te powinny osiągnąć optymalną kontrolę astmy przed rozpoczęciem SCIT, aby zminimalizować szkody (reakcje ogólnoustrojowe) związane z SCIT, które mają tendencję do nasilania się wraz ze wzrostem wyjściowego nasilenia astmy.- Obecność uczulenia alergicznego jest konieczna, ale niewystarczająca do określenia fenotypu astmy alergicznej. Dodatni wynik testu może nie być związany z kontrolą astmy w czasie, ale zamiast tego może odzwierciedlać wrażliwość innego narządu (np. nosa w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa).

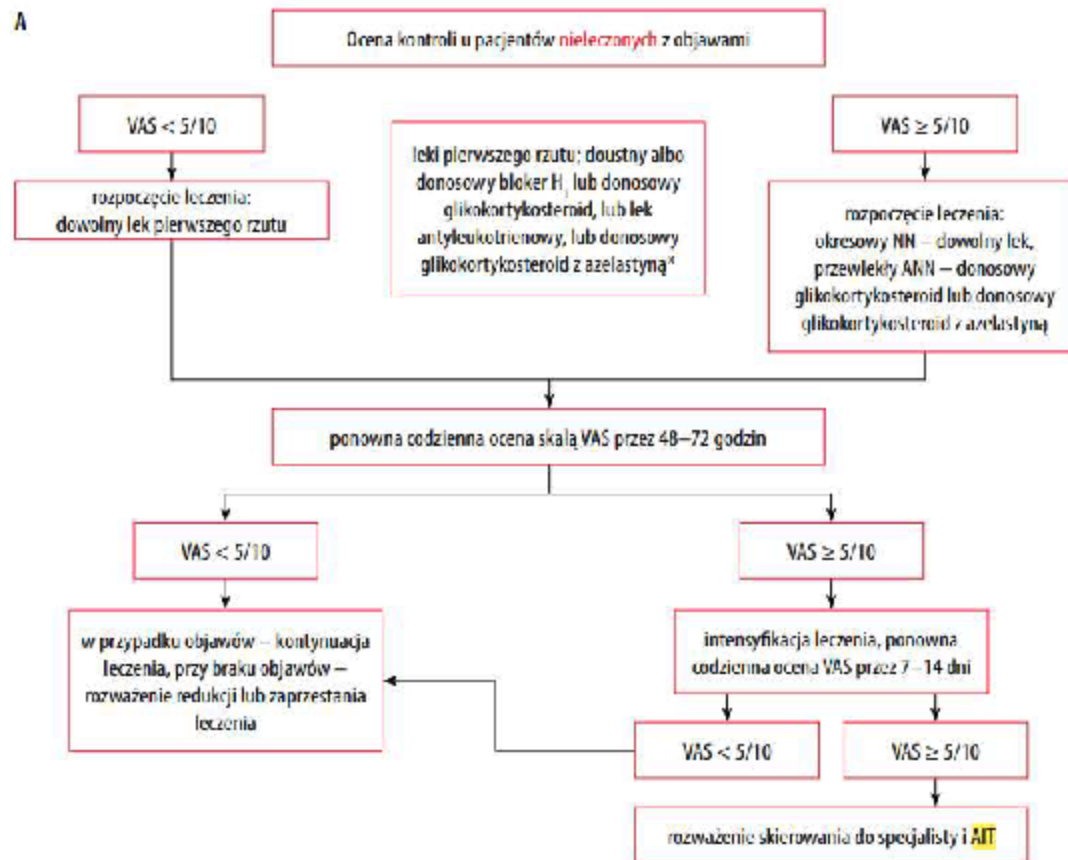
Organizacja, rok	Rekomendacje
	<ul style="list-style-type: none">- Ekspozycja na alergen może być jedynym mechanizmem wyzwalającym objawy astmy alergicznej lub może to być tylko jeden czynnik wyzwalający u danej osoby oraz inny czynnik lub czynniki (np. infekcje, ekspozycja na czynniki drażniące lub ćwiczenia fizyczne) mogą również odgrywać rolę w wywoływaniu objawów astmy alergicznej. Ze względu na heterogeny charakter astmy alergicznej określenie dokładnej skuteczności immunoterapii w zmniejszaniu alergicznego komponentu astmy u danej osoby może być trudne.- Klinicyści powinni podawać SCIT w swoich gabinetach i zapewniać bezpośredni nadzór ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji ogólnoustrojowych. Takie reakcje mogą obejmować szereg objawów anafilaktycznych dotyczących skóry (pokrzywka), dróg oddechowych (nieżyt nosa i astma), przewodu pokarmowego (nudności, biegunka i wymioty) oraz układu sercowo-naczyniowego (niedociśnienie i arytmie). Chociaż rzadko, zgłaszano zgony po wstrzyknięciach.- Osoby chore na astmę nie powinny podawać SCIT w domu.- Ponieważ klinicyści powinni podawać SCIT pod bezpośrednim nadzorem, odpowiednio przeszkolony personel powinien przygotowywać i podawać zastrzyki zgodnie ze schematem dawkowania dla każdej osoby, od fazy zwiększania dawki do fazy podtrzymującej. Sprzęt i personel powinien być dostępny do leczenia poważnych reakcji anafilaktycznych.- Jedną z potencjalnych korzyści SCIT jest jego działanie immunomodulujące, które może zmniejszać alergiczną odpowiedź zapalną. Tak więc SCIT może potencjalnie modyfikować przebieg choroby i z czasem zmniejszać kliniczną ekspresję lub nasilenie astmy.- Przed podaniem każdego wstrzyknięcia SCIT klinicyści powinni ocenić osoby z astmą pod kątem nasilenia objawów astmy, które sugerują niedawną utratę kontroli astmy. Lekarze powinni rozważyć czasowe wstrzymanie wstrzyknięć SCIT u pacjentów, u których objawy astmy uległy pogorszeniu, do czasu przywrócenia kontroli astmy. <p>SLIT (rekomendacja): U osób z przewlekłą astmą alergiczną Panel Ekspertów warunkowo odradza stosowanie immunoterapii podjęzykowej w leczeniu astmy (zalecenie warunkowe, umiarkowana pewność dowodów). Dowody, które przeanalizował Panel Ekspertów, nie przemawiają za stosowaniem SLIT w leczeniu astmy alergicznej. Jednak FDA zatwierdziła tabletki SLIT (ale nie preparaty wodne) do leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek. Osoby z tym schorzeniem, które również mają astmę, mogą odnieść korzyść ze stosowania SLIT, a jeśli tak, to korzyść ta najprawdopodobniej przybierze formę ograniczenia stosowania leków doraźnych i/lub długo terminowych leków kontrolnych.</p> <p>Na podstawie aktualnie dostępnych danych Panel Ekspertów nie zaleca stosowania SLIT w leczeniu astmy alergicznej. SLIT jest korzystny w przypadku alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek. U osoby ze współistniejącą astmą alergiczną SLIT w przypadku alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek może również zmniejszać objawy astmy alergicznej (i ten potencjał uzasadnia warunkowość zalecenia). Dla osób, u których objawy astmy alergicznej odnoszą korzyści z zastosowania SLIT w przypadku alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, panel ekspertów oferuje następujące sugestie.</p> <ul style="list-style-type: none">- Klinicysta powinien podać pierwszą dawkę SLIT w gabinecie, a chory z astmą powinna odczekać w gabinecie co najmniej 30 minut po otrzymaniu dawki. Jeśli nie wystąpią żadne problemy, chory może kontynuować dawkowanie SLIT w domu. Chorzy otrzymujący SLIT powinni najlepiej mieć receptę na epine frynę do wstrzykiwań i otrzymać informacje na temat podawania tego leku.

Organizacja, rok	Rekomendacje
	- Obecnie tylko preparaty SLIT w tabletkach do mieszanki ambrozji i roztoczy kurzu domowego oraz trawy pólnocej mają aprobatę FDA do leczenia alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek lub bez. SLIT nie jest zatwierdzony przez FDA specyficznie do leczenia astmy.
Immunoterapia alergenowa	
ARIA 2019 - zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa - Polska (ARIA PL 2019)	Dotyczy również ogólnie AIT - patrz wyżej (początek tabeli)
Światowe wytyczne ARIA (<i>Allergic Rhinitis and its impact on Asthma</i>) 2019 (ARIA 2019b - Bosquet 2019)	<p>Immunoterapia alergenowa (AIT) jest sprawdzoną opcją terapeutyczną w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i/lub astmy. Decyzja o przepisaniu pacjentowi AIT powinna być zindywidualizowana i oparta na istotności alergenów, utrzymywaniu się objawów pomimo odpowiednich leków zgodnie z wytycznymi oraz dostępności dobrej jakości i skutecznych ekstraktów. Ekstrakty alergenów nie mogą być uważane za leki generyczne.</p> <p>Immunoterapia powinna być oferowana pacjentom podlegającym stratyfikacji - patrz Rys. 6.</p> <p>Nie ma obecnie dostępnych zatwierdzonych biomarkerów, które mogłyby przewidzieć sukces AIT.</p> <p>Krople lub tabletki alergenowe (SLIT) charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje. Po przyjęciu pierwszej dawki pod nadzorem lekarza SLIT można stosować w domu.</p> <p>Przestrzeżenie planu AIT ma decydujące znaczenia dla jej skuteczności.</p> <p>U młodzieży i dorosłych AIT należy zarezerwować dla pacjentów z umiarkowanym/ciężkim nieżytem nosa lub astmą o umiarkowanym nasileniu, u których pomimo odpowiedniej farmakoterapii i przestrzegania zaleceń nadal występują zaostrzenia, które wydają się być związane z ekspozycją na alergen, z wyjątkiem niektórych szczególnych przypadków. Immunoterapia może być jeszcze bardziej korzystna u pacjentów z wielochorobowością.</p> <p>U dzieci AIT może zapobiegać wystąpieniu astmy u pacjentów z nieżytem nosa.</p> <p>MACVIA opracowała prosty algorytm postępowania stopniowego w ANN - patrz Rys. 5 (chorzy wcześniej leczeni). Algorytm dla astmy nie jest jeszcze dostępny.</p> <p>Niekontrolowana astma jest przeciwwskazaniem do AIT. <i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA) zatwierdziła SLIT dla astmy wywołanej roztoczymi kurzu domowego.</p> <p>Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu AIT u starszych pacjentów, lekarze muszą mieć mocne przesłanki co do roli określonych alergenów w ANN lub astmie u tych pacjentów oraz wziąć pod uwagę niealergiczne choroby współistniejące, które mogą mieć wpływ na bezpieczeństwo AIT.</p> <p>Narzędzia mHealth są obiecujące w przypadku stratyfikacji i obserwacji pacjentów.</p> <p>Wnioski: AIT jest skuteczną metodą leczenia chorób alergicznych wywołanych alergenami wziewnymi. Jej stosowanie powinno być jednak ograniczone do starannie wyselekcjonowanych pacjentów, którzy nie reagują na odpowiednią farmakoterapię zgodnie z wytycznymi i dla których dostępna jest skuteczna i opłacalna AIT.</p>

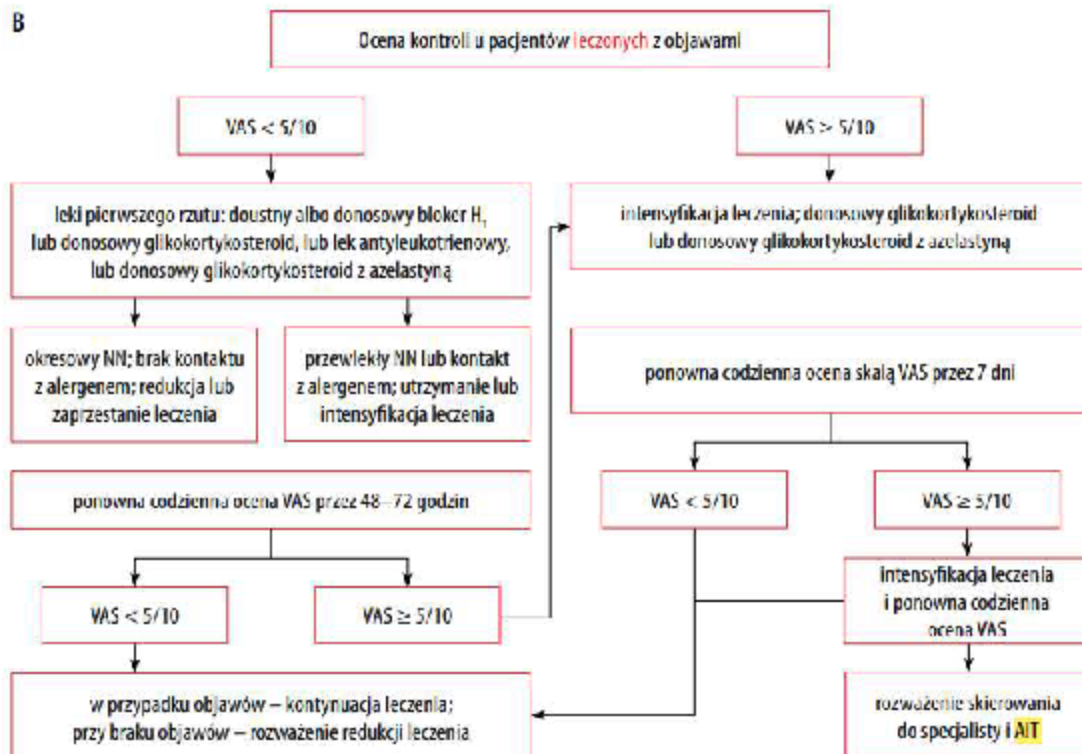
Organizacja, rok	Rekomendacje
ścieżki terapeutyczne połączonych towarzystw światowych (ARIA) i europejskich (EAACI) 2021	<p>ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy (Bousquet 2021)</p> <p>AIT jest sprawdzoną opcją terapeutyczną w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, zapalenia spojówek i/lub astmy przy użyciu SLIT lub SCIT.</p> <p>AIT jest jednak droższa niż leczenie objawowe chorób alergicznymi (z wyłączeniem leków biologicznych). Uzasadnione jest jego zastosowanie: (i) u pacjentów z nieżytem nosa niekontrolowanym w inny sposób za pomocą leczenia objawowego lub (ii) jako uzupełnienie regularnego leczenia astmy u pacjentów z astmą kontrolowaną lub częściowo kontrolowaną, uczulonych na roztocza kurzu domowego, w celu zmniejszenia zaostrzeń astmy, ratowania i kontrolowania leków i poprawy jakości życia.</p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo niektórych produktów wykazano w odpowiednich badaniach klinicznych z udziałem dorosłych i dzieci. Ekstrapolacja na nieprzebadane produkty, alergeny lub populację inną niż oceniana w badaniu nie jest właściwa i niezgodna z aktualnymi wytycznymi, ponieważ w AIT nie ma efektu klasy.</p> <p>W chorobach alergicznymi stratyfikacja pacjentów jest wymagana w celu:</p> <ul style="list-style-type: none">- zaproponowania odpowiedniej farmakoterapii.- zidentyfikowania najbardziej odpowiednich kandydatów do AIT.- zmniejszenia ilości czasu i zasobów potrzebnych do dopasowania odpowiedniego pacjenta do optymalnego programu zarządzania opieką.- Optymalizacji kosztów, ponieważ drogie interwencje terapeutyczne nie są konieczne lub odpowiednie dla wszystkich pacjentów. <p>Immunoterapia powinna być oferowana pacjentom podlegającym stratyfikacji - patrz Rys. 6.</p> <p>Nie ma obecnie dostępnych zatwierdzonych biomarkerów, które mogłyby przewidzieć sukces AIT.</p> <p>Narzędzia mHealth są obiecujące w przypadku stratyfikacji i oceny pacjentów.</p> <p>Algorytmy stosowania AIT u chorych z ANN i astmą przedstawiono odpowiednio na Rys. 7 i Rys. 8.</p> <p>AIT w ANN została uwzględniona dopiero w przypadku istotnego nasilenia objawów (VAS 5 i więcej) przy nieskuteczności farmakoterapii.</p> <p>U pacjentów ze współistniejącym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i uczuleniem na roztocza kurzu domowego - z utrzymującymi się objawami astmy pomimo stosowania małych i umiarkowanych dawek GKS wziewnych - można rozważyć SLIT, jeśli FEV₁ >70% wartości należnej.</p> <p>SLIT przeciw roztoczom kurzu domowego należy początkowo rozważyć jako terapię dodatkową do leczenia kontrolującego, a zmniejszanie leków kontrolujących astmę należy przeprowadzać stopniowo pod nadzorem lekarza.</p> <p>Immunoterapia nie jest wskazana w leczeniu ostrych zaostrzeń, a pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zwrócenia się o pomoc lekarską w przypadku nagłego pogorszenia astmy.</p> <p>Krople lub tabletki alergenowe charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje alergenów.</p>

AHR - nadreaktywność dróg oddechowych (ang. *airway hyperreactivity*); CBS - oświadczenie oparte na konsensusie (ang. *consensus based statement*); GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; VAS - wizualna skala analogowa (ang. *visual analogue scale*); JTFPP - *Joint Task Force on Practice Parameter*; * i leczenia alternatywnego, jeśli dotyczy; ** pomimo tego, że tytuły wytycznych odnoszą się do ANN, dotyczą one również stosowania AIT w astmie.

Rys. 5. Algorytm typu step-up u pacjentów nieleczonych (A; ARIA PL 2019, ARIA 2019)/ leczonych (B; ARIA PL 2019, ARIA 2019, ARIA 2019b), z użyciem wizualnej skali analogowej (VAS) (młodzież w wieku dojrzewania i osoby dorosłe).

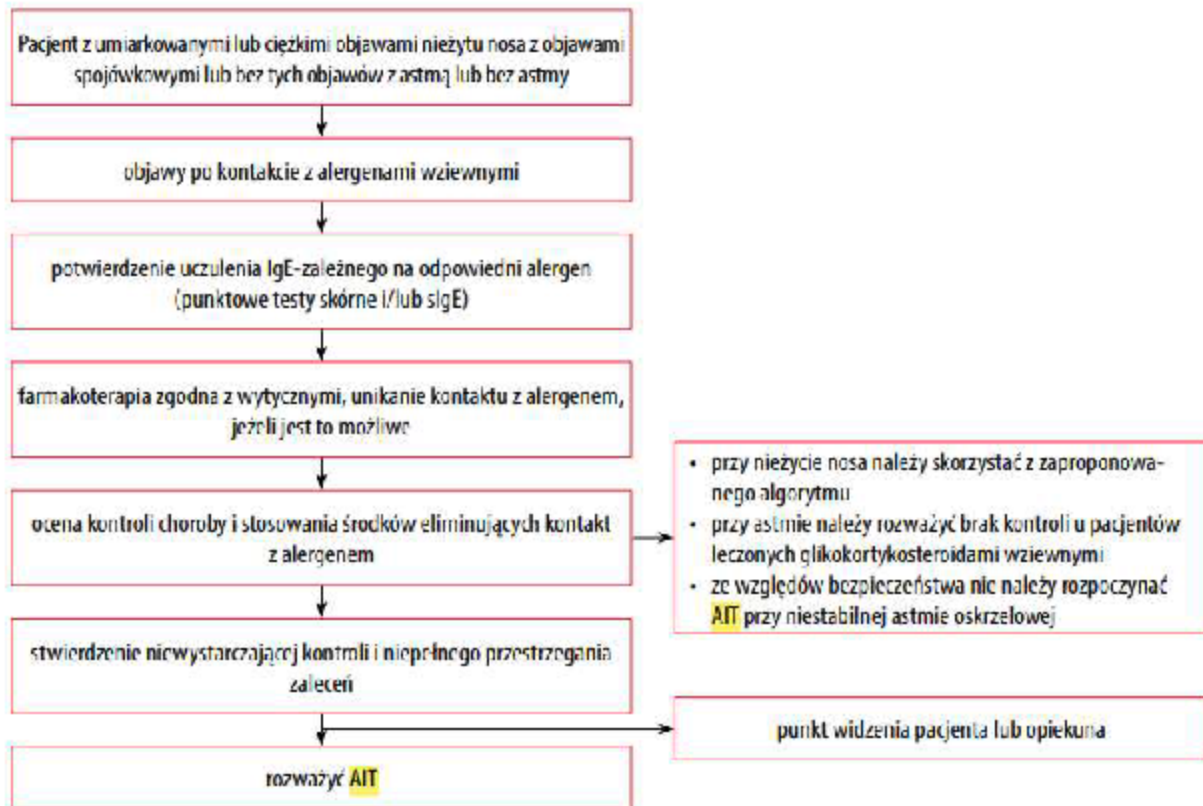


*Rozważenie donosowego glikokortykosteroidu z azelastyną, gdy wcześniejsze leczenie było nieskuteczne.



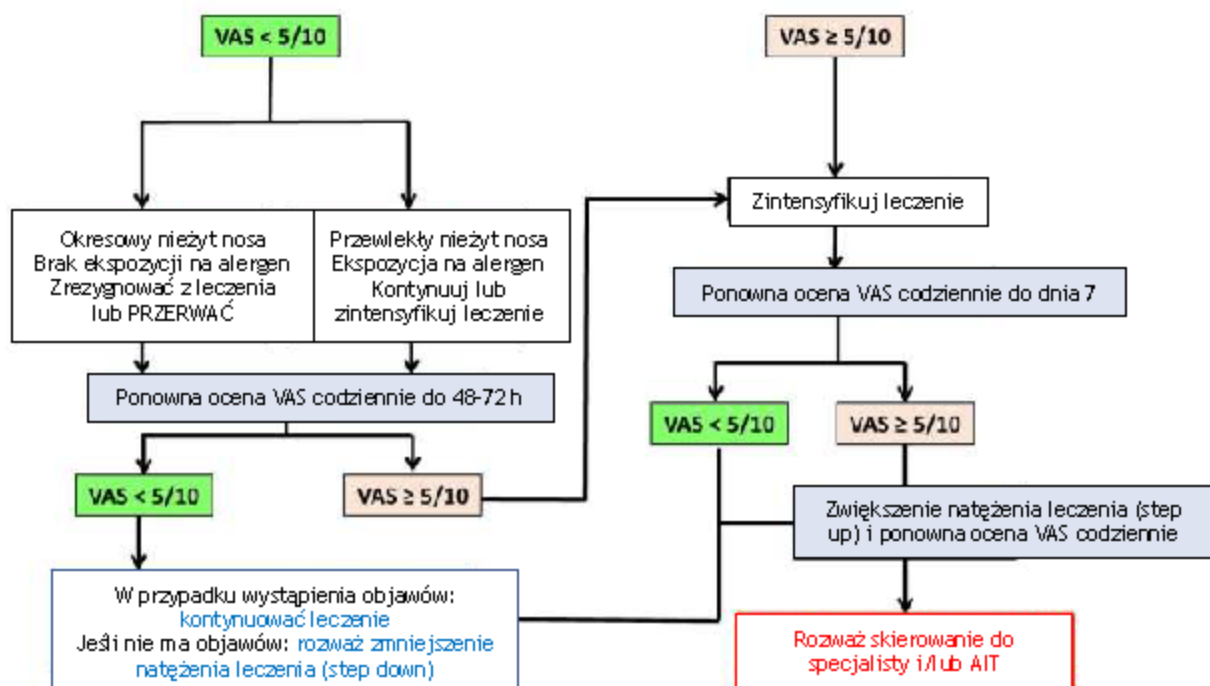
Proponowany algorytm uwzględnia etapy leczenia i preferencje pacjenta. Poziomy VAS we współczynniku. Jeśli po rozpoczęciu leczenia utrzymują się objawy oczne, należy uzupełnić postępowanie o leczenie do spojówkowe.

Rys. 6. Schemat medycyny precyzyjnej (spersonalizowanej) w immunoterapii alergennej (ARIA PL 2019, ARIA 2019b, ARIA-EAACI 2021*).

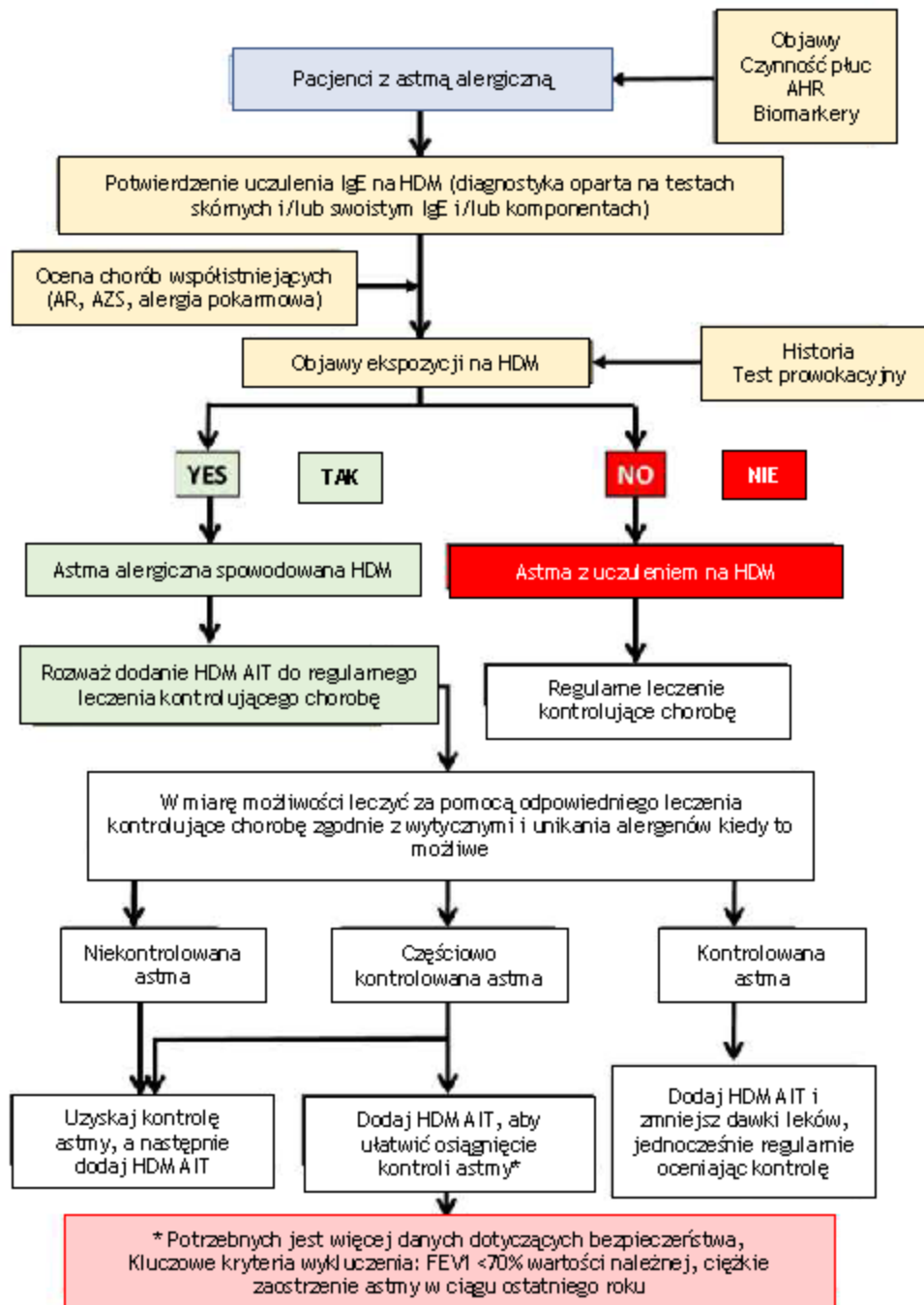


* dla ARIA-EAACI 2021 w przypadku HDM-astmy (HDM - roztocze kurzu domowego) patrz Rys. 8

Rys. 7. Algorytm leczenia z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (VAS) młodzieży i dorosłych (ARIA-EAACI 2021).



Rys. 8. Algorytm stosowania AIT w astmie (ARIA-EAACI 2021).



2.1.10.1 Podsumowanie

Celem leczenia ANN jest kontrola objawów i zmniejszenie stanu zapalnego. Tam, gdzie to możliwe, można zalecić unikanie alergenów. Skuteczne unikanie alergenów jest jednak często niewykonalne. Wielu pacjentów polega na farmakoterapii, na przykład doustnymi lub miejscowymi lekami przeciwhistaminowymi, kortykosteroidami donosowymi, miejscowymi kromoglikanami lub antagonistami receptora leukotrienowego. Jednak te terapie nie zmieniają naturalnej historii ANN i mogą również wywoływać działania niepożądane. Dodatkowo, pomimo przyjmowania leków, znaczna liczba pacjentów nadal doświadcza objawów, które pogarszają ich jakość życia. **Immunoterapia alergenowa (AIT) polegająca na podskórnym (SCIT) lub podjęzykowym (SLIT) podaniu alergenu (alergenów) może nie tylko odczulić pacjenta, a tym samym złagodzić objawy, ale także przynieść długoterminowe korzyści kliniczne, które mogą utrzymywać się przez lata po odstawieniu leczenia. Immunoterapia alergenowa stanowi obecnie jedyne dostępne leczenie, które jest ukierunkowane na podłoże patofizjologiczne choroby i może modyfikować przebieg choroby (Roberts 2018).**

Leczenie astmy opiera się głównie na kortykosteroidach i innych lekach kontrolujących, zalecanych w celu uzyskania i utrzymania kontroli astmy, zapobiegania zaostrzeniom i poprawy jakości życia. AIT jest niedostatecznie stosowany w astmie, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Warto zauważyć, że pacjenci z astmą alergiczną, którzy nie są odpowiednio kontrolowani za pomocą farmakoterapii (w tym leków biologicznych), stanowią niezaspokojoną potrzebę zdrowotną (Agache 2019- EAACI). Immunoterapia swoista, prowadzona pod kontrolą alergologa, powinna być stosowana u pacjentów, którzy chorują na alergiczny nieżyt nosa i astmę oskrzelową. Może być stosowana u pacjentów z astmą dobrze kontrolowaną. **Zmniejsza liczbę zaostrzeń, poprawia kontrolę astmy oraz zmniejsza zapotrzebowanie na leki doraźne. Pozwala także na zmniejszenie dawek leków kontrolujących chorobę. Immunoterapia swoista stosowana u pacjentów, którzy chorują na alergiczny nieżyt nosa, a nie chorują na astmę, może znacząco zmniejszyć ryzyko zachorowania na astmę (STAN3T - polskie).**

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

Immunoterapia alergenowa jest skutecznym sposobem leczenia chorób alergicznych wywoływanych przez alergeny wziewne (ARIA PL 2019, ARIA 2019b). Jest sprawdzoną opcją terapeutyczną w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i/lub astmy (ARIA 2019b, ARIA-EAACI 2021).

Ogólnie u dorosłych AIT należy zarezerwować dla pacjentów z umiarkowanym/ciężkim nieżytem nosa lub astmą o umiarkowanym nasileniu, którzy nie reagują wystarczająco na odpowiednią farmakoterapię (ARIA 2019b; w poszczególnych wytycznych dochodzą do tych zapisów doprecyzowania jak niżej).

W wytycznych ARIA immunoterapia alergenowa w ANN została uwzględniona dopiero w przypadku istotnego nasilenia objawów (VAS 5 i więcej) przy nieskuteczności farmakoterapii (ARIA 2019, ARIA-EAACI 2021). Z kolei w wytycznych polskich stwierdzono, że immunoterapia swoista jest równoległym postępowaniem mającym charakter prewencji lub profilaktyki, a nie metody wskazanej u chorych, którzy nie reagują na farmakoterapię (ARIA PL 2019). Zgodnie z wytycznymi europejskimi EAACI AIT należy rozważyć w ANN w przypadku

umiarkowanych do ciężkich objawów ANN, u chorych z potwierdzonym klinicznie istotnym uczuleniem IgE oraz z niewystarczającą kontrolą objawów pomimo leków przeciwhistaminowych i/lub miejscowych kortykosteroidów oraz unikania alergenów i/lub niedopuszczalnych skutków ubocznych leków (Roberts 2018). Z kolei zgodnie z wytycznymi amerykańskimi AIT (SCIT lub SLIT) zalecane jest u pacjentów z umiarkowanym/ ciężkim ANN, u których unikanie alergenów i/lub farmakoterapia nie pozwalają na kontrolę choroby, lub którzy wybierają immunoterapię jako preferowaną metodę leczenia (np. ze względu na chęć uniknięcia działań niepożądanych, kosztów lub długotrwałego stosowania farmakoterapii), i/lub którzy chcą potencjalnej korzyści z immunoterapii w zapobieganiu lub zmniejszaniu nasilenia chorób współistniejących, takich jak astma (Dykiewicz 2020).

Zgodnie z najnowszymi światowymi wytycznymi oraz połączonymi wytycznymi europejskimi i światowymi do rozważenia jest dodanie SLIT u dorosłych pacjentów z ANN uczulonych na roztozce kurzu domowego, z suboptymalnie kontrolowaną astmą pomimo stosowania GKS, u chorych z FEV₁ >70% wartości należnej (GINA 2023, ARIA-EAACI 2021), podczas gdy wytyczne amerykańskie zalecają SCIT u osób z łagodną do umiarkowanej astmą alergiczną jako leczenia wspomagającego standardową farmakoterapię (NAEPP 2020). Z kolei w wytycznych europejskich, dedykowanych astmie alergicznnej spowodowanej roztozczami kurzu domowego zaleca się stosowanie zarówno SLIT jak i SCIT. SCIT zalecany jest u dorosłych z kontrolowaną astmą alergiczną spowodowaną HDM jako leczenie dodane (*add-on*) do regularnej terapii w celu złagodzenia objawów i deintensyfikacji farmakoterapii, czy poprawy jakości życia. Z kolei SLIT zalecany jest u dorosłych (w postaci tabletek) **z kontrolowaną i częściowo kontrolowaną astmą alergiczną spowodowaną HDM** jako leczenie dodane (*add-on*) do regularnej terapii **w celu zmniejszenia częstości zaostrzeń i poprawy kontroli astmy** (Agache 2019). Immunoterapia alergenowa nie powinna być brana pod uwagę u pacjentów z ciężką i/lub niekontrolowaną astmą (Roberts 2018, ARIA 2019b).

Podsumowując, w wytycznych leczenia ANN i astmy alergicznnej wywołanymi przez kurz domowy można stosować SLIT i SCIT (jedynie w niektórych wytycznych zalecane jest stosowanie jednego z nich), stanowiącymi metodę leczenia przyczynowego. Poniżej przytoczono najważniejsze zalety i wady SCIT i SLIT.

Wśród zalet SLIT wymieniono m.in. brak zastrzyków i możliwość przyjęcia preparatu od drugiej dawki w domu. Z kolei do wad SLIT należą: konieczność obserwacji w klinice po podaniu pierwszej dawki; rzadko występujące umiarkowane do ciężkich reakcje ogólnoustrojowe (<1:500 szans w ciągu 3 lat); większość chorych doświadcza niewielkich, miejscowych działań niepożądanych, zwykle samoograniczających się; trzeba pamiętać o codziennym przyjmowaniu dawek w domu. Do przeciwwskazań dla SCIT należą: konieczność zastrzyków (zwykle co miesiąc w przypadku fazy podtrzymującej dawkę, więcej w przypadku fazy zwiększania dawki); po każdym wstrzyknięciu należy być obserwowanym przez co najmniej 30 minut w klinice; występujące umiarkowane do ciężkich ogólnoustrojowe reakcje alergiczne: szansa 1:2000 na wstrzyknięcie, mniej w przypadku alergoidów; częste, niewielkie, miejscowe działania niepożądane (Roberts 2018 - wytyczne europejskie).

W związku z powyższym SLIT wydaje się technologią lepiej odpowiadającą preferencjom pacjenta, z uwagi na brak konieczności częstych wizyt lekarskich, lepszą tolerancję leczenia oraz rzadsze występowanie reakcji systemowych.

2.1.11 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli chorzy (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze 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 dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta).

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

Liczebność populacji docelowej oszacowano w osobnym dokumencie - patrz Analiza wpływu na budżet.

3 Interwencja

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

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

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

3.1 Charakterystyka interwencji

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

Tab. 13. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego, zawierający 12 SQ-HDM [®] w liofilizacie podjęzykowym; biały lub prawie biały wytłoczony liofilizat podjęzykowy; blistry aluminium w tekturowym pudełku; każdy blister zawiera 10 liofilizatów podjęzykowych. Produkt Acarizax® jest dostępny w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none">• 30 szt., kod EAN: 05909991257521;• 90 szt., kod EAN: 05909991257538.
Kod ATC i nazwa grupy	Wyciągi alergenowe, roztocze kurzu domowego; kod ATC: V01AA03
Substancja czynna	<i>Dermatophagoides pteromyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i>
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: <ul style="list-style-type: none">• umiarkowany do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy;• astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta.
Dawkowanie	Zalecana dawka dla osób dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) to jeden liofilizat doustny (12 SQ-HDM) na dobę. Należy oczekiwać, iż początek działania klinicznego wystąpi po 8-14 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia wskazują, że modyfikacja choroby występuje po okresie 3 lat stosowania immunoterapii alergenowej. Jeśli w ciągu pierwszego roku leczenia produktem

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

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

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 14. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 stycznia 2016 roku (URPL). Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 grudnia 2020 roku.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Acarizax® jest wskazany do stosowania u dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatkowego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: <ul style="list-style-type: none">• umiarkowany do ciężkiego alergicznego nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy;• astma oskrzelowa, wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocze kurzu domowego. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta. Produkt leczniczy Acarizax® jest wskazany do stosowania u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatkowego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżyty nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu.

3.1.2 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Acarizax® nie należy stosować w następujących przypadkach:

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

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

3.1.3 Przedawkowanie

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

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.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

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

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

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

* w badaniach klinicznych kaszel obserwowano z taką samą częstością występowania u pacjentów stosujących produkt Acarizax®, jak w grupie pacjentów przyjmujących placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich systemowych reakcji alergicznych, w tym anafilaksji. Dlatego ważnym środkiem ostrożności jest podanie pierwszej dawki liofilizatu pod kontrolą lekarza. Jednakże, ciężkie, uogólnione reakcje alergiczne wystąpiły po podaniu kolejnych dawek.

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. Zgłaszano przypadki przelomu nadciśnieniowego w wyniku niewydolności oddechowej, które występowały krótko po podaniu produktu Acarizax®. W takich przypadkach leczenie powinno być przerwane na stałe lub do czasu, aż lekarz nie zaleci inaczej.

Dzieci i młodzież

Acarizax® nie jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i brak danych dotyczących leczenia produktem ACARIZAX dzieci w wieku poniżej 5 lat. Częstość występowania, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych, zgłaszanych u młodzieży były podobne do występujących u dorosłych.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM w postaci liofilizatów doustnych (Acarizax®) jest refundowany w leczeniu młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E) (Obwieszczenie MZ).

3.2.1 Warunki refundacji dla standaryzowanego wyciągu 12 SQ-HDM

Wnioskowane jest rozszerzenie refundacji produktu Acarizax® w ramach istniejącej grupy limitowej (214.7, Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego) przy zachowaniu obowiązującego w grupie limitu finansowania.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla produktu Acarizax® o populację dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów:

- umiarkowany do ciężkiego alergicznego nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy;
- astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta).

Tab. 15. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Acarizax®, liofilizat doustny, 30 szt. kod EAN: 05909991257521 - [REDACTED] PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	214.7, Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowany do ciężkiego alergicznego nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; • astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Tak ([REDACTED])*

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

Produkt leczniczy Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* w postaci liofilizatu doustnego jest aktualnie refundowany w leczeniu młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 17. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E) (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest rozszerzenie finansowania produktu Acarizax® w ramach istniejącej grupy limitowej 214.7, Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30% oraz przy jednoczesnym zachowaniu obowiązującego w grupie 214.7 limitu finansowania.

Zgodnie z Ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności (Ustawa refundacyjna):

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
 - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3 (Ustawa refundacyjna 2011).

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 14 września 2023 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2024 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2023 roku ustalono na 4 242 PLN (Rozporządzenie RM).

Produkt leczniczy Acarizax®, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu **finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2024 r. (212,10 PLN) i wynosi 121,35 PLN (121,38 PLN przy zmianie marży detalicznych od stycznia 2025 r.)**. W związku z powyższym koszt miesięcznej terapii produktem leczniczym Acarizax® spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności 30% (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy).

do 17 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) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżyty nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy (Zlecenie nr 108/2020).

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

Tab. 18. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia alergicznego nieżyty nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocze kurzu domowego.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2020 z dnia 21 września 2020 roku; Rekomendacja nr 68/2020 z dnia 28 września 2020 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae), liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 szt., kod EAN: 5909991257521, we wskazaniu: leczenie młodzieży (w wieku od 12 do 17 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) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżyty nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem [...].</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u> Preparat Novo-Helisen Depot® jest aktualnie stosowany w tym wskazaniu w populacji pediatrycznej, pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatami Novo-Helisen Depot. Biorąc pod uwagę miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną, można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae), liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 szt., kod EAN: 5909991257521, w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 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) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżyty nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, w kategorii dostępności: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznymi, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p> <p>Główną przesłanką za negatywną rekomendacją Prezesa Agencji jest fakt, że przedstawione analizy charakteryzują się niską wiarygodnością i wieloma ograniczeniami.</p> <p>Analiza kliniczna nie zawiera badań, które pozwalają na przeprowadzenie porównania Acarizax z aktywnym leczeniem, tj. produktem Novo-Helisen Depot, z uwagi na brak odpowiednich badań dla komparatora. Brak jest zatem podstaw do wnioskowania na temat wyższości którejkolwiek z ww. technologii medycznych, jak również ich zbliżonej efektywności.</p> <p>Włączone do przeglądu badania pozwalają jedynie na porównanie leku Acarizax z leczeniem objawowym. Pomimo wykazania w badaniach wyższości wnioskowanej technologii nad leczeniem objawowym, należy mieć na uwadze, że opcja ta jest właściwa tylko dla części pacjentów. Ograniczeniem przedstawionego porównania jest fakt, że populacja uczestnicząca w badaniach dotyczyła również osób dorosłych - mimo iż przedstawiono wyniki</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego.</p> <p>Zarówno w analizie CMA, jak i CUA przyjęto, iż produkt Acarizax będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wykazała, iż w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Acarizax nastąpi [...]. Natomiast przyjęcie perspektywy społecznej [...].</p>	<p>dla subpopulacji w wieku 12-17 lat, to pochodzą one z analizy post-hoc cechującej się niższą wiarygodnością. Należy mieć również na uwadze, że ekstrakcja danych dla subpopulacji nie była możliwa dla wszystkich ocenianych punktów końcowych (np. dla jakości życia).</p> <p>W badaniach nie podano informacji, czy w okresie leczenia pacjenci byli ekspozowani na czynnik wywołujący relacje alergiczne (alergeny kurzu domowego), co może zaburzać uzyskane wyniki. Podkreślenia wymaga także fakt, że przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wskazuje, że lek Acarizax charakteryzuje gorszy profil bezpieczeństwa niż leczenie objawowe.</p> <p>Biorąc powyższe pod uwagę, brak jest możliwości stwierdzenia, że stosowanie preparatu związane jest z przewagą korzyści zdrowotnych nad ryzykiem działań niepożądanych. Zatem wnioskowanie w zakresie wyższej skuteczności preparatu Acarizax nad dostępnym w praktyce klinicznej leczeniem objawowym obarczone jest niepewnością, zaś nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności ocenianej technologii w warunkach praktyki klinicznej, które mogłyby potwierdzić przedstawiane przez wnioskodawcę wnioski.</p> <p>W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) względem refundowanego komparatora oraz analizę kosztów użyteczności (CUA) względem leczenia objawowego. Wyniki CMA wskazują, że względem preparatu Novo-Helisen Depot wnioskowana technologia jest droższa, zaś wyniki CUA wskazują na wyższą skuteczność i wyższe koszty w stosunku do leczenia objawowego. Niemniej jednak również w przypadku oceny ekonomicznej istnieją liczne ograniczenia, spośród których warto wymienić niepewność założenia o porównywalnej skuteczności Acarizax i Novo-Helisen Depot przy braku przesłanek klinicznych, jak również nieuwzględnienie kosztów leczenia powikłań oraz uwzględnienie wartości użyteczności z badania dot. osób dorosłych.</p> <p>Ocena wpływu na budżet wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego, przy czym warto mieć na uwadze ograniczenia oszacowań dot. niepewności w zakresie liczebności populacji docelowej, niepewność założeń przyjętych na podstawie danych wnioskodawcy jak również brak uwzględnienia kosztów leczenia objawowego.</p> <p>Podkreślenia wymaga fakt, że brakuje dowodów klinicznych na podobną skuteczność immunoterapii doustnej i immunoterapii podskórnej i oceniana technologia generuje wyższe koszty dla płatnika publicznego, co w ocenie</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku; Rekomendacja nr 42/2017 z dnia 13 lipca 2017 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (<i>Dematophagoides pteronyssinus</i>, <i>Dermatophagoides farinae</i>), liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 szt., kod EAN: 5909991257521, we wskazaniu: leczenie dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatkowego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowany do ciężkiego alergicznego nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; • astma oskrzelowa, wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocze kurzu domowego. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta. <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla leku Acarizax stwierdzono, iż siła rekomendacji klinicznych dotyczących jego stosowania jest niska lub umiarkowana. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z predefiniowanymi komparatorami tj. lekami</p>	<p>Prezesa Agencji wskazuje na brak zasadności finansowania ocenianej technologii lekowej.</p> <p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia rekomendacją produktu leczniczego Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (<i>Dematophagoides pteronyssinus</i>, <i>Dermatophagoides farinae</i>), liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 szt., kod EAN: 5909991257521, we wskazaniu: leczenie dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatkowego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: umiarkowany do ciężkiego alergicznego nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; astma oskrzelowa, wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Acarizax we wnioskowanym wskazaniu. Główną przesłanką za negatywną rekomendacją Prezesa Agencji jest fakt, że przedstawione analizy charakteryzują się niską wiarygodnością i wieloma ograniczeniami. Analiza kliniczna nie zawiera badań, które pozwalają na przeprowadzenie porównania wnioskowanej technologii z obecnie dostępnymi komparatorami. Odnosząc się do oceny efektywności klinicznej leku Acarizax w porównaniu z immunoterapią alergenową, dla wskazania alergicznego nieżyt nosa nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych w formie badań randomizowanych, zaś dla stosowania ww. interwencji w astmie nie było możliwe porównanie wyników badań. Włączone do przeglądu badania pozwalają jedynie na porównanie leku Acarizax z leczeniem objawowym. Podkreślenia wymaga też fakt, że przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wskazuje, że lek Acarizax charakteryzuje gorszy profil bezpieczeństwa niż leczenie objawowe. Biorąc powyższe pod uwagę, brak jest możliwości</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>stosowanymi w immunoterapii podskórnej. W prezentowanych badaniach wykazano istotne statystycznie wyniki wskazujące na wzrost częstości zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu omawianej technologii medycznej tj.: dowolne zdarzenia niepożądane, zdarzenia związane z leczeniem (łagodne i umiarkowane) i zdarzenia występujące podczas leczenia, w porównaniu z komparatorem - grupą otrzymującą placebo. Analiza wpływu na budżet cechuje się licznymi ograniczeniami, w tym m. innymi brakiem wiarygodnego oszacowania populacji docelowej, jednakże podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji wpłynie na wzrost kosztów, zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i wspólnej. Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne - francuską (2017 r.) i szwedzką (2016 r.), odnoszące się do ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach. Obie rekomendacje były pozytywne. Rekomendacja francuska wskazuje jednak na niewielkie korzyści ze stosowania leku u pacjentów z astmą, natomiast szwedzka zwraca uwagę na brak długo terminowych danych dotyczących skuteczności preparatu Acarizax.</p> <p>W opinii Rady brak jest uzasadnienia dla refundacji kosztów stosowania produktu leczniczego Acarizax w podanych wskazaniach.</p>	<p>stwierdzenia, że stosowanie preparatu związane jest z przewagą korzyści zdrowotnych nad ryzykiem działań niepożądanych.</p> <p>W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów względem refundowanych komparatorów oraz analizę kosztów użyteczności względem leczenia objawowego. Wyniki wskazują, że względem preparatu Novo-Helisen Depot wnioskowana technologia jest tańsza, zaś droższa względem preparatu Phostal. Natomiast w stosunku do leczenia objawowego wnioskowana technologia okazała się droższa i skuteczniejsza.</p>

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla wyciągów alergenowych roztoczy kurzu domowego w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocze kurzu domowego. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 06.03.2024 r.):

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

Wyniki wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM (Acarizax®).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022	Leczenie alergicznego nieżytu nosa i astmy alergiczej u dorosłych wywołanych przez roztocza kurzu domowego.	Brak możliwości wydania rekomendacji z powodu braku dostarczenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.*
SMC 2023	Leczenie dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatkowego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: <ul style="list-style-type: none">• umiarkowany do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa	Produkt Acarizax® nie jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Scotland z uwagi na brak złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	<p>spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy;</p> <ul style="list-style-type: none"> • astma oskrzelowa, wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocze kurzu domowego. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta. <p>Leczenie młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatkowego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.</p>	
AWTTC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
NCPE AR 2020	Leczenie dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) z utrzymującym się umiarkowanym do ciężkiego alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa wywołanym przez roztocze kurzu domowego, pomimo	Brak możliwości wydania rekomendacji z powodu braku dostarczenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	stosowania leków łagodzących objawy.	
NCPE Astma 2020	Leczenie dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat) z astmą alergiczną wywołaną alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy. Rozpoznanie powinno zostać postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E).	NCPE rekomenduje brak finansowania ze środków publicznych produktu Acarizax®, chyba, że uda się poprawić efektywność kosztową w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia.
HAS 2017	Leczenie dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowany do ciężkiego alergicznego nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; • astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta. 	HAS rekomenduje umieszczenie leku Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy <i>D. pteronyssinus</i> i <i>D. farinae</i> na liście leków refundowanych w leczeniu dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego ze stanów wyszczególnionych we wskazaniu rejestracyjnym.
NHCI 2017	Leczenie dorosłych i młodzieży (12-65 lat) z alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym.	Zalecane włączenie do systemu refundacji leku Acarizax® u chorych z alergicznym nieżytem nosa wywołanym kurzem domowym.
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji
PBAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
CADTH	-	Nie odnaleziono rekomendacji
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji

* Planowana data wydania nowej rekomendacji NICE to 9 lipca 2024 r. (<https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11355>).

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Obecnie w Polsce standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) nie jest refundowany w leczeniu dorosłych chorych z AR lub astmą oskrzelową z towarzyszącym AR wywołanymi alergią na kurz domowy (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu A („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”), spośród alergenów kurzu domowego, - są następujące produkty:

- preparat Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego – Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina, w postaci liofilizatu doustnego) we wskazaniu: leczenie młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E) (odpłatność 30%);⁷
- trzy preparaty Novo-Helisen Depot® (alergeny kurzu domowego/ wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, zawierające roztocze D. farinae i/lub roztocze D. pteronyssinus – 12 SQ-HDM w postaci zawiesiny do wstrzykiwań) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji – zgodnie z ChPL wyciągi alergenowe przeznaczone są do odczulania (immunoterapii swoistej) w schorzeniach alergicznym (IgE-zależnym), takich jak: alergiczy katar (nieżyt nosa), alergiczne zapalenie spojówek, alergiczna astma oskrzelowa itd., wywoływane przez alergeny niemożliwe do wyeliminowania ze środowiska pacjenta (ChPL Novo-Helisen Depot); odpłatność ryczałtowa.⁸

W leczeniu objawowym AR i/lub astmy refundowane są: glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe, leki przeciwleukotrienowe, leki przeciwcholinergiczne, B₂-mimetyki, metyloksantyny (kromony nie są refundowane) – wykaz wszystkich tych preparatów wraz z poziomem finansowania przedstawiono w aneksie 7.1.

W ramach katalogu B („Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego”) w programie „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)” (załącznik B.44. do Obwieszczenia MZ) refundowane są 4 leki biologiczne – omalizumab w leczeniu ciężkiej astmy alergiczy IgE zależnej, mepolizumab lub benralizumab w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej oraz dupilumab w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 (poziom odpłatności: bezpłatny).

⁷ Refundowany również bezpłatnie w ramach listy D1 (dla osób do ukończenia 18. roku życia).

⁸ Refundowane również bezpłatnie w ramach listy D1 (dla osób do ukończenia 18. roku życia) i D2 (po ukończeniu 65. roku życia).

3.3 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a (Rozporządzenie MZ).

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

3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Opcje leczenia w przypadku alergicznych chorób oddechowych obejmują: leczenie niefarmakologiczne (polegające na minimalizacji stopnia ekspozycji na alergeny), leczenie farmakologiczne (objawowe oraz leczenie biologiczne) oraz immunoterapię alergenową (Szczeklik 2016), która jest potwierdzoną metodą leczenia przyczynowego – może zapobiegać pojawieniu się nadwrażliwości na kolejne alergeny oraz rozwojowi astmy oskrzelowej u chorych na alergiczny nieżyt nosa jest immunoterapia swoista (Jutel 2018, Interna ANN).

Leczenie niefarmakologiczne, będące pierwszym krokiem zmierzającym do opanowania objawów, to przede wszystkim unikanie ekspozycji na alergeny, a w przypadku alergicznego nieżytu nosa również płukanie nosa lub rozpylanie soli fizjologicznej, hipertonicznej lub jałowej wody morskiej, które ma na celu wyplukanie alergenów, oczyszczenie nosa i łagodzenie objawów nieżytu nosa (Szczeklik 2022). Metody stosowane w celu unikania ekspozycji na alergeny roztoczy kurzu domowego zmniejszają liczbę roztoczy, ale nie zawsze wpływają na nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i astmy (Szczeklik 2022). U pacjentów uczulonych na roztocze kurzu domowego nie udokumentowano wystarczającego uzasadnienia stosowania fizycznych lub chemicznych metod ograniczających ekspozycję na te alergeny, pojedynczo lub w skojarzeniu, ze względu na brak dowodów na skuteczność takiego postępowania (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012). W astmie do metod niefarmakologicznych należą również m.in. aktywność fizyczna i zaprzestanie palenia (konieczne jest także unikanie biernego narażenia na dym tytoniowy) oraz stosowania diety bogatej w owoce i warzywa (a u chorych na otyłość metody redukcji masy ciała) (Szczeklik 2022). Leczenie niefarmakologiczne nie stanowi komparatora dla analizowanej interwencji, analogicznie jak to miało miejsce w pozytywnie zweryfikowanym wniosku przez AOTMiT z 2017 r. (Zlecenie nr 57/2017; AOTMiT BIP).

W leczeniu farmakologicznym w celu zmniejszania objawów alergicznego nieżytu nosa stosuje się: glikokortykosteroidy (donosowe, doustne), leki przeciwhistaminowe (doustne, donosowe, do worka spojówkowego), leki przeciwleukotrienowe (głównie montelukast), kromony (donosowo i do worka spojówkowego), leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa (donosowe, doustne), leki przeciwcholinergiczne stosowane miejscowo, omalizumab i swoistą immunoterapię alergenową (Szczeklik 2022). Leczenie operacyjne stosowane jest w szczególnych przypadkach ANN i nie stanowi komparatora w niniejszej analizie.

W leczeniu farmakologicznym astmy stosuje się: GKS (wziewne), LABA (długo działające B₂-mimetyki; zawsze w połączeniu z GKS wziewnym), LAMA (długo działające preparaty

przeciwcholinergiczne; leki dodatkowe u chorych wymagających leczenia astmy w stopniu 4 lub 5), leki przeciwleukotrienowe oraz wyjątkowo metyloksantyny wziewne i kromony, a doraźnie: SABA (szybko i krótko działające B₂-mimetyki) wziewne, krótko działający lek przeciwcholinergiczny (ipratropium), GKS doustne (do opanowania zaostrzeń astmy; stosowanie przewlekłe do rozważenia jedynie w najcięższych przypadkach astmy niekontrolowanej i u chorych z częstymi zaostrzeniami pomimo leczenia stopnia 4), ponadto leki biologiczne oraz swoistą immunoterapię alergenową (Intema astma, Szczeklik 2022).

W przypadku leczenia biologicznego, refundowany jest jedynie omalizumab w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej w ramach programu lekowego (ponadto program ten obejmuje: leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem lub benralizumabem oraz leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem) (Obwieszczenie MZ). Jednakże leki biologiczne w ciężkiej astmie i AIT w chorobach alergicznych są ukierunkowane na dwie różne populacje (ARIA 2019b). Ponadto ciężka i/lub niekontrolowana astma stanowi przeciwwskazanie do zastosowania AIT (Interna AIT, Roberts 2018, ARIA 2019b, tj. wytyczne europejskie i światowe). Leczenie biologiczne nie stanowi zatem komparatora dla analizowanej interwencji.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi opisanymi w rozdz. 2.1.10, ogólnie u dorosłych AIT należy zarezerwować dla pacjentów z umiarkowanym/ciężkim nieżytem nosa lub astmą o umiarkowanym nasileniu, którzy nie reagują wystarczająco na odpowiednią farmakoterapię (ARIA 2019b; z doprecyzowaniami w części wytycznych). **W ramach AIT w wytycznych leczenia ANN i astmy alergicznej wywołanymi przez kurz domowy można stosować SLIT i SCIT** (jedynie w niektórych wytycznych zalecane jest stosowanie jednego z nich), **stanowiącymi metodę leczenia przyczynowego**. W związku z tym zarówno preparaty SCIT i inne preparaty SLIT, **jako alternatywna forma immunoterapii alergenowej, stanowią naturalny komparator dla analizowanej interwencji**. W Polsce z alergenów kurzu domowego refundowane są jedynie Acarizax® (ale w populacji młodszych chorych niż wnioskowana) z preparatów SLIT oraz 3 preparaty Novo-Helisen Depot® spośród preparatów SCIT. W związku z tym w rozdz. 3.3.2 opisano **preparat Novo-Helisen Depot® jako główny komparator dla wnioskowanej interwencji**.

W wytycznych polskich dotyczących ANN stwierdzono, że immunoterapia swoista jest równoległym postępowaniem mającym charakter prewencji lub profilaktyki, a nie metody wskazanej u chorych, którzy nie reagują na farmakoterapię (ARIA PL 2019) – stosowana u pacjentów, którzy chorują na alergiczny nieżyt nosa, a nie chorują na astmę, może znacząco zmniejszyć ryzyko zachorowania na astmę. Ponadto immunoterapia swoista u pacjentów z astmą zmniejsza zapotrzebowanie na leki doraźne i pozwala także na zmniejszenie dawek leków kontrolujących chorobę. Immunoterapia swoista stosowana u pacjentów, którzy chorują na alergiczny nieżyt nosa, a nie chorują na astmę, może znacząco zmniejszyć ryzyko zachorowania na astmę (STAN3T). Teoretycznie zatem leczenie objawowe też mogłoby stanowić komparator dla immunoterapii swoistej.

Jednakże wnioskowane wskazanie dla analizowanej interwencji obejmuje konkretnie umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, **utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy** oraz astmę oskrzelową wywołaną alergią na kurz domowy, **niekontrolowaną dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów** z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy.

W związku z powyższym uznano, jak w poprzednich wnioskach dla immunoterapii Acarizax®, że **leczenie objawowe stanowi komparator dodatkowy dla analizowanej interwencji we wnioskowanym wskazaniu.**

Podsumowując, mając na uwadze wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu alergicznego nieżyty nosa oraz obecną praktykę kliniczną, adekwatny komparator dla ocenianej technologii stanowią inne refundowane preparaty stosowane w immunoterapii alergenowej, zawierające wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, czyli finansowany w Polsce **preparat Novo-Helisen Depot® – komparator główny. Za komparator do dodatkowy uznano, jak we wcześniejszych wnioskach dla produktu leczniczego Acarizax®, leczenie objawowe, względem którego można wnioskować szczególnie o bezpieczeństwie leczenia.**

3.3.2 Charakterystyka komparatora (Novo-Helisen Depot)

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

Tab. 20. Charakterystyka technologii alternatywnej w wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Novo-Helisen Depot®, wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, zawieszina do wstrzykiwań. Produkt Novo-Helisen Depot® jest dostępny w zestawach zawierających: <ul style="list-style-type: none"> • 3 fiol. 4,5 ml (stężenia 1-3*) do leczenia początkowego, kod EAN: 05909990001118; • 2 fiol. 4,5 ml (stężenie 3) do leczenia podtrzymującego, kod EAN: 05909990766871; • 1 fiol.po 4,5 ml (stężenie 3), kod EAN: 05909991047061 Dostępne są również zestawy zawierające: 1 fiol. 4,5 ml (stężenie 3), 4 fiol. 4,5 ml (stężenie 0-3*; opak. skasowane); 1 fiol. 9,5 ml (stężenie 3), jednak nie są one refundowane w Polsce.
Kod ATC i nazwa grupy	Wyciągi alergenowe, kod ATC: V01AA03
Substancja czynna	Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego: <ul style="list-style-type: none"> • pojedyncze: <i>Dermatophagoides pteromyssinus</i>, <i>Dermatophagoides farina</i>, • mieszanki: <i>Dermatophagoides pteromyssinus</i> + <i>Dermatophagoides farina</i>. Skład produktu dobierany jest indywidualnie w zależności od spektrum uczulenia pacjenta; nazwy poszczególnych alergenów i ich udział procentowy są podane na opakowaniu.
Wskazanie	Wyciągi alergenowe przeznaczone są do odczulania (immunoterapii swoistej) w schorzeniach alergicznych (IgE-zależnych), takich jak: alergiczny katar (nieżyt nosa), alergiczna astma oskrzelowa itd., wywoływane przez alergeny niemożliwe do wyeliminowania ze środowiska pacjenta.
Dawkowanie	Dawka musi być indywidualnie dobrana; zalecane schematy dawkowania mają jedynie znaczenie orientacyjne. Dawkowanie musi być dostosowane do indywidualnego przebiegu terapii.

	<p>Stopień uczulenia pacjenta jest określany w oparciu o wywiad chorobowy i wynik reakcji testowej.</p> <p>Terapia produktem leczniczym Novo-Helisen Depot obejmuje dwa etapy: leczenie początkowe (zwiększanie dawki) oraz leczenie podtrzymujące. Całkowity okres leczenia wynosi na ogół 3 lata, w miarę możliwości rok po wyraźnym złagodzeniu objawów lub ich ustąpieniu.</p> <p><u>Leczenie początkowe</u></p> <p>W przypadku alergenów całorocznych leczenie rozpoczyna się w okresie o możliwie najmniejszym nasileniu objawów.</p> <p>Leczenie początkowe rozpoczyna się zawsze od najmniejszej dawki najniższego stężenia (stężenia 1). U silnie uczulonych pacjentów immunoterapię swoistą prowadzi się według schematu dawkowania dla „wysoko wrażliwych”. 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.</p> <p>Jeśli leczenie początkowe zostanie przerwane później niż dwa (do czterech) tygodni po ostatniej iniekcji, podczas podejmowania terapii należy ze względów bezpieczeństwa podać najwyżej połowę ostatnio podanej dawki. W przypadku przerw trwających dłużej niż cztery tygodnie należy na nowo podjąć terapię najmniejszą dawką najniższego stężenia (stężenie 1).</p> <p>Zwiększanie dawki musi być dokonywane z dużą rozwagą, 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.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące</u></p> <p>W trakcie leczenia podtrzymującego indywidualna dawka maksymalna jest podawana w odstępach 2 tygodni, odstępy między iniekcjami można stopniowo wydłużać do 4 tygodni, a następnie do 6 tygodni. W razie wydłużenia odstępu pomiędzy dawkami podtrzymującymi, leczenie należy zmodyfikować według następującego schematu:</p> <p>Szczegółowe schematy dawkowania i ich modyfikacje przedstawiono w tabelach poniżej.**</p>
Droga podania	<p>Podanie za pomocą iniekcji.</p> <p>Iniekcję podskórną należy wykonać po stronie prostowników ramienia, o szerokość dłoni ponad łokciem. Należy unikać podania donaczyniowego.</p> <p>Po każdej iniekcji pacjent musi pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 30 minut, po czym jego stan powinien być oceniony przez lekarza.</p> <p>Dawki 0,5-1 ml mogą być podzielone i podawane w obydwa ramiona.</p> <p>W przypadku prowadzenia w jednym dniu terapii równoległej z dwoma produktami w postaci depot należy zachować co najmniej 30-minutowy odstęp pomiędzy iniekcjami. Druga</p>

	<p>iniekcję można wykonać dopiero po stwierdzeniu, że pierwsza iniekcja nie wywołała reakcji niepożądaney. Do skutecznego 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 alergenowego w oddzielne ramię. Wynik leczenia zależy m.in. od osiągnięcia indywidualnej dawki maksymalnej, która nie może być przekroczona (patrz dawkowanie).</p> <p>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 do indywidualnej dawki maksymalnej w odstępach od 7 do 14 dni według schematu leczenia początkowego.</p> <p>Jeśli dojdzie do zmiany składu (alergenu) należy ponownie rozpocząć terapię począwszy od najniższego stężenia. Dotyczy to także przypadku wcześniejszego prowadzenia immunoterapii swoistej za pomocą innego produktu (także doustnego lub podjęzykowego).</p>
<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>Immunoterapia swoista polega na wstrzykiwaniu zwiększających się dawek produktów alergenowych w celu złagodzenia objawów alergicznych.</p> <p>Immunoterapia swoista jest obecnie jedynym leczeniem przyczynowym IgE-zależnych chorób alergicznych.</p> <p>Podskórnym wstrzyknięty wyciąg alergenowy jest wchłaniany głównie przez komórki skóry prezentujące antygen i przez limfocyty systemu odpornościowego.</p> <p>Dokładny mechanizm odczulania nie został jeszcze dokładnie poznany. Istnieją jednak przesłanki wskazujące na zaangażowanie w nim indukcji tolerancji i (lub) funkcjonalnego przeorientowania regulatorowych limfocytów, specyficznych dla alergenów, limfocytów pomocniczych typu T.</p> <p>Nienaruszone alergeny lub częściowo rozłożone fragmenty mogą potencjalnie reagować z przeciwciałami IgE, wywołując alergiczne reakcje niepożądane poprzez uaktywnienie komórek tucznych i granulocytów zasadochłonnych (bazofili)</p>

*Stężenie 0 zawiera 5 TU/ml lub 5 PNU/ml. Stężenie 1 zawiera 50 TU/ml lub 50 PNU. Stężenie 2 zawiera 500 TU/ml lub 500 PNU/ml. Stężenie 3 zawiera 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml. Standaryzacja jest prowadzona w TU (jednostkach terapeutycznych) lub PNU (jednostkach azotu białkowego); ** Modyfikacja dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych 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: • Nasilonna 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. Dalsze leczenie należy bezwzględnie dostosować do przebiegu i nasilenia alergicznych reakcji niepożądanych! Dawkę można zwiększyć tylko gdy ostatnio podana dawka była dobrze tolerowana. Przebieg leczenia może wymagać modyfikacji zależnie od stopnia tolerancji pacjenta. W dalszym leczeniu można, przy zachowaniu zalecanych przerw pomiędzy iniekcjami, wprowadzić do schematu iniekcji dawki pośrednie.

Tab. 21. Schemat dawkowania podczas leczenia początkowego (ChPL Novo-Helisen De pot).

Wysoka wrażliwość dawka w ml	Dawka indywidualna w ml
Stężenie 1 (etykieta zielona)/ stężenie 2 (etykieta pomarańczowa)	

Wysoka wrażliwość dawka w ml	Dawka indywidualna w ml
0,05	
0,10	0,10
0,20	0,20
0,40	0,40
0,60	
0,80	0,80
Stężenie 3 (etykieta czerwona) - dawka maksymalna 1,0 ml stężenia 3	
0,05	
0,10	0,10
0,20	0,20
0,30	
0,40	0,40
0,50	
0,60	0,60
0,70	
0,80	0,80
0,90	
1,00	1,00

Tab. 22. Modyfikacja dawki w razie wydłużenia odstępu podczas leczenia początkowego i podtrzymującego (ChPL Novo-Helisen Depot).

Odstęp od ostatniej iniekcji	Modyfikacja dawki
Modyfikacja dawki w razie wydłużenia odstępu podczas leczenia początkowego	
>2 tygodni	Cofnąć się o jedną dawkę w schemacie dawkowania
>4 tygodni	Rozpocząć leczenie od stężenia 1
Modyfikacja dawki w razie wydłużenia odstępu podczas leczenia podtrzymującego	
>6 do 8 tygodni	Redukcja dawki o 50%, następnie zwiększanie według schematu leczenia początkowego
>8 tygodni	5 % ostatnio tolerowanej dawki
52 tygodnie	Rozpocząć leczenie od stężenia 1

3.3.2.1 Status rejestracyjny komparatora

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

Tab. 23. Status rejestracyjny Novo-Helisen Depot®.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 18 maja 1993 roku. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 stycznia 2014 roku.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Wyciągi alergenowe przeznaczone są do odczulania (immunoterapii swoistej) w schorzeniach alergicznych (IgE-zależnych), takich jak: alergiczny katar (nieżyt nosa), alergiczna astma oskrzelowa itd., wywołwane przez alergeny niemożliwe do wyeliminowania ze środowiska pacjenta.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak informacji

3.3.2.2 Przeciwwskazania

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

- nadwrażliwość na którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- niedostatecznie kontrolowana bądź lekko ciężka do ciężkiej astma (GINA III/IV) - pomimo odpowiedniej terapii FEV1 < 70% wartości należnej,
- nieodwracalne zmiany narządu, w którym zachodzi reakcja alergiczna (np. rozedma płuc, rozstrzenie oskrzeli),
- schorzenia zapalne/związane z gorączkowaniem, schorzenia ciężkie ostre lub przewlekłe (także nowotworowe),
- istotna klinicznie niewydolność serca/krążenia - przy schorzeniach sercowo-naczyniowych zwiększone ryzyko działań niepożądanych po podaniu adrenaliny,
- leczenie lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne (beta-blokerami) (miejscowe lub uogólnione),
- schorzenia układu immunologicznego (np. choroby autoimmunologiczne, choroby kompleksów immunologicznych, defekty immunologiczne, stwardnienie rozsiane),
- czynna gruźlica płuc,
- ciężkie zaburzenia psychiczne.

3.3.2.3 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do reakcji alergicznych, a nawet wstrząsu anafilaktycznego. Leczenie reakcji anafilaktycznych - postępowanie zgodne z aktualnymi wytycznymi.

3.3.2.4 Działania niepożądane

Przy dokładnym przestrzeganiu odstępów pomiędzy iniekcjami i indywidualnego zwiększania dawki alergiczne reakcje niepożądane są rzadkie i mają w większości łagodny przebieg. Pomimo to należy się liczyć z możliwością wystąpienia objawów miejscowych i uogólnionych. Po wystąpieniu objawów nietolerancji podczas iniekcji należy natychmiast przerwać

podawanie alergenu. W pojedynczych przypadkach mogą występować opóźnione reakcje miejscowe w miejscu iniekcji, które należy ocenić jako widoczny przejaw odpowiedzi immunologicznej.

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

Z tego względu należy mieć zawsze **przygotowany zestaw przeciwwstrząsowy**.

Konieczne jest każdorazowe przygotowanie zastrzyku z adrenaliną, 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 powinno być prowadzone zgodnie z aktualnymi wytycznymi.

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 (ziaminiak, atopowe zapalenie skóry).

4 Efekty zdrowotne

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

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

Celem leczenia ANN jest kontrola objawów i zmniejszenie stanu zapalnego (Roberts 2018 - wytyczne EAACI). Zidentyfikowano trzy dokumenty organizacji międzynarodowych odnoszące się do punktów końcowych w leczeniu alergicznego nieżyty nosa – WAO 2007, EMA 2009 i EAACI 2014. 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 antyalergicznym stosowanych w celu złagodzenia objawów. Wszystkie dokumenty podkreślają fakt braku istnienia zwalidowanej skali, która pozwala ocenić oba te aspekty z osobna jak i również zintegrować je w jednej skali. Zgodnie z wytycznymi EMA i WAO, w ocenie nasilenia objawów ANN można zastosować czterostopniową skalę: 0 = brak objawów, 1= objawy o łagodnym nasileniu, 2 = objawy o umiarkowanym nasileniu, 3 = objawy o ciężkim nasileniu. Brak jest zwalidowanej skali opisującej zużycie leków antyalergicznym, choć zaleca się przypisanie różnych wag różnym grupom leków: leki przeciwhistaminowe 1 punkt, donosowe GKS 2 punkty, doustne 3 punkty. Ocena jakości życia czy bezpieczeństwa zalecane są do rozważenia jako drugorzędowe punkty końcowe.

Astmę nie można wyleczyć, ale prawidłowe leczenie na ogół pozwala uzyskać kontrolę choroby. Do celów leczenia należą: osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów i normalnej aktywności życiowej (w tym zdolności podejmowania wysiłku) oraz zminimalizowanie ryzyka zgonów i zaostrzeń, utrwalonej obturacji oskrzeli i skutków niepożądanych leczenia (Intema astma, Szczeklik 2022, GINA 2023). Wytyczne EMA odnoszące się do punktów końcowych w leczeniu (EMA 2016) zawierają następujące zalecenia odnośnie do 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 czy wskaźników przepływu wydechowego), 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 (odzwierciedla stopień kontroli / braku kontroli astmy), ocena kontroli astmy przy pomocy złożonych wskaźników / skal, redukcja zużycia leków stosowanych przewlekłe, jakość życia. 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.

Immunoterapia alergenowa wiąże się z możliwością wystąpienia różnych działań niepożądanych, należy więc ocenić bezpieczeństwo terapii.

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

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

- nasilenie objawów i/lub zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i/lub zapaleniu spojówek i/lub astmie,
- ryzyko wystąpienia zaostrzenia astmy,
- parametry związane z funkcjonowaniem dróg oddechowych (rynometria, spirometria, itp.),
- stężenie przeciwciał IgE i IgG4,
- jakość życia.

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

- zgony,
- zdarzenie niepożądane,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

4.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną) i opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania pozwalające na ocenę efektywności praktycznej standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM u dorosłych chorych, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu alergicznego nieżyty nosa wywołanego przez roztocze kurzu

domowego o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy oraz z astmą oskrzelową wywołaną alergią na kurz domowy, niekontrolowaną dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy.

5 Immunoterapia alergenowa w trakcie epidemii COVID-19

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

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

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

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

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

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

Prezydent Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (prof. Marek Jutel) uważa, że obecna sytuacja (związana z epidemią) ” **pokazuje, że powinno się rozważyć wprowadzenie leków stosowanych do immunoterapii podjęzykowej na listy leków refundowanych.** W przypadku epidemii chorzy byliby zabezpieczeni lekowo. Nie mieliby potrzeby regularnych wizyt lekarskich, nie narażaliby się na ryzyko infekcji w gabinecie, a więc nie byliby zmuszeni do przerywania terapii” (Jak prowadzić swoistą immunoterapię alergenową w czasie pandemii COVID-19?; *Medycyna Praktyczna*, 01.04.2020 r.).

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

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM w postaci liofilizatu doustnego (produkt leczniczy Acarizax®) u dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów:

- umiarkowany do ciężkiego alergicznego nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy;
- astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta).

Wnioskowane wskazanie dla produktu Acarizax® w populacji osób dorosłych jest zgodne z ChPL i jest zbieżne z wnioskowanym wskazaniem z 2017 roku (Zlecenie nr 57/2017). Zaktualizowany raport HTA przeprowadzono, w związku ze zmianą okoliczności dotyczących zarówno kwestii klinicznych, jak i ekonomicznych, do których należą:

- Objęcie refundacją produktu Acarizax® u młodzieży w alergicznym nieżycie nosa (ANN).

Od 1 lipca 2023 r. produkt leczniczy Acarizax® refundowany jest w leczeniu młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E). **Rozszerzenie refundacji produktu leczniczego Acarizax® pozwoliłoby zatem na kontynuację kilkuletniej terapii chorym z ANN, którzy rozpoczęli ją w wieku 16-17 lat. Wzrost sprzedaży w kolejnych miesiącach od wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Acarizax® w ANN w populacji młodzieży (zgodnie z Komunikatami DGL w lipcu sprzedanych zostało 374 opakowań leku a w grudniu już 1752; łącznie w okresie lipiec-grudzień 2023 sprzedanych zostało 6382 opakowań) wskazuje na wzrost doświadczenia lekarzy i pacjentów z tym produktem leczniczym i bezpieczeństwo jego stosowania.**

- Zmiana otoczenia refundacyjnego w populacji dorosłych z ANN ± astmą, tj. dostępu do leków odczulających.

Obecnie nie jest już refundowany preparat Phostal®. Ponadto od września 2023 r. refundacją został objęty kolejny preparat Novo-Helisen Depot® (EAN 05909991047061).

- Pojawienie się nowych rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej.

Od daty wyżej wspomnianego zlecenia (Zlecenie nr 57/2017) pojawiły się **nowe międzynarodowe wytyczne kliniczne:**

- dla ANN światowe wytyczne *ICAR-Allergic Rhinitis 2023*, światowe wytyczne *Allergic Rhinitis and its impact on Asthma* (ARIA) z 2019 r., europejskie wytyczne *the European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) z 2019 r. oraz połączone wytyczne towarzystw amerykańskich *the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology* (AAAAI) i *the American College of Asthma, Allergy, and Immunology* (ACAAI) z 2020 r.;

- dla astmy: światowe wytyczne *Global Initiative for Asthma* (GINA) z 2023 r., europejskie wytyczne *the European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) z 2018 r. oraz wytyczne amerykańskiego towarzystwa *the National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP) z 2020 r.;

- dla immunoterapii alergenowej (AIT): światowe wytyczne *Allergic Rhinitis and its impact on Asthma* (ARIA) z 2019 r. oraz ścieżki terapeutyczne połączonych towarzystw światowych (ARIA) i europejskich (EAACI) z 2021 r.

Ponadto w przypadku **polskich** opracowań opublikowanych w 2018 r. lub w latach późniejszych odnaleziono publikację dotyczącą zintegrowanej opieki nad pacjentem w leczeniu alergicznego nieżyty nosa na podstawie najnowszych wytycznych ARIA z 2019 r. oraz standardy rozpoznawania i leczenia astmy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (STAN3T) z 2023 r. (i ich uzupełnienie o algorytmy postępowania).

Uwzględniono również Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2 (Kowalski 2020).

- Pojawienia się nowych klinicznych dowodów naukowych, w tym ocena efektywności praktycznej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu abstraktów opublikowanych po 1 maja 2017 r. do części głównej przeglądu dołączono nieuwzględnione w poprzednim zleceniu (Zlecenie nr 57/2017) opracowania takie jak:

- analiza *post hoc* do badania MERIT (**Demoly 2017**),
- 2 abstrakty konferencyjne do badania MITRA (**Buchs 2018, Eriksson 2018**),
- skrócony opis badania MITRA (**Goldsohel 2017**),
- 2 badania efektywności praktycznej (**Demoly 2022 i Reiber 2021**).

Ponadto dodatkowo opisano 2 badania RCT dla produktu Acarizax® (**Bozek 2022 i VITAL**) i 1 badanie przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) dla produktu Acarizax® (**Sidenius 2021**) oraz 2 nowe badania dla produktu Novo-Helisen Depot® (**Lee 2018 i Li 2019**).

- Zmieniona oferta Wnioskodawcy dotycząca proponowanej ceny produktu leczniczego Acarizax®, a tym samym zmiana skutków ekonomicznych wprowadzenia finansowania produktu Acarizax®.

Ze względu na nowe warunki cenowe przedstawione nową analizę ekonomiczną i analizę wpływu na budżet, z uwzględnieniem zmiany części założeń (na konserwatywne) w porównaniu z poprzednimi analizami (Zlecenie nr 57/2017).

- Nowe dane sprzedażowe w odniesieniu do immunoterapii alergenowej skutkujące zmianą wielkości prognozowanej populacji Acarizax®, a tym samym zmiana skutków ekonomicznych wprowadzenia finansowania produktu Acarizax®.

Ze względu na nowe dane sprzedażowe w odniesieniu do immunoterapii alergenowej przedstawione zaktualizowane szacunki populacyjne.

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

Tab. 24. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowany do ciężkiego alergicznego nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; • astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta).
Interwencja (I)	Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i> , zawierający 12 SQ-HDM w liofilizacie podjęzykowym.
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • Novo-Helisen Depot® (komparator główny), • leczenie objawowe (komparator dodatkowy)
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nasilenie objawów i/lub zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i/lub zapaleniu spojówek i/lub astmie, • ryzyko wystąpienia zaostrzenia astmy, • parametry związane z funkcjonowaniem dróg oddechowych (rynometria, spirometria, itp.), • stężenie przeciwciał IgE i IgG4, • jakość życia. <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony, • zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

7 Aneks

7.1 Refundowane technologie medyczne

Tab. 25. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu alergicznego nieżytu nosa - produktu lecznicze - alergeny krzu domowego lub astmy (Obwieszczenie MZ).*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Immunoterapia											
Standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina)	Acarizax, liofilizat doustny, 12 SQ-HDM	30 szt.	05909991257521	214.7	332,88	359,51	381,08	404,51	404,51	30%	121,35
Alergeny kurzu domowego	Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 50 TU/ml lub 50 PNU/ml; 2 - 500 TU/ml lub 500 PNU/ml; 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	3 fid.po 4,5 ml (stężenia 1-3)	05909990001118	214.1	330,92	357,39	378,84	402,21	402,21	ryczałt	19,41
Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego	Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	1 fid.po 4,5 ml (stężenie 3)	05909991047061	214.1	490,00	529,20	560,95	582,92	348,07	ryczałt	251,65
Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego	Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	2 fid.po 4,5 ml (stężenie 3)	05909990766871	214.1	980,00	1058,40	1121,90	1152,76	696,13	ryczałt	490,23
Leczenie biologiczne											
Benralizumab	Fasenra, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg	1 wstrzykiwacz a 1 ml	05000456059213	1199.0	8605,67	9294,12	9851,77	nie dotyczy	9851,77	bezpłatny	0
Benralizumab	Fasenra, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg	1 amp.-strz. a 1 ml	05000456031516	1199.0	8605,67	9294,12	9851,77	nie dotyczy	9851,77	bezpłatny	0
Dupilumabum	Dupilixent, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg	2 amp.-strzyk. po 1,14 ml	05909991404741	1230.0	4523,08	4884,93	5178,02	nie dotyczy	5178,02	bezpłatny	0

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom opłatności	Dopłata świadczeniocy
Dupilumabum	Dupilixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę	05909991341435	1230.0	4523,08	4884,93	5178,02	nie dotyczy	5178,02	bezpłatny	0
Mepolizumabum	Nucala, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol. proszku	05909991246617	1167.0	3900,00	4212,00	4464,72	nie dotyczy	4464,72	bezpłatny	0
Mepolizumabum	Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 wstrzykiwacz	05909991407018	1167.0	3900,00	4212,00	4464,72	nie dotyczy	4464,72	bezpłatny	0
Mepolizumabum	Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 ampułko-strzykawka	05909991407148	1167.0	3900,00	4212,00	4464,72	nie dotyczy	4464,72	bezpłatny	0
Omalizumabum	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	1 amp.-strzyk. 1 ml	05909990708406	1102.0	1132,20	1222,78	1296,14	nie dotyczy	1296,14	bezpłatny	0
Omalizumabum	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg	1 amp.-strzyk. 0,5 ml	05909990708376	1102.0	566,10	611,39	648,08	nie dotyczy	648,07	bezpłatny	0
Leczenie objawowe											
Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas	Diprophos, zawiesina do wstrzykiwań, 6,43+2,63 mg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990121625	81.1	50,00	54,00	57,24	68,31	68,31	50%	34,16
Dexamethasonum	Demezoon, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	81.2	21,50	23,22	24,61	31,98	31,98	ryczałt	3,20
Dexamethasonum	Demezoon, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	81.2	43,00	46,44	49,23	59,94	59,94	ryczałt	5,69
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991484729	81.2	231,80	250,34	265,37	285,68	285,68	ryczałt	28,44
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	81.2	233,92	252,63	267,80	288,11	288,11	ryczałt	28,44
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	81.2	46,78	50,52	53,56	64,27	64,27	ryczałt	5,69
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	81.2	464,96	502,16	532,29	559,97	559,97	ryczałt	56,89
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991472603	81.2	92,90	100,33	106,35	121,06	121,06	ryczałt	11,38
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	81.2	93,57	101,06	107,11	121,82	121,82	ryczałt	11,38
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	81.2	15,60	16,85	17,86	22,56	16,07	ryczałt	9,69
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	20 szt.	05900411007351	81.2	233,94	252,66	267,82	288,13	288,13	ryczałt	28,44
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	20 szt.	05900411007276	81.2	46,79	50,53	53,57	64,28	64,27	ryczałt	5,70
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	81.2	7,80	8,42	8,96	11,65	8,03	ryczałt	6,82
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	20 szt.	05900411007313	81.2	93,58	101,07	107,13	121,84	121,84	ryczałt	11,38

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odplatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Methylprednisoloni acetat	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990154814	82.2	9,70	10,48	11,10	15,23	15,23	50%	7,62
Methylprednisoloni acetat + Lidocaini hydrochloridum	Depo-Medrol z Lidokainą, zawiesina do wstrzykiwań, 40+10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990236312	82.2	10,00	10,80	11,45	15,58	15,23	50%	7,97
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990683215	82.3	30,00	32,40	34,34	44,02	44,02	ryczałt	11,38
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990683123	82.3	6,00	6,48	7,02	9,64	8,31	ryczałt	4,53
Methylprednisolonum	Weprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990835539	82.3	22,68	24,49	25,96	33,21	33,21	ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Weprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990834501	82.3	6,00	6,48	7,02	9,64	8,31	ryczałt	4,53
Methylprednisolonum	Weprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	05909990834464	82.3	11,34	12,25	12,98	17,58	16,61	ryczałt	4,38
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990316618	82.3	22,69	24,51	25,97	33,22	33,22	ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990316519	82.3	5,98	6,46	7,00	9,62	8,31	ryczałt	4,51
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	82.4	8,90	9,61	10,18	13,03	9,07	ryczałt	7,16
Prednisolonum	Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991356712	82.4	25,00	27,00	28,62	36,26	36,26	ryczałt	4,27
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	82.5	8,60	9,29	9,85	10,62	1,50	ryczałt	10,62
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5	18,70	20,20	21,41	25,74	15,03	ryczałt	13,91
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5	25,00	27,00	28,62	35,54	30,06	ryczałt	9,75
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	82.5	26,00	28,08	29,76	37,57	37,57	ryczałt	5,33
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	82.5	11,30	12,20	12,94	15,37	7,51	ryczałt	11,06
Triamcinolonum	Polcortolon, tabl., 4 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990915446	82.6	14,48	15,64	16,58	22,08	22,08	30%	6,62
Fluticasoni propionas	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	2 poj. po 120 daw.	05908289660371	196.0	22,00	23,76	25,19	31,22	25,73	50%	18,36
Fluticasoni propionas	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę donosową	1 poj. po 120 daw.	05909990570720	196.0	11,00	11,88	12,59	16,22	12,87	50%	9,79
Fluticasoni propionas	Rixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	poj. 10 ml (120 dawek)	05909990933839	196.0	11,05	11,93	12,65	16,28	12,87	50%	9,85

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom opłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Mometasoni fuoras	Momester, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 but. po 140 dawek	05909991195366	196.0	11,64	12,57	13,33	17,41	15,01	50%	9,91
Mometasoni fuoras	Metmin, aerozol do nosa, 50 µg/dawkę	1 but. po 140 dawek	05909991141004	196.0	10,85	11,72	12,42	16,50	15,01	50%	9,00
Mometasoni fuoras	Nasometin, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę odmierzoną	1 but. po 18 g	05909991031275	196.0	9,55	10,31	10,93	15,01	15,01	50%	7,51
Mometasoni fuoras	Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 but. po 140 dawek	05909991099688	196.0	9,55	10,31	10,93	15,01	15,01	50%	7,51
Mometasoni fuoras	Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	2 but. po 140 daw.	05909991099695	196.0	19,10	20,63	21,87	28,50	28,50	50%	14,25
Fenoterol i hydrobromidum	Berotec N 100, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę	1 poj. po 10 ml (200 daw.)	05909990376414	197.1	17,98	19,42	20,58	24,46	14,15	ryczałt	13,87
Salbutamolium	Aspulmo, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg/dawkę	1 poj. a 200 dawek (10 ml)	05909990848065	197.1	8,10	8,75	9,29	12,30	10,61	ryczałt	4,89
Salbutamolium	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę	200 daw. (inhalator proszkowy + poj. ochronny)	05909991106928	197.1	20,50	22,14	23,47	26,48	10,61	ryczałt	19,07
Salbutamolium	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	200 daw. (inhalator proszkowy + poj. ochronny)	05909991107826	197.1	34,43	37,18	39,42	44,57	21,22	ryczałt	28,68
Salbutamolium	Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. po 200 daw.	05909990442010	197.1	6,54	7,06	7,60	10,61	10,61	ryczałt	3,20
Salbutamolium	Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5 ml	1 but. po 100 ml	05909990317516	197.2	6,50	7,02	7,56	10,56	10,56	ryczałt	3,20
Formoterol i fumaras	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 szt.	05909990792924	198.0	44,40	47,95	50,82	61,26	58,16	ryczałt	6,30
Formoterol i fumaras	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	180 szt.	07613421020934	198.0	127,50	137,70	145,96	162,95	162,95	ryczałt	9,60
Formoterol i fumaras	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	120 kaps.	05909990937981	198.0	88,99	96,11	101,88	116,32	116,32	ryczałt	6,40

Acarizax[®] w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom opłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Formoterol i fumaras	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 szt.	05909990975914	198.0	44,80	48,38	51,29	61,73	58,16	ryczałt	6,77
Formoterol i fumaras dihydricus	Atimos, aerozol inhalacyjny, roztwór, 12 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 120 daw.	05909990620777	198.0	89,87	97,06	102,88	117,32	116,32	ryczałt	7,40
Formoterol i fumaras dihydricus	Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 szt.	05909990614400	198.0	44,00	47,52	50,37	60,81	58,16	ryczałt	5,85
Formoterol i fumaras dihydricus	Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg	120 szt.	05909991218287	198.0	88,96	96,08	101,84	116,28	116,28	ryczałt	6,40
Formoterol i fumaras dihydricus	Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg	180 szt.	05909991218294	198.0	133,46	144,14	152,79	169,78	169,78	ryczałt	9,60
Formoterol i fumaras dihydricus	Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op. ochr.)	05909990337446	198.0	89,90	97,09	102,91	117,35	116,32	ryczałt	7,43
Formoterol i fumaras dihydricus	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4.5 µg/dawkę	1 inh.po 60 daw.	05909990445219	198.0	29,45	31,81	33,72	40,89	29,08	ryczałt	15,01
Formoterol i fumaras dihydricus	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	1 inh.po 60 daw.	05909990445318	198.0	38,80	41,90	44,42	54,86	54,86	ryczałt	3,20
Formoterol i fumaras dihydricus	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	120 szt.	05909990996681	198.0	88,99	96,11	101,88	116,32	116,32	ryczałt	6,40
Formoterol i fumaras dihydricus	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps.	05909990849000	198.0	44,94	48,54	51,45	61,89	58,16	ryczałt	6,93
Salmeterolum	Asmetic, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inh.	1 inh.po 60 daw.	05909991515713	198.0	43,50	46,98	49,80	60,24	58,16	ryczałt	5,28
Salmeterolum	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 50 µg/dawkę inh.	120 szt.	05909991206390	198.0	89,50	96,66	102,46	116,90	116,32	ryczałt	6,98
Salmeterolum	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 50 µg/dawkę inhalacyjną	60 szt.	05909991109424	198.0	45,35	48,98	51,92	62,36	58,16	ryczałt	7,40
Salmeterolum	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 50 µg/dawkę inhalacyjną	90 szt.	05909991109431	198.0	68,05	73,49	77,90	90,89	87,24	ryczałt	8,45
Salmeterolum	Serevent, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę inhalacyjną	1 szt. (1 szt.po 120 daw.)	05909990623099	198.0	51,40	55,51	58,84	69,28	58,16	ryczałt	14,32
Salmeterolum	Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	05909990437825	198.0	58,00	62,64	66,40	76,84	58,16	ryczałt	21,88

Acarizax[®] w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom opłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw.	05909990872886	199.1	57,05	61,61	65,31	75,20	53,96	ryczałt	24,44
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	05909991034870	199.1	52,90	57,13	60,56	71,96	71,94	ryczałt	3,22
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	3 inh.po 60 dawek	05909991448523	199.1	158,40	171,07	181,33	199,27	199,27	ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Aurodisc, proszek do inhalacji, podzielony, 100+50 µg/dawkę	1 inhalator 60 dawek	05909991447557	199.1	52,79	57,01	60,44	71,84	71,84	ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Duexon, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę odmierzoną	1 poj. 120 dawek	05900411004787	199.1	52,88	57,11	60,53	71,93	71,93	ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Duexon Pro, proszek do inhalacji, podzielony, 100+50 µg/dawkę	1 inhalator 60 dawek	05900411004732	199.1	52,80	57,02	60,45	71,85	71,85	ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Fluticomb, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę odmierzoną	1 inhalator 120 dawek	05909991403898	199.1	52,89	57,12	60,54	71,94	71,94	ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salmex, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	05909991034900	199.1	53,75	58,05	61,54	72,94	71,94	ryczałt	4,20
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 120 daw.	05909990906918	199.1	59,98	64,78	68,67	80,07	71,94	ryczałt	11,33
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	05909990832422	199.1	57,46	62,06	65,78	77,18	71,94	ryczałt	8,44
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Veriflo, proszek do inhalacji, podzielony, 50+25 µg/dawkę	1 poj. 120 dawek	05909991477578	199.1	47,59	51,40	54,49	65,89	65,89	ryczałt	3,20
Indakaterol + Mometazonu furoinian	Ateectura Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. tw., 125+62,5 mg	30 szt.	07613421045524	199.1	60,00	64,80	68,69	86,63	86,63	30%	25,99
Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras	Formodual, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę	1 poj.po 180 daw.	05909990058747	199.2	109,50	118,26	125,36	140,98	140,98	ryczałt	4,80
Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras dihydricus	Airiam, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę	1 poj.po 120 daw.	05909991503505	199.2	66,00	71,28	75,56	89,09	89,09	ryczałt	3,20
Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras dihydricus	Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę	poj.po 180 daw.	05909990054152	199.2	131,28	141,78	150,29	165,91	140,98	ryczałt	29,73

Acarizax[®] w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom opłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Beclometasoni dipropionas anhydricus + Formoteroli fumaras dihydricus	Fostex Nexthaler, proszek do inhalacji, podzielony, 100+6 µg/dawkę	1 inh.po 180 daw.	08025153003144	199.2	131,28	141,78	150,29	165,91	140,98	30%	67,22
Beclometasoni dipropionas anhydricus + Formoteroli fumaras dihydricus	Fostex Nexthaler, proszek do inhalacji, podzielony, 100+6 µg/dawkę	2 inh.po 180 daw.	08025153003205	199.2	262,56	283,56	300,57	320,41	281,96	30%	123,04
Budesonidum + Formoteroli dihydricus fumaras	Airbufo Forspiro, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh. po 60 dawek	07613421020866	199.2	44,00	47,52	50,37	59,90	46,99	ryczałt	16,11
Budesonidum + Formoteroli dihydricus fumaras	Airbufo Forspiro, proszek do inhalacji, podzielony, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	2 inh. po 60 dawek	05907626709476	199.2	84,00	90,72	96,16	109,69	93,99	ryczałt	18,90
Budesonidum + Formoteroli dihydricus fumaras	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 120 daw.	05909991137458	199.2	99,95	107,95	114,43	127,96	93,99	ryczałt	37,17
Budesonidum + Formoteroli dihydricus fumaras	DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg	1 inhalator (120 dawek)	05909991136932	199.2	94,05	101,57	107,67	121,20	93,99	ryczałt	30,41
Budesonidum + Formoteroli dihydricus fumaras	Oxodil Combo, proszek do inhalacji, podzielony, 160+4,5 µg/dawkę	1 inh.po 60 daw.	05903060620971	199.2	41,99	45,35	48,07	57,60	46,99	ryczałt	13,81
Budesonidum + Formoteroli dihydricus fumaras	Oxodil Combo, proszek do inhalacji, podzielony, 160+4,5 µg/dawkę	2 inh.po 60 daw.	05903060620988	199.2	83,99	90,71	96,15	109,68	93,99	ryczałt	18,89
Budesonidum + Formoteroli dihydricus fumaras	Symbicort, aerozól inhalacyjny, zawiesina, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh. po 120 daw.	05000456011648	199.2	100,02	108,02	114,50	128,03	93,99	30%	62,24
Budesonidum + Formoteroli dihydricus fumaras	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh. po 120 daw.	05909990873074	199.2	100,02	108,02	114,50	128,03	93,99	ryczałt	37,24
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, podzielony, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	05909991447915	199.2	63,75	68,85	72,99	85,30	78,32	ryczałt	10,18
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, podzielony, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	05909991442064	199.2	65,60	70,85	75,10	87,41	78,32	ryczałt	12,29
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, 250+50 µg	1 inh.po 60 daw.	05909991274931	199.2	66,00	71,28	75,56	87,87	78,32	ryczałt	12,75

Acarizax[®] w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odplatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	05909991034887	199.2	66,00	71,28	75,56	87,87	78,32	ryczałt	12,75
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	3 inh.po 60 dawek	05909991448530	199.2	191,25	206,55	218,95	237,65	234,97	ryczałt	10,68
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Aurodisc, proszek do inhalacji, podzielony, 250+50 µg/dawkę	1 inhalator 60 dawek	05909991447595	199.2	63,74	68,84	72,96	85,27	78,32	ryczałt	10,15
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Comboterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. 120 dawek	05906720534670	199.2	73,92	79,83	84,63	96,94	78,32	ryczałt	21,82
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Duexon, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. 120 dawek	05900411004763	199.2	65,98	71,26	75,54	87,85	78,32	ryczałt	12,73
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Duexon Pro, proszek do inhalacji, podzielony, 250+50 µg/dawkę	1 inhalator 60 dawek	05900411004749	199.2	65,60	70,85	75,10	87,41	78,32	ryczałt	12,29
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Fluticomb, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 120 dawek	05909991403959	199.2	65,99	71,27	75,55	87,86	78,32	ryczałt	12,74
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salflumix Easyhaler, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę odmierzoną	1 inh.po 60 daw.	05909991383626	199.2	67,00	72,36	76,70	89,01	78,32	ryczałt	13,89
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	05909991034924	199.2	70,20	75,82	80,36	92,67	78,32	ryczałt	17,55
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 120 daw.	05909990907014	199.2	75,00	81,00	85,86	98,17	78,32	ryczałt	23,05
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	05909990832521	199.2	66,00	71,28	75,56	87,87	78,32	ryczałt	12,75
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Symflusal, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 blister 60 dawek + inhalator Epenhaler	05909991078980	199.2	65,50	70,74	74,98	87,29	78,32	ryczałt	12,17
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Veriflo, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. 120 dawek	05909991477585	199.2	61,75	66,69	70,70	83,01	78,32	ryczałt	7,89
Indakaterol + Mometazonu furoinian	Atecura Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. tw., 125+127,5 mg	30 szt.	07613421045531	199.2	92,00	99,36	105,32	118,85	93,99	30%	53,06
Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras dihydricus	Formodual, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę	1 poj.po 180 daw.	08025153006800	199.3	109,50	118,26	125,36	140,98	140,98	ryczałt	4,80

Acarizax[®] w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odplatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Beclometasoni dipropionas anhydricus + Formoteroli fumaras dihydricus	Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę	1 poj.po 180 daw.	05909991245696	199.3	131,28	141,78	150,29	165,91	140,98	ryczałt	29,73
Budesonidum + Formoteroli dihydricus fumaras	Airbufo Forspiro, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw.	07613421047047	199.3	85,00	91,80	97,31	110,84	93,99	ryczałt	20,05
Budesonidum + Formoteroli dihydricus fumaras	BufoMix Easyhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw.	05909991137625	199.3	87,12	94,09	99,74	113,27	93,99	ryczałt	22,48
Budesonidum + Formoteroli dihydricus fumaras	DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 320+9 µg	1 inhalator (60 dawek)	05909991136963	199.3	85,23	92,05	97,57	111,10	93,99	ryczałt	20,31
Budesonidum + Formoteroli dihydricus fumaras	Oxodil Combo, proszek do inhalacji, podzielony, 320+9 µg/dawkę	1 inh.po 60 daw.	05903060620995	199.3	84,99	91,79	97,30	110,83	93,99	ryczałt	20,04
Budesonidum + Formoteroli dihydricus fumaras	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw.	05909990873241	199.3	99,50	107,46	113,91	127,44	93,99	ryczałt	36,65
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, 500+50 µg	1 inh.po 60 daw.	05909991274955	199.3	79,50	85,86	91,01	104,54	93,99	ryczałt	13,75
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	05909991034894	199.3	79,50	85,86	91,01	104,54	93,99	ryczałt	13,75
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	3 inh.po 60 dawek	05909991448547	199.3	237,00	255,96	271,32	291,16	281,96	ryczałt	18,80
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Aurodisc, proszek do inhalacji, podzielony, 500+50 µg/dawkę	1 inhalator 60 dawek	05909991447632	199.3	78,98	85,30	90,42	103,95	93,99	ryczałt	13,16
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Combaterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. 120 dawek	05906720534687	199.3	89,04	96,16	101,93	115,46	93,99	ryczałt	24,67
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Duexon, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę odmierzoną	1 poj. 120 dawek	05900411004770	199.3	79,48	85,84	90,99	104,52	93,99	ryczałt	13,73
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Duexon Pro, proszek do inhalacji, podzielony, 500+50 µg/dawkę	1 inhalator 60 dawek	05900411004756	199.3	79,00	85,32	90,44	103,97	93,99	ryczałt	13,18
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Fluticomb, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę odmierzoną	1 inhalator 120 dawek	05909991403966	199.3	79,49	85,85	91,00	104,53	93,99	ryczałt	13,74
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salflumix Easyhaler, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę odmierzoną	1 inh.po 60 daw.	05909991383657	199.3	81,50	88,02	93,30	106,83	93,99	ryczałt	16,04

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom opłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	05909991034931	199.3	86,00	92,88	98,45	111,98	93,99	ryczałt	21,19
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 120 daw.	05909990907113	199.3	99,00	106,92	113,34	126,87	93,99	ryczałt	36,08
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	05909990832620	199.3	80,50	86,94	92,16	105,69	93,99	ryczałt	14,90
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Symflusal, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 blister 60 dawek + inhalator Elpenhaler	05909991079055	199.3	79,50	85,86	91,01	104,54	93,99	ryczałt	13,75
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Veriflo, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. 120 dawek	05909991477592	199.3	75,50	81,54	86,43	99,96	93,99	ryczałt	9,17
Indakaterol + Mometazonu furoinian	Atecura Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. tw., 125+260 mg	30 szt.	07613421045548	199.3	93,00	100,44	106,47	120,00	93,99	30%	54,21
Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras + Glycopyrronium	Trimbaw, aerozol inh., roztwór, 87+5+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. a 180 daw.	08025153008156	199.4	250,75	270,81	287,06	307,90	307,90	30%	92,37
Fluticasoni furoas + Umedidinium Vilanterolum	Trelegy Elipta, proszek do inhalacji, podzielony, 92+55+22 µg/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 30 dawek	05909991350635	199.4	190,00	205,20	217,51	235,72	205,27	30%	92,03
Formoteroli fumaras + Glycopyrronium + Budesonidum	Trixeo Aerosphere, aerozol inh., zawiesina, 5+7,2+160 µg	1 poj. a 120 daw.	05000456071505	199.4	210,75	227,61	241,27	259,48	205,27	30%	115,79
Indakaterol + Glikopironium bromek + Mometazonu furoinian	Energair Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. tw., 114+46+136 mg	30 szt. (30 x 1)	07613421044596	199.4	155,29	167,71	177,78	195,99	195,99	30%	58,80
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. (zestaw startowy)	05909990337354	200.1	38,90	42,01	44,53	51,96	30,50	ryczałt	24,66
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. (zestaw startowy)	05909990337323	200.1	58,55	63,23	67,02	77,81	61,00	ryczałt	22,14
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 inh.po 100 daw. + opak. ochronne	05909990337286	200.1	48,00	51,84	54,95	65,74	61,00	ryczałt	10,07

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom opłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
		(zestaw startowy)									
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg/dawkę inh.	120 szt.	05909991223793	200.1	36,43	39,34	41,71	49,95	36,60	ryczałt	16,55
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	05909991204082	200.1	18,22	19,68	20,85	26,28	18,30	ryczałt	11,18
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg/dawkę inh.	120 szt.	05909991223809	200.1	71,12	76,81	81,42	93,30	73,20	ryczałt	26,50
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	05909991203986	200.1	36,43	39,34	41,71	49,95	36,60	ryczałt	16,55
Budesonidum	Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	05909990335169	200.1	48,00	51,84	54,95	65,74	61,00	ryczałt	10,07
Budesonidum	Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	05909990335176	200.1	48,00	51,84	54,95	65,74	61,00	ryczałt	10,07
Budesonidum	Miflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg	60 szt.	05909990926213	200.1	16,58	17,91	18,98	24,41	18,30	ryczałt	9,31
Budesonidum	Miflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg	60 szt.	05909990926312	200.1	29,90	32,29	34,23	42,47	36,60	ryczałt	9,07
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 daw.	05909990677313	200.1	29,50	31,86	33,77	41,20	30,50	ryczałt	13,90
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 100 daw.	05909990677412	200.1	29,50	31,86	33,77	41,20	30,50	ryczałt	13,90
Ciclesonidum	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poj. 120 daw.	05909990212064	200.1	114,00	123,12	130,51	146,39	146,39	ryczałt	12,80
Ciclesonidum	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	1 poj. 120 daw.	05909990212057	200.1	72,75	78,57	83,29	95,17	73,20	ryczałt	28,37
Fluticasoni propionas	Flitotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	120 daw.	05909990851423	200.1	49,50	53,46	56,67	64,10	30,50	ryczałt	36,80
Fluticasoni propionas	Flitotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	60 daw.	05909990851416	200.1	25,00	27,00	28,62	33,37	15,25	ryczałt	21,32

Acarizax[®] w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odplatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Fluticasoni propionas	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	120 daw.	05909990851522	200.1	78,96	85,28	90,40	101,19	61,00	ryczałt	45,52
Fluticasoni propionas	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	60 daw.	05909990851515	200.1	49,00	52,92	56,10	63,53	30,50	ryczałt	36,23
Fluticasoni propionas	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg/dawkę inhalacyjną	120 daw.	05909990851317	200.1	22,32	24,11	25,55	29,62	12,20	ryczałt	20,62
Fluticasoni propionas	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	05909990484621	200.1	22,77	24,59	26,07	30,14	12,20	ryczałt	21,14
Fluticasoni propionas	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	05909990484720	200.1	46,06	49,74	52,73	60,16	30,50	ryczałt	32,86
Fluticasoni propionas	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	05909990484522	200.1	15,28	16,50	17,50	19,75	6,10	ryczałt	16,85
Fluticasoni propionas	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	05909990484829	200.1	82,50	89,10	94,45	105,24	61,00	ryczałt	49,57
Fluticasoni propionas	Flurhinal, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg/dawkę inh.	120 daw.	05909991401771	200.1	24,00	25,92	27,48	34,91	30,50	ryczałt	7,61
Fluticasoni propionas	Flurhinal, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg/dawkę inh.	120 daw.	05909991401788	200.1	48,00	51,84	54,95	65,74	61,00	ryczałt	10,07
Fluticasoni propionas	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg	120 szt.	05909990938001	200.1	56,55	61,07	64,74	75,53	61,00	ryczałt	19,86
Fluticasoni propionas	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg/dawkę inhalacyjną	60 szt.	05909990785858	200.1	30,79	33,25	35,25	42,68	30,50	ryczałt	15,38
Fluticasoni propionas	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg	120 szt.	05909990938025	200.1	113,10	122,15	129,48	144,27	121,99	ryczałt	32,95
Fluticasoni propionas	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg/dawkę inhalacyjną	60 szt.	05909990785889	200.1	56,85	61,40	65,08	75,87	61,00	ryczałt	20,20
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991283629	200.2	48,39	52,26	55,39	66,26	66,11	ryczałt	3,35
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/2 ml	20 szt.	05909991107925	200.2	48,25	52,11	55,24	66,11	66,11	ryczałt	3,20
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909990445615	200.2	48,35	52,22	55,35	66,22	66,11	ryczałt	3,31
Budesonidum	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991306144	200.3	41,90	45,25	47,96	58,11	58,11	ryczałt	3,20
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991283650	200.3	42,50	45,90	48,65	58,80	58,11	ryczałt	3,89

Acarizax[®] w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom opłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Budesonidum	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 poj. 2 ml	05906414002522	200.3	42,00	45,36	48,08	58,23	58,11	ryczałt	3,32
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	05909991005696	200.3	41,90	45,25	47,96	58,11	58,11	ryczałt	3,20
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909990445714	200.3	41,90	45,25	47,96	58,11	58,11	ryczałt	3,20
Budesonidum	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991306151	200.4	60,69	65,55	69,48	81,77	81,67	ryczałt	3,30
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991283698	200.4	60,60	65,45	69,38	81,67	81,67	ryczałt	3,20
Budesonidum	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 poj. 2 ml	05906414002539	200.4	61,00	65,88	69,83	82,12	81,67	ryczałt	3,65
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	05909991005733	200.4	60,60	65,45	69,38	81,67	81,67	ryczałt	3,20
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909991233099	200.4	59,95	64,75	68,63	80,92	80,92	ryczałt	3,20
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909991269784	200.4	59,95	64,75	68,63	80,92	80,92	ryczałt	3,20
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909990445813	200.4	60,55	65,39	69,31	81,60	81,60	ryczałt	3,20
Fenoterol i hydrobromidum + Ipratropii bromidum	Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	20 ml	05909990101917	201.1	23,90	25,81	27,36	30,33	10,02	ryczałt	23,51
Fenoterol i hydrobromidum + Ipratropii bromidum	Berodual N, aerozol inhalacyjny, roztwór, 50+21 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 dawek	05909990917815	201.1	25,15	27,16	28,79	33,88	20,04	30%	19,85
Ipratropii bromidum	Atrodil, aerozol inhalacyjny, roztwór, 20 µg	1 poj.po 10 ml (200 daw.)	05909991185879	201.1	13,06	14,10	14,95	20,04	20,04	ryczałt	3,56
Ipratropii bromidum	Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml	1 but.po 20 ml	05909990322114	201.1	10,69	11,55	12,24	15,21	10,02	ryczałt	8,39
Ipratropii bromidum	Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 10 ml (200 daw.)	05909990999019	201.1	13,07	14,12	14,96	20,05	20,04	ryczałt	3,57
Ipratropii bromidum	Ipravent Inhaler, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 daw.	05909991306236	201.1	12,90	13,93	14,76	19,85	19,85	ryczałt	3,56
Theophylline	Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 szt.	05909990803910	203.0	5,78	6,24	6,78	9,28	8,37	ryczałt	4,11

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom opłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Theophyllinum	Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 szt.	09120099670104	203.0	5,65	6,10	6,64	8,71	6,70	ryczałt	5,21
Theophyllinum	Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 szt.	09120099670111	203.0	7,40	7,99	8,53	11,47	10,04	ryczałt	4,63
Theophyllinum	Theospirex retard 300 mg, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt.	05909990261215	203.0	10,75	11,61	12,31	16,74	16,74	ryczałt	4,00
Montelukastum	Asmenol, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	05909990670758	204.0	15,30	16,52	17,52	23,25	23,25	30%	6,98
Montelukastum	Astmodil, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990881734	204.0	18,59	20,08	21,29	27,02	23,25	30%	10,75
Montelukastum	Astmodil, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991422462	204.0	18,59	20,08	21,29	27,02	23,25	30%	10,75
Montelukastum	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	05909990881758	204.0	10,15	10,96	11,62	14,42	9,30	30%	7,91
Montelukastum	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	05909990881772	204.0	12,45	13,45	14,26	17,68	11,63	30%	9,54
Montelukastum	Milukante, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990668137	204.0	20,86	22,53	23,88	29,61	23,25	30%	13,34
Montelukastum	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	05909990668144	204.0	11,06	11,94	12,66	15,46	9,30	30%	8,95
Montelukastum	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	05909990668120	204.0	13,85	14,96	15,85	19,27	11,63	30%	11,13
Montelukastum	Monkasta, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990671243	204.0	17,72	19,14	20,28	26,01	23,25	30%	9,74
Montelukastum	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	05909990662685	204.0	9,50	10,26	10,88	13,68	9,30	30%	7,17
Montelukastum	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	05909990662647	204.0	12,10	13,07	13,86	17,28	11,63	30%	9,14
Montelukastum	Montelukast Bluefish, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990871858	204.0	15,15	16,36	17,34	23,07	23,07	30%	6,92
Montelukastum	Montelukast Medreg, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991329235	204.0	14,60	15,77	16,72	22,45	22,45	30%	6,74
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990780266	204.0	15,30	16,52	17,52	23,25	23,25	30%	6,98
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991472023	204.0	14,50	15,66	16,60	22,64	22,64	30%	6,79
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991457013	204.0	14,55	15,71	16,65	22,69	22,69	30%	6,81
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05909991472030	204.0	29,00	31,32	33,20	42,18	42,18	30%	12,65
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05907626703481	204.0	35,70	38,56	40,87	49,85	49,82	30%	14,98
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	05909990803743	204.0	9,50	10,26	10,88	13,68	9,30	30%	7,17

Acarizax[®] w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom opłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	05909990803767	204.0	9,09	9,82	10,41	13,83	11,63	30%	5,69
Montelukastum	Orilukast, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990893294	204.0	17,40	18,79	19,92	25,65	23,25	30%	9,38
Montelukastum	Orilukast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	05909990893188	204.0	6,60	7,13	7,67	10,47	9,30	30%	3,96
Montelukastum	Orilukast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	05909990893263	204.0	8,04	8,68	9,22	12,64	11,63	30%	4,50
Montelukastum	Promonta 10 mg, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990671090	204.0	18,00	19,44	20,61	26,34	23,25	30%	10,07
Montelukastum	Promonta 4 mg, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	05909990671052	204.0	9,50	10,26	10,88	13,68	9,30	30%	7,17
Montelukastum	Promonta 5 mg, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	05909990671076	204.0	11,99	12,95	13,73	17,15	11,63	30%	9,01
Montelukastum	Romilast, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991007300	204.0	15,45	16,69	17,69	23,42	23,25	30%	7,15
Montelukastum	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	05909991007263	204.0	6,45	6,97	7,51	10,31	9,30	30%	3,80
Montelukastum	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	05909991007270	204.0	8,02	8,66	9,20	12,62	11,63	30%	4,48
Cetirizine dihydrochloride	Amertil, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909990410729	207.1	6,00	6,48	7,02	9,76	8,97	30%	3,48
Cetirizine dihydrochloride	Amertil, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990410736	207.1	9,28	10,02	10,63	14,54	13,46	30%	5,12
Cetirizini dihydrochloridum	Alermed, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990910793	207.1	10,00	10,80	11,45	15,36	13,46	30%	5,94
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990569441	207.1	9,99	10,79	11,44	15,35	13,46	30%	5,93
Cetirizini dihydrochloridum	Amertil, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05907695215250	207.1	17,95	19,39	20,55	26,97	26,91	30%	8,13
Cetirizini dihydrochloridum	Letizen, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909990869725	207.1	6,57	7,10	7,64	10,38	8,97	30%	4,10
Cetirizinum	Zyrtec, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990184637	207.1	11,10	11,99	12,71	16,62	13,46	30%	7,20
Desloratadinum	Dasselta, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991032838	207.1	10,30	11,12	11,79	15,70	13,46	30%	6,28
Desloratadinum	Dasselta, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991032852	207.1	30,89	33,36	35,36	43,32	40,37	30%	15,06
Desloratadinum	Delortan, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990969654	207.1	8,93	9,64	10,23	14,14	13,46	30%	4,72
Desloratadinum	Delortan, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909990969678	207.1	25,45	27,49	29,14	37,10	37,10	30%	11,13
Desloratadinum	Deslodyna, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990964611	207.1	10,10	10,91	11,57	15,48	13,46	30%	6,06
Desloratadinum	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991359454	207.1	7,00	7,56	8,10	12,01	12,01	30%	3,60
Desloratadinum	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	08901175035427	207.1	14,38	15,53	16,46	22,88	22,88	30%	6,86

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniocy
Desloratadinum	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991359478	207.1	21,55	23,27	24,67	32,63	32,63	30%	9,79
Desloratadinum	Dynid, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990979981	207.1	8,95	9,67	10,25	14,16	13,46	30%	4,74
Desloratadinum	Dynid, tabl., 5 mg	60 szt.	05902020241669	207.1	16,50	17,82	18,89	25,31	25,31	30%	7,59
Desloratadinum	Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2.5 mg	30 szt.	05909990981359	207.1	6,85	7,40	7,94	10,08	6,73	30%	5,37
Desloratadinum	Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	30 szt.	05909990981373	207.1	13,48	14,56	15,43	19,34	13,46	30%	9,92
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909991499785	207.1	17,00	18,36	19,46	25,88	25,88	30%	7,76
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909991480172	207.1	17,15	18,52	19,63	26,05	26,05	30%	7,82
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909990994533	207.1	17,90	19,33	20,49	26,91	26,91	30%	8,07
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991499792	207.1	25,50	27,54	29,19	37,15	37,15	30%	11,15
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991480189	207.1	25,70	27,76	29,42	37,38	37,38	30%	11,21
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909990994540	207.1	25,75	27,81	29,48	37,44	37,44	30%	11,23
Levocetirizine	Zyx, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05907695215014	207.1	24,50	26,46	28,05	34,18	25,12	30%	16,60
Levocetirizini dihydrochloridum	Alergimed, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	08595566452292	207.1	9,63	10,40	11,03	14,94	13,46	30%	5,52
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	20 szt.	05909990656929	207.1	9,60	10,37	10,99	13,73	8,97	30%	7,45
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990656936	207.1	13,00	14,04	14,88	18,58	12,56	30%	9,79
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990656943	207.1	14,40	15,55	16,48	20,39	13,46	30%	10,97
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991462475	207.1	28,92	31,23	33,11	41,07	40,37	30%	12,81
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991192600	207.1	33,95	36,67	38,87	46,83	40,37	30%	18,57
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 tabl.	05909991449186	207.1	28,95	31,27	33,15	41,11	40,37	30%	12,85
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990904129	207.1	13,75	14,85	15,75	19,45	12,56	30%	10,66

Acarizax[®] w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom opłatności	Dopłata świadczeniocy
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05906414000726	207.1	18,57	20,06	21,25	27,38	25,12	30%	9,80
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05906414000733	207.1	27,85	30,08	31,88	39,53	37,67	30%	13,16
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990790807	207.1	9,05	9,77	10,36	14,06	12,56	30%	5,27
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05902020241133	207.1	18,10	19,55	20,73	26,86	25,12	30%	9,28
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05902020241140	207.1	27,10	29,27	31,03	38,68	37,67	30%	12,31
Levocetirizini dihydrochloridum	Nossin, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909991060589	207.1	9,08	9,81	10,39	14,09	12,56	30%	5,30
Levocetirizini dihydrochloridum	Zenaro, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990781720	207.1	10,36	11,19	11,86	15,56	12,56	30%	6,77
Levocetirizini dihydrochloridum	Zyx, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990765034	207.1	13,45	14,53	15,40	19,10	12,56	30%	10,31
Levocetirizini dihydrochloridum	Zyx, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05907695215267	207.1	27,75	29,97	31,77	39,42	37,67	30%	13,05
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990739233	207.1	11,10	11,99	12,71	16,62	13,46	30%	7,20
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990223343	207.1	22,15	23,92	25,36	31,78	26,91	30%	12,94
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990223350	207.1	35,40	38,23	40,52	48,48	40,37	30%	20,22
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990795420	207.1	11,20	12,10	12,82	16,73	13,46	30%	7,31
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990670253	207.1	22,14	23,91	25,35	31,77	26,91	30%	12,93
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990670260	207.1	33,30	35,96	38,12	46,08	40,37	30%	17,82
Loratadinum	Loratan, kaps. miękkie, 10 mg	30 szt.	05909990909049	207.1	11,50	12,42	13,17	17,08	13,46	30%	7,66
Rupatadinum	Rupaller, tabl., 10 mg	100 szt.	05909991429881	207.1	23,33	25,20	26,71	35,18	35,18	30%	10,55
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 butelka 10 ml	05909991103811	207.2	6,29	6,79	7,33	10,56	10,56	30%	3,17
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 butelka 20 ml	05909991103835	207.2	11,10	11,99	12,71	18,17	18,17	30%	5,45
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, syrop, 5 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990851119	207.2	9,24	9,98	10,57	13,80	11,39	30%	5,83

Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom opłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, roztwór doustny, 1 mg/ml	1 but. po 75 ml	05909990781515	207.2	7,68	8,29	8,83	11,34	8,54	30%	5,36
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 but. 20 ml	05909991386672	207.2	10,90	11,77	12,47	17,93	17,93	30%	5,38
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 but. 20 ml	05909991457020	207.2	11,48	12,40	13,14	18,60	18,60	30%	5,58
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml	20 ml	05909990184736	207.2	11,50	12,42	13,17	18,63	18,63	30%	5,59
Desloratadinum	Delortan, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 120 ml	05909990969364	207.2	8,62	9,31	9,87	13,67	13,67	30%	4,10
Desloratadinum	Deslodyna, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	150 ml (but.)	05909990964574	207.2	12,20	13,18	13,96	18,39	17,09	30%	6,43
Desloratadinum	Dynid, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	150 ml	05909990975921	207.2	10,79	11,65	12,36	16,79	16,79	30%	5,04
Desloratadinum	Hitaxa, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 150 ml	05909990981458	207.2	14,40	15,55	16,48	20,91	17,09	30%	8,95
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990904099	207.2	16,58	17,91	18,98	24,44	22,78	30%	8,49
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05902020241713	207.2	15,16	16,37	17,36	22,82	22,78	30%	6,87
Levocetirizini dihydrochloridum	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909991358105	207.2	15,36	16,59	17,58	23,04	22,78	30%	7,09
Levocetirizini dihydrochloridum	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990619627	207.2	17,94	19,38	20,54	26,00	22,78	30%	10,05
Loratadinum	Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml	120 ml	05909990739318	207.2	8,60	9,29	9,85	13,65	13,65	30%	4,10
Loratadinum	Loratan, syrop, 5 mg/5 ml	125 ml	05909990839018	207.2	11,00	11,88	12,59	16,51	14,24	30%	6,54

* część z wymienionych leków dostępna jest bezpłatnie w ramach listy D1 (dla osób do ukończenia 18. roku życia; w tym preparaty Acarizax i Novo-Helisen Depot), D2 (po ukończeniu 65. roku życia; w tym preparaty Novo-Helisen Depot) i E (kobiety w okresie ciąży albo połogu).

Spis rysunków

Rys. 1. Wskaźnik chorobowości rejestrowanej (w tys.) astmy (J45, J46 wg ICD-10) w przeliczeniu na 100 tys. ludności według płci i grup wiekowych – Polska, 2019 r. (NFZ 2020).	36
Rys. 2. Standaryzowany ogólnopolską strukturą wieku i płci wskaźnik chorobowości rejestrowanej astmy (J45, J46 wg ICD-10) w przeliczeniu na 100 tys. ludności według województwa zamieszkania pacjenta – Polska, 2019 r. (NFZ 2020).	36
Rys. 3. Leczenie kontrolujące astmy przewlekłej u dorosłych (Interna astma).	52
Rys. 4. Postępowanie w zaostrzeniach astmy w zależności od stopnia ciężkości (Interna astma).	54
Rys. 5. Algorytm typu step-up u pacjentów nieleczonych (A; ARIA PL 2019, ARIA 2019)/ leczonych (B; ARIA PL 2019, ARIA 2019, ARIA 2019b), z użyciem wizualnej skali analogowej (VAS) (młodzież w wieku dojrzewania i osoby dorosłe).	76
Rys. 6. Schemat medycyny precyzyjnej (spersonalizowanej) w immunoterapii alergenowej (ARIA PL 2019, ARIA 2019b, ARIA-EAACI 2021*).	77
Rys. 7. Algorytm leczenia z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (VAS) młodzieży i dorosłych (ARIA-EAACI 2021).	77
Rys. 8. Algorytm stosowania AIT w astmie (ARIA-EAACI 2021).	78

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	11
Tab. 2. Podział alergicznego nieżyty nosa wgARIA (Szczeklik 2022, Fornal 2015, Schuler 2019).	17
Tab. 3. Cechy różnicujące przeziębienie i alergiczny nieżyt nosa (Szczeklik 2022).	23
Tab. 4. Kryteria diagnostyczne astmy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6-11 lat (Szczeklik 2022).	24
Tab. 5. Epidemiologia astmy w Polsce w 2019 r. (GBD 2019/MPZ GBD).	35
Tab. 6. Wpływ AR na codzienne aktywności (Valovirta 2008)	38
Tab. 7. Obciążenie astmą w Polsce - dane GBD za 2019 r. (GBD 2019/MPZ GBD).	40
Tab. 8. Liczba dorosłych pacjentów (w tys.) uwzględnionych w chorobowości rejestrowanej w 2019 roku w podziale na liczbę udzielonych świadczeń w latach 2017-2019 z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym astmy (J45, J46 wg ICD-10) wg rodzaju udzielonych świadczeń oraz ich liczby (NFZ 2020).	41
Tab. 9. Liczba udzielonych świadczeń z rozpoznaniem głównym astmy (J45, J46 wg ICD-10) wraz z liczbą pacjentów według grup wieku w Polsce w 2019 r. (NFZ 2020).	42
Tab. 10. Liczba pacjentów, liczba opakowań oraz wartości refundacji i wartości dopłat pacjentów związanych z realizacją recept na refundowane w Polsce w latach 2014-2019 środki lecznicze z grupy ATC V01AA – wyciągi alergenów (NFZ 2020).	43
Tab. 11. Przeciwwskazania do AIT (Interna AIT).	57
Tab. 12. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące immunoterapii alergenowej w leczeniu ANN i astmy alergiczej*.....	63
Tab. 13. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	82
Tab. 14. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	84
Tab. 15. Wnioskowany sposób finansowania.	88
Tab. 16. Wnioskowana cena produktu leczniczego Acarizax® - wariant bez RSS.	90
Tab. 17. Wnioskowana cena produktu leczniczego Acarizax® - wariant z RSS.	90
Tab. 18. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia alergicznego nieżyty nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocze kurzu domowego.	92
Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM (Acarizax®).	96
Tab. 20. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.	103
Tab. 21. Schemat dawkowania podczas leczenia początkowego (ChPL Novo-Helisen Depot).	105
Tab. 22. Modyfikacja dawki w razie wydłużenia odstępu podczas leczenia początkowego i podtrzymującego (ChPL Novo-Helisen Depot).	106
Tab. 23. Status rejestracyjny Novo-Helisen Depot®.	107
Tab. 24. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	116

Tab. 25. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu alergicznego
nieżyty nosa - produktu lecznicze - alergeny krzu domowego lub astmy (Obwieszczenie MZ) . *
..... 117

Bibliografia

- AAAI 2008** Wallace D. V., Dykewicz M. S., Bernstein D. I., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D. A., Lang D. M., Nicklas R. A., Oppenheimer J., Portnoy J. M., Randolph C. C., Schuller D., Spector S. L., Tilles S. A., The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2008, 122, 2, S1-S83.
- AAAI 2011** Cox L., Nelson H., Lockey R., Calabria C., Chacko T., Finegold I., Nelson M., Weber R., Bernstein D. I., Blessing-Moore J., Khan D. A., Lang D. M., Nicklas R. A., Oppenheimer J., Portnoy J. M., Randolph C., Schuller D. E., Spector S. L., Tilles S., Wallace D., Allergen immunotherapy: A practice parameter third update, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011, 127, 1, S1-S55.
- AAO HNS 2015** Seidman M. D., Gurgel R. K., Lin S. Y., Schwartz S. R., Baroody F. M., Bonner J. R., Dawson D. E., Dykewicz M. S., Hackell J. M., Han J. K., Ishman S. L., Krouse H. J., Malekzadeh S., Mims J. W., Omole F. S., Reddy W. D., Wallace D. V., Walsh S. A., Warren B. E., Wilson M. N., Nwacheta L. C., *Clinical Practise Guidelines: Allergic Rhinitis, Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2015, 152 (1S), S1-S43.
- Agache 2019** Agache I, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019 May;74(5):855-873. doi: 10.1111/all.13749.
- Alvaro-Lozano 2020** Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020 May;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101. doi: 10.1111/pai.13189.
- Analiza kliniczna** ██████████ Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy. Analiza kliniczna. Warszawa, 2024.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2024.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AOTMiT KOS** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Kompleksowa opieka specjalistyczna nad pacjentem uczulonym na jady owadów błonkoskrzydłych oraz alergeny wziewne. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Nr: WS.420.4.2023. Data ukończenia: 24.05.2023 r.
- APTA** American Physical Therapy Association. Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). <https://www.apta.org/> [dostęp 07.03.2024 r.].
- ARIA 2019** Bousquet J., Schunemann H. J., Togias A., Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020, 145(1), 70-80.e3.
- ARIA 2019b** Bousquet J., Pfaar O., Togias A., 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy, *Allergy*, 2019, 74(11), 2087-2102.
- ARIA-EAACI 2021** Bousquet J, et al. ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy. *Clin Transl Allergy*. 2021 Jun 9;11(4):e12014. doi: 10.1002/ct2.12014. eCollection 2021 Jun.
- ARIA PL 2019** Samoliński B., Krzych-Falta E., Piekarska B., Lipiec A., Kuna P., Kupczyk M., Jutel M., Niedożytko M., Jassem E., Kowalski M. L., Raciborski F., Bachert C., Hellings P. J., Pfaar O., Schunemann H. J., Wallace D., Bedbrook A., Czarlewski W., Bousquet J., ARIA 2019 - zintegrowana opieka w alergicznym

- nieżycie nosa - Polska, *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 2019; 6, 4: 111-126.
- Asher 2020** Asher M, et al. Trends in worldwide asthma prevalence. *Eur Respir J.* 2020 Dec 24;56(6):2002094. doi: 10.1183/13993003.02094-2020. Print 2020 Dec.
- Bant 2008** Bant A., Kruszewski J., Increased Sensitization Prevalence to Common Inhalant and Food Allergies in Young Adult Polish Males, *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 2008, 15, 21-27.
- Bauchau 2004** Bauchau V., Durham S. R., Prevalence and rate diagnosis of allergic rhinitis in Europe, *European Respiratory Journal*, 2004, 24, 758-764.
- Bartkowiak - Emeryk 2019** Bartkowiak-Emeryk M., Emeryk A., Działania niepożądane w trakcie immunoterapii alergenowej, *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 2019; 6, 2: 53-55.
- Blaiss 2018** Blaiss M. S., Hammerby E., Robinson S., Kennedy-Martin T., Buchs S., The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 121, 43-52.
- Bousquet 2006** Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, et al. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Jan;117(1):158-62.
- Bozek 2022** Bozek, A., et al. (2022). "Allergen immunotherapy against house dust mites in patients with local allergic rhinitis and asthma." *J Asthma* 59(9): 1850-1858.
- Brzoznowski 2009** Brzoznowski W., Standardy diagnostyczne i terapeutyczne leczenia alergicznego nieżytu nosa, *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2009, 3(3), 173-180.
- BSACI 2011** Walker S. M., Durham S. R., Till S. J., Roberts G., Corrigan C. J., Leech S. C., Krishna M. T., Rajakulasingham R. K., Williams A., Chantrell J., Dixon L., Frew A., Nasser S. M., BSACI Guidelines. Immunotherapy for allergic rhinitis, *Clinical & Experimental Allergy*, 2011, 41, 1177-1200.
- BSACI 2017** Scadding G. K., Kariyawasam H. H., Scadding G., Mirakian R., Buckley R. J., Dixon T., Durham S. R., Farooque S., Jones N., Leech S., Nasser S. M., Powell R., Roberts G., Rotioroti G., Simpson A., Smith H., Clark A. T., BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis(Revised Edition 2017;First Edition 2007), *Clinical and Experimental Allergy*, 2017, 47(7), 856-889.
- Buchs 2018 (MITRA)** Buchs, S., et al. (2018). "Treatment with the SQ HDM SLIT-tablet improves quality of life in patients with allergic asthma." *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 73: 675.
- Calderon 2015** Calderon M. A., Linneberg A., Kleine-Tebbe J., Blay F. D., de Rojas D. H. F., Virchow J. C., Demoly P., Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know?, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015, 136 (1), 38-48.
- Canonica 2007** Canonica GW, et al. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy* 2007;62 Suppl 85:17-25. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01549.x.
- ChPL Acarizax** Acarizax®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/33016/characteristic> [dostęp 07.03.2024 r.]
- ChPL Novo-Helisen Depot** Novo-Helisen Depot® Charakterystyka Produktu Leczniczego <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp 07.03.2024 r.]
- Cichocka 2018** Cichocka-Jarosz E., Wpływ immunoterapii alergenowej na jakość życia chorych na astmę, alergiczny nieżyt nosa i alergię na jad owadów, *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2018, 5(3), 148-156.
- Cloutier 2020** Cloutier M, et al. Managing Asthma in Adolescents and Adults: 2020 Asthma Guideline Update From the National Asthma Education and Prevention Program. *JAMA.* 2020 Dec 8;324(22):2301-2317. doi: 10.1001/jama.2020.21974.

- Cloutier 2020b** Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPCC); Cloutier MM, et al. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Dec;146(6):1217-1270. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.003.
- Costa 2019** Costa, J.C., Machado, J., Ferreira, C., Gama, J., Almeida, T., Arrobas, A., 2019. Immunotherapy in Allergic Asthma-5 year analysis: Is it a curative approach? *Pulmonology* 25, 183-5.
- CSACI 2006** Leith E., Bowen T., Butchey J., Fischer D., Kim H., Mooto B., Small P., Stark D., Wasserman S., Consensus Guidelines on Practical Issues of Immunotherapy - Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI), Allergy, Asthma, and Clinical Immunology, 2006, 2, 2, 47-61.
- Demoly (MERIT) 2017** Demoly, P., et al. (2017). "Clinical benefits of treatment with SQ house dust mite sublingual tablet in house dust mite allergic rhinitis." *Allergy* 72(10): 1576-1578.
- Demoly 2022** Demoly, P., et al. (2022). "The SQ HDM SLIT-Tablet is safe and well tolerated in patients with House Dust Mite allergic rhinitis with or without asthma: A "real-life" French study." *Clin Transl Allergy* 12(3): e12129.
- DGAKI 2014** Pfaar O., Bachert C., Buef A., Buhl R., Ebner C., Eng P., Friedrichs F., Fuchs T., Hamelmann E., Hartwig-Bade D., Hering T., Huttegger I., Jung K., Klimek L., Kopp M. V., Merk H., Rabe U., Saloga J., Schimd-Grendelmeier P., Schuster A., Schwerk N., Sitter H., Umpfenbach U., Wedi B., Wohrl S., Worm M., Kleine-Tebbe, Guideline on Allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases, *Allergo Journal International*, 2014, 23(8), 282-319.
- Downie 2004** Downie SR, Andersson M, Rimmer J, et al. Symptoms of persistent allergic rhinitis during a full calendar year in house dust mite-sensitive subjects. *Allergy* 2004;59:406-14.
- Dykiewicz 2020** Dykiewicz MS, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Oct;146(4):721-767. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.007. Epub 2020 Jul 22.
- EAACI 2014** Pfaar O, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *e Allergy.* 2014 Jul;69(7):854-67. doi: 10.1111/all.12383. Epub 2014 Apr 25.
- EAACI 2017** Roberts G., Pfaar O., Akdis C. A., Ansotegui SR., Gerth van Wijk R., Halken S., Larenas-Linnesmann D., Pawankar R., Pisios C., Sheikh A., Worm M., Arasi S., Calderon M. A., Singi C., Dhimi S., Fauquert J. L., Hamelmann E., Hellings P., Jacobsen L., Knol E. F., Lin S. Y., Maggina P., Moges R., Oude Elberin H., Pajno G. B., Pastorello E. A., Penagos M., Rotiroti G., Schidt-Weber C. B., Timmermans F., Tsilochristou O., Wargal EM, Wilkinson J. N., William A., Zhang L., Agache I., Angier E., Fernandez-Rivas M., Jutel M., Lau S., van REE R., Ryan D., Sturm G., Muraro A., EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic Rhinoconjunctivitis, *Allergy*, 2018, 73(4), 765-798.
- EMA 2009** European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. 20 November 2008. <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-development-products-specific-immunotherapy-treatment-allergic-diseases-scientific-guideline> [dostęp: 07.03.2024 r.]
- EMA 2016** European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. 22 October 2015. <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma-scientific-guideline> [dostęp: 07.03.2024 r.]

Emeryk 2012	Emeryk A., Bartkowiak-Emeryk M., Kowalska M., Definicja, podział i epidemiologia alergicznego nieżyty nosa, 2012, XXIX (1), 1-5.
Emeryk 2012b	Emeryk A., Bartkowiak-Emeryk M., Kowalska M., Etiopatogeneza, symptomatologia i diagnostyka alergicznego nieżyty nosa, 2012, XXIX (1), 6-12.
Emeryk 2019	Emeryk A., Bartkowiak-Emeryk M., Bezpieczeństwo immunoterapii alergenowej i jego monitorowanie, <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology</i> 2019; 6, 2: 49-52.
Eriksson (MITRA) 2018	Eriksson, G., et al. (2018). "A post-hoc analysis of a novel endpoint for asthma exacerbations in a SQ HDM SLIT-tablet phase III allergic asthma trial." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 73: 70-71.
Fornal 2015	Fornal R., Kurzawa R., Błażowski Ł., Sak I., Nieżyt nosa-najważniejsze fenotypy i endotypy oraz zasady leczenia, <i>Alergia Astma Immunologia</i> , 2015, 20 (4), 242-252.
Fрати 2014	Fрати F., Dell'Albani I., Passalacqua G., Bonini S., Rossi O., Senna G., Incorvaia C. on behalf of The Adult SURF Study Group, A Survey of Clinical Features of Allergic Rhinitis in Adults, <i>Medical Science Monitor</i> , 2014, 20, 2151-2156.
Garbut 2014	Garbut J. M., Sterkel R., et al., Using Parental Perceptions of Childhood Allergic Rhinitis to Inform Primary Care Management, <i>Clin Pediatr (Phila)</i> ., 2014, 53(8), 758-763.
García-Marcos 2022	García-Marcos L, et al; Global Asthma Network Phase I Study Group. The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study. <i>Eur Respir J</i> . 2022 Sep 15;60(3):2102866. doi: 10.1183/13993003.02866-2021. Print 2022 Sep.
García-Marcos 2023	García-Marcos L, et al; Global Asthma Network Phase I Study Group. Asthma management and control in children, adolescents, and adults in 25 countries: a Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. <i>Lancet Glob Health</i> . 2023 Feb;11(2):e218-e228. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00506-X.
Gawlik 2018	Gawlik R., Kliniczne przeciwwskazania do immunoterapii alergenowej - bezwzględne i względne oraz stałe i czasowe, <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology</i> , 2018, 5, 4, 180-185.
GBD 2019	IHME. GBD Compare. Asthma. https://basiw.mz.gov.pl/analizy/inne-analizy/gbd-compare/ [dostęp 07.03.2024 r.].
GINA 2023	Global Initiative for Asthma 2023. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2023 update). https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/ [dostęp: 07.03.2024 r.]
Global Asthma Report 2022	The Global Asthma Report. <i>Int J Tuberc Lung Dis</i> 2022; 26: S1-S102., http://globalasthmanetwork.org/Global_Asthma_Report_2022.pdf [dostęp 07.03.2024 r.].
Gniadek 2012	Gniadek A, i in. Jakość życia chorych z astmą oskrzelową leczonych immunoterapią swoistą. <i>Pielęgniarstwo XXI wieku</i> 2015;2(51):5-10.
Gocki 2018	Gocki J., Bartuzi Z., Podskórna i podjęzykowa droga stosowania immunoterapii alergenowej. Schematy leczenia, <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology</i> , 2018, 5, 3, 137-144.
GOLD 2020	GOLD, 2020. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD URL: https://goldcopd.org/ .
Goldsoebel (MITRA) 2017	Goldsoebel, A. (2017). "Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial." <i>Pediatrics</i> 140(3): S210.
HAS 2017	HAS. ACARIZAX (extrait allergénique standardisé d'acariens <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> et <i>Dermatophagoides farinae</i>). 2017. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2748733/fr/acarizax-extrait-

- allergenique-standard ise-d-acariens-dermatophagoides-pteronyssinus-et-dermatophagoides-farinae [dostęp 07.03.2024 r.]
- Henmar 2016** Henmar H., Friseneuve S. M. T., Grosch K., Nielsen K., Smith G., Sonderkaer S., Larsen J. N., Fractionation of Source Materials Leads to a High Reproducibility of the SQ House Dust Mite SLIT-Tablets, *International Archives of Allergy and Immunology*, 2016, 169, 23-32.
- ICAR 2023** Wise SK, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023 Apr;13(4):293-859. doi: 10.1002/alr.23090. Epub 2023 Mar 6.
- IPCRG 2006** Price D., Bond C., Bouchard J., Costa R., Keenan J., Levy M. L., Orru M., Ryan D., Walker S., Watson M., International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: Management of allergic rhinitis, *Primary Care Respiratory Journal*, 2006, 15, 58-70.
- Interna ANN** Świerczyńska-Krępa M, Rogala B, Brożek J, Emeryk A, Arcimowicz M. Alergiczny nieżyt nosa. *Interna Szczeklika (mały podręcznik)*. 10 sierpnia 2022, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.17.3>.
- Interna astma** Niżankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Gajewski P, Męjsza F. Astma – Interna Szczeklika (mały podręcznik). 10 sierpnia 2023, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.7>. [dostęp 07.03.2024 r.].
- Interna AIT** Rogala B, Cichočka-Jarosz E. Zasady swoistej immunoterapii alergenowej. *Interna Szczeklika (mały podręcznik)*. <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatra/chapter/B42.167.21>. [dostęp 07.03.2024 r.].
- IZWOZ 2021** Dąbrowiecki P, i in. Astma oskrzelowa - nowy model zarządzania chorobą nakierowany na wzrost wartości zdrowotnej. Luty 2021. Instytut Zarządzania W Ochronie Zdrowia, https://medkurier.pl/wp-content/uploads/2021/02/RAPORT_Astma_debata_12_02.pdf [dostęp 07.03.2024 r.].
- Jahnz-Różyk 2020** Jahnz-Różyk K, et al. Analysis of hospital management of chronic respiratory diseases in light of the "Maps of Health Needs" project in Poland. *Adv Respir Med.* 2020;88(4):297-304. doi: 10.5603/ARM.a2020.0107.
- Jakubiak 2023** Jakubiak L. Pacjent powinien mieć niezakłócony dostęp do immunoterapii alergenowej. W Polsce tak nie jest. *Rynek Zdrowia*, 2023, <https://www.rynekzdrowia.pl/Polityka-zdrowotna/Pacjent-powinien-miec-niezaklocony-dostep-do-immunoterapii-alergenowej-W-Polsce-tak-nie-jest,243920,14.html> [dostęp 07.03.2024 r.].
- Juniper 2005** Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Modification of the asthma quality of life questionnaire (standardised) for patients 12 years and older. *Health Qual Life Outcomes.* 2005 Sep 16;3:58. doi: 10.1186/1477-7525-3-58.
- Jutel 2014** Jutel M., Bartkowiak-Emeryk M., Bręborowicz A., Cichočka-Jarosz E., Emeryk A., Gawlik R., Gonerko P., Rogala B., Nowak-Węgrzyn A., Samoliński B., inni członkowie Sekcji IT PTA, Podjęzykowa immunoterapia alergenowa - stanowisko Sekcji Immunoterapii Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2014, 30-37.
- Jutel 2016** Jutel M., Bartkowiak-Emeryk M., Bręborowicz A., Cichočka-Jarosz E., Emeryk A., Gawlik R., Gonerko P., Rogala B., Nowak-Węgrzyn A., Samoliński B. and other members of IT Section, PTA, Sublingual immunotherapy (SLIT) - indications, mechanism, and efficacy, *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 2016, 23, 1, 44-53.
- Jutel 2018** Jutel M., Gajdanowicz P., Mechanizmy uruchamiane przez immunoterapię alergenową - stan wiedzy na 2018 r., *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2018, 5, 4, 175-179.
- Khan 2014** Khan D. A., Allergic rhinitis and asthma: Epidemiology and common pathophysiology, *Allergy and Asthma Proceedings*, 2014, 35, 357-361.

Kim 2014	Kim J.L., Brisman J., et al., Trends in the prevalence of asthma, rhinitis, and eczema in 15 year old adolescents over an 8 year period, <i>Respiratory Medicine</i> , 2014, 108, 701-708.
Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012	Zasady Postępowania w Alergicznym Nieżycie Nosa, Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinny w Polsce, 2012, wyd. AKTIS.
Kowal 2018	Kowal K. Strategia leczenia chorób współistniejących a decyzja o immunoterapii alergenowej. <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology</i> 2018; 5, 3: 157-162.
Kowalski 2018	Kowalski M. L., Wskazania do immunoterapii alergenowej - algorytm kwalifikacji, <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology</i> , 2018, 5, 3, 12-132.
Kowalski 2020	Marek L Kowalski, Zbigniew Bartuzi, Anna Bręborowicz, Magdalena Czarnecka-Operacz, Jerzy Kruszewski, Marek Kulus, Marcin Moniuszko, Marek Niedożytko, Marita NittnerMarszalska, Roman J. Nowicki, Barbara Rogala, Maciej Chałubiński, w ramach Sekcji PTA „Mikrobiom, infekcje, a alergologia”, Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2.
Krzych-Fatta 2016	Krzych-Fatta E., Samoliński B., Polskie standardy leczenia alergicznego nieżyty nosa, <i>Lekarz POZ</i> , 2016, 2(1), 58-60.
Kupryś-Lipińska 2010	Kupryś- Lipińska I. Leczenie astmy w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej: nowe wytyczne. <i>Medycyna po dyplomie</i> 2010;19(7).
Kuthan 2014	Kuthan R., <i>Epidemiologia, immunologia i leczenie alergicznego nieżyty nosa, Lek w Polsce</i> , 2014, 24, 07-08*14 (279), 6-13.
Lee 2018	Lee, J. H., et al. (2018). "A retrospective study of clinical response predictors in subcutaneous allergen immunotherapy with house dust mites for allergic rhinitis." <i>Allergy, Asthma and Immunology Research</i> 10(1): 18-24.
Leger 2017	Leger D, Bonnefoy B, Pigearias B, et al. Poor sleep is highly associated with house dust mite allergic rhinitis in adults and children. <i>Allergy Asthma Clin Immunol.</i> 2017 Aug;13:36.
Lewandowska-Polak 2009	Lewandowska-Polak A., Alergiczny nieżyt nosa i astma oskrzelowa - koncepcja ARIA jako wyzwanie dla lekarza, <i>Alergia Astma Immunologia</i> , 2009, 14 (1), 7-13.
Li 2019	Li, J., et al. (2019). "The efficacy and safety of two commercial house dust mite extracts for allergic rhinitis: a head-to-head study." <i>Int Forum Allergy Rhinol</i> 9(8): 876-882.
Liebhart 2014	Liebhart J., Dobek R., Małolepszy J., Wojtyniak B., Pisiewicz K., Płusa T., Gładysz U., The Prevalence of Allergic Diseases in Poland - the Results of the PMSEAD Study in Relation to Gender Differences, <i>Advances in Clinical and Experimental Medicine</i> , 2014, 23, 5, 757-762.
Linneberg 2002	Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L, Madsen F, Dirksen A, Jorgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. <i>The Copenhagen Allergy Study. Allergy</i> 2002;57:1048-52.
Linneberg 2016	Linneberg A, Petersen KD, Hahn-Pedersen J, et al. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. <i>Clin Mol Allergy.</i> 2016 Sep;14:12.
Lyseng-Williamson 2016	Lyseng-Williamson K. A., Standardized quality house dust mite sublingual tablets (Acarizax®): a guide to their use as sublingual allergy immunotherapy in Europe, <i>Drugs & Therapies Perspectives</i> , 2016, 32, 12, 502-509.
Majak 2023 (STAN3T 2023)	Majak P, et al. Algorytmy postępowania w diagnostyce i leczeniu astmy u dzieci, młodzieży i dorosłych - uzupełnienie do STAN3T. <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology</i> 2023; 10, 2: 71-76.
Marogna 2010	Marogna M., Spadolini I., Massolo A., Canonica W., Passalacqua G., Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-

- year prospective study, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010, 126, 5, 969-975.
- Martimer** Martimer 2022: Mortimer K, et al; Global Asthma Network Phase I Study Group. The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN Phase I study. *Eur Respir J.* 2022 Sep 15;60(3):2102865. doi: 10.1183/13993003.02865-2021. Print 2022 Sep. Mattiuzzi C, Lippi G. Worldwide asthma epidemiology: insights from the Global Health Data Exchange database. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Jan;10(1):75-80. doi: 10.1002/alr.22464. Epub 2019 Oct 23.
- Mattiuzzi 2019** Mattiuzzi C, Lippi G. Worldwide asthma epidemiology: insights from the Global Health Data Exchange database. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Jan;10(1):75-80. doi: 10.1002/alr.22464. Epub 2019 Oct 23.
- Mądrowska 2020** Mądrowska D, i in. Ocena jakości życia u chorych na astmę zależna od stopnia kontroli choroby, wskaźnika masy ciała oraz palenia papierosów. *Pielęgniarstwo w opiece długoterminowej* 2020;5(4):269-82.
- Meltzer 2009** Meltzer E. O., Blaiss M. S., et al., Burden of allergic rhinitis: Results from the Pediatric Allergies in America survey, *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124, 3 Suppl, S43-70.
- MPZ 2017** Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-dla-30-grup-chorob/#tab-2017> [dostęp 07.03.2024 r.].
- MPZ GBD** Mapy potrzeb zdrowotnych. Mapa potrzeb na lata 2022-2026. Analizy. Epidemiologia (GBD). Problemy zdrowotne w Polsce. <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gbd/> [dostęp 07.03.2024 r.].
- NAEPP 2020** Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPPCC); Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, Brooks EG, Bryant-Stephens T, DiMango E, Dixon AE, Elward KS, Hartert T, Krishnan JA, Lemanske RF Jr, Ouellette DR, Pace WD, Schatz M, Skolnik NS, Stout JW, Teach SJ, Umscheid CA, Walsh CG. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Dec;146(6):1217-1270.
- National Heart, Lung and Blood Institute. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: Clinician's Guide. December 2020, <https://www.nhlbi.nih.gov/resources/clinician-guide-2020-focused-updates-asthma-management-guidelines> [dostęp 07.03.2024 r.].
- National Heart, Lung and Blood Institute. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: At-a-Glance Guide. December 2020, <https://www.nhlbi.nih.gov/resources/at-glance-2020-focused-updates-asthma-management-guidelines> [dostęp 07.03.2024 r.].
- NCPE AR 2020** House Dust Mite Extract (Acarizax ®) for Allergic Rhinitis. HTA ID: 20015. <https://www.ncpe.ie/house-dust-mite-extract-acarizax-for-allergic-rhinitis-hta-id-20015/> [dostęp 06.03.2024 r.].
- NCPE Astma 2020** House Dust Mite Extract (Acarizax ®) for Allergic Asthma. HTA ID: 20016. <https://www.ncpe.ie/house-dust-mite-extract-acarizax-for-allergic-asthma-hta-id-20016/> [dostęp 06.03.2024 r.].
- NHCI 2017** Zorginstituut Nederland. Acarizax®. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/07/24/gvs-advies-acarizax-bij-allergische-rhinitis-door-huisstofmijt> [dostęp: 06.03.2024 r.]
- NICE 2022** SQ HDM SLIT for treating allergic rhinitis and allergic asthma caused by house dust mites (terminated appraisal). Technology appraisal [TA834]. Published:

- 12 October 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta834> [dostęp 06.03.2024 r.]
- NFZ 2020** Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). NFZ o zdrowiu. Astma 2020. https://www.nia.org.pl/wp-content/uploads/2020/05/nfz_o_zdrowiu_astma.pdf [dostęp: 07.03.2024 r.].
- Nittner-Marszalska 2020** Nittner-Marszalska M, Jutel M. Tylko 1,2 proc. z 12 mln alergików w Polsce jest poddawanych odczulaniu. Powodem jest brak refundacji leków. 2020, <https://biznes.newseria.pl/news/tylko-12-proc-z-12-mln,p1627704615> [dostęp 07.03.2024 r.].
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.
- OECD 2019** OECD, 2019. Health at a Glance 2019.
- Pawliczak 2023 (STAN3T 2023)** Pawliczak R, et al. Standardy rozpoznawania i leczenia astmy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 2023; 10, 1: 1-14.
- Raport 2018 AOTMiT** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej. Bronchotermoplastyka we wskazaniu: ciężka astma. Raport w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej. Nr: WS.430.9.2018. Data ukończenia: 21.12. 2018.
- Reiber 2023** Reiber, R., et al. (2021). "Safety and tolerability of the standardized quality house dust mite sublingual immunotherapy tablet in real life: A noninterventional, open-label study." *J Allergy Clin Immunol Pract* 9(8): 3221-3223.e3225.
- Roberts 2018** Roberts G, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018 Apr;73(4):765-798. doi: 10.1111/all.13317. Epub 2017 Oct 30.
- Rogała 2018** Rogała B., Immunoterapia alergenowa w uczuleniu wieloważnym, *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2018, 5, 3, 133-136.
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2023 poz. 2345.
- Rozporządzenie RM** Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 14 września 2023 r w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2024 r. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230001893/O/D20231893.pdf> [dostęp: 07.03.2024 r.]
- Rutkowski 2008** Rutkowski R., Koszyta-Hojna B., Rutkowska J., Alergiczny nieżyt nosa-problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku, *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 2008, 76, 348-352.
- Samoliński 2009** Samoliński B., Sybilski A. J., Raciborski F., Tomaszewska A., Samel-Kowalik P., Walkiewicz A., Lusawa A. Borowicz J., Gutowska-Ślesik J., Trzpił L., Marszałkowska J., Jakubik N., Krzych E., Komorowski J., Lipiec A., Gotlib T., Samolińska-Zawisza U., Hałat Z., Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study, *Otolaryngologia Polska*, 2009, 63, 4, 324-330.
- Samoliński 2014** Samoliński B., Raciborski F., Lipiec A., Tomaszewska A., Krzych-Fałta E., Samel-Kowalik P., Walkiewicz A., Lusawa A., Borowicz J., Komorowski J.,

- Samolińska-Zawisza U., Sybilski A. J., Piekarska B., Nowicka A., *Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP), Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2014, 10-18.
- Samoliński 2016** Samoliński B., *Alergia na roztocze kurzu domowego Diagnostyka i terapia, Alergia*, 2016, 3, 39-42.
- Samoliński 2018** Samoliński B., Krzych-Fałta E., Donosowa próba prowokacyjna z alergenem, *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2018, 5 (4), 192-196.
- Schmitt 2015** Schmitt J., Schwarz K., Stadler E., Wustenberg E. G., Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: Results from a large retrospective cohort study, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015, 136(6), 1511-1516.
- Schuler 2019** Schuler C. F., Montejo J. M., Allergic Rhinitis in Children and Adolescents, *Pediatric Clinics of North America*, 2019, 66, 5, 981-993.
- Shaker COVID-19** Shaker M. S., Oppenheimer J., et al., Special Article: COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. https://education.aaaai.org/sites/default/files/COVID19_US%20FINAL.pdf [dostęp: 07.03.2024 r.]
- Sidenius 2021** Sidenius, K., et al. (2021). "A Real-Life One-Year Non-Interventional Study Assessing Safety, Tolerability, and Treatment Outcome of the SQ HDM SLIT-Tablet (Acarizax®) in House Dust Mite Allergic Rhinitis With or Without Asthma." *Pulm Ther* 7(1): 221-236.
- SMC 2023** Dermatophagoides pteronyssinus and Dermatophagoides farinae (Acarizax). 2023. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dermatophagoides-pteronyssinus-and-dermatophagoides-farinae-acarizax-non-sub-smc2613/> [dostęp 06.07.2024 r.]
- Song 2022** Song P, et al. Global, regional, and national prevalence of asthma in 2019: a systematic analysis and modelling study. *J Glob Health*. 2022 Jun 29;12:04052. doi: 10.7189/jogh.12.04052.
- STAN3T - polskie** Pawliczak R, i in. Standardy rozpoznawania i leczenia astmy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (STAN3T). *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 2023; 10, 1: 1-14.
- Stelmach 2023** Stelmach M. Od lipca refundowana jest podjęzykowa immunoterapia na roztocze kurzu domowego. 2023, <https://www.termedia.pl/pulmonologia/Od-lipca-refundowana-jest-podjezykowa-immunoterapia-na-roztocze-kurzu-domowego,52215.html> [dostęp 07.03.2024 r.]
- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
- Szczeklik 2022** Interna Szczeklika 2022. Kraków. Red. P. Gajewski. *Medycyna Praktyczna*, 2022.
- Śliwińska-Kowalska 2016** Śliwińska-Kowalska M., Leczenie alergicznego i infekcyjnego nieżytu nosa i zatok przynosowych w świetle konsensusów międzynarodowych, *Otorynolaryngologia*, 2016, 15(4), 145-151.
- UMHS 2013** DeGuzman D. A., Bettcher C. M., Van Harrison R., Holland C. L., Reed L. M., Remington T. L., Zacharek M. A., *UMHS Allergic Rhinitis Guideline*, 2013.
- Ustawa refundacyjna** Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, https://orka.sejm.gov.pl/proc9.nsf/ustawy/3408_u.htm [dostęp 07.03.2024 r.]
- Valero 2011** Valero A., Justicia J. L., Anton E., Dordal T., Fernandez-Parra B., Lluch M., Montoro J., Navarro A. M., *Epidemiology of allergic rhinitis caused by grass*

- pollen or house-dust mites in Spain, *American Journal of Rhinology and Allergy*, 2011, 25, e123-e128.
- Valeiro 2007** Valeiro A, Ferrer M, Sastre J, et al. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the allergic rhinitis and its impact on asthma severity items. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:359-65.
- Valeiro 2010** Valeiro A, Ferrer M, Baró E, et al. Discrimination between moderate and severe disease may be used in patients with either treated or untreated allergic rhinitis. *Allergy* 2010;65:1609-13.
- Valovrita 2008** Valovrita E, Myrseth SE, Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:1-9.
- Viegi 2020** Viegi G, Maio S, Fasola S, Baldacci S. Global Burden of Chronic Respiratory Diseases. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2020 Aug;33(4):171-177. doi: 10.1089/jamp.2019.1576. Epub 2020 May 18.
- VITAL (Woehlk 2023)** Woehlk, C., et al. (2023). "Allergen Immunotherapy Enhances Airway Epithelial Antiviral Immunity in Patients with Allergic Asthma (VITAL Study): a Double-Blind Randomized Controlled Trial." *American journal of respiratory and critical care medicine* 207(9): 1161-1170.
- WAO 2007** Canonica GW, 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 Mar;62(3):317-24. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01312.x.
- WAO 2014** Canonica G. W., Cox L., Pawankar R., Baena-Vagnani C. E., Blaiss M., Bonini S., Bousquet J., Calderon M., Compalati E., Durham S. R., van Wijk R. G., Larenas-Linnemann D., Nelson H., Passalacqua G., Pfaar O., Rosario N., Ryan D., Rosenwasser L., Schmid-Grendelmeier P., Senna G., Valovrita E., Bever H. V., Vichyanond P., Wahn U., Yusuf O., Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update, *World Allergy Organization Journal*, 2014, 7:6.
- Zicari 2013** Zicari A. M., Indinnimeo L., et al., A survey on features of allergic rhinitis in children, *Current Medical Research & Opinion*, 2013, 29, 5, 415-420.