

**Grazax[®] w leczeniu nieżyty nosa
i zapalenia spojówek, wywołanego przez
pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku
życia do ukończenia 18. roku życia**

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2024

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

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	6
1 Cel analizy.....	14
2 Problem zdrowotny.....	16
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	16
2.1.1 Klasyfikacja.....	16
2.1.2 Etiologia i patogenezę	18
2.1.3 Rozpoznawanie.....	20
2.1.4 Obraz kliniczny.....	25
2.1.5 Przebieg naturalny i rokowanie.....	27
2.1.6 Epidemiologia	28
2.1.7 Obciążenie chorobą	34
2.1.8 Jakość życia	41
2.1.9 Aktualne postępowanie medyczne	42
2.1.9.1 Immunoterapia alergenowa (AIT).....	46
2.1.10 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	50
2.1.10.1 Podsumowanie.....	61
2.1.11 Wybór populacji docelowej	62
2.1.11.1 Liczebność populacji docelowej	62
3 Interwencja	67
3.1 Charakterystyka interwencji.....	67
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	68
3.1.2 Przeciwwskazania.....	69
3.1.3 Przedawkowanie	69
3.1.4 Działania niepożądane	70
3.2 Status refundacyjny w Polsce	72
3.2.1 Warunki refundacji dla standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej 75 000 SQ-T.....	72
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla standaryzowanego wyciągu 75 000 SQ-T SLIT	73
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	75
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	78
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	79
3.3 Komparatory	80
3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	80
3.3.2 Charakterystyka komparatora (Purethal).....	82
3.3.2.1 Status rejestracyjny komparatora	86

3.3.2.2	Przeciwwskazania	86
3.3.2.3	Przedawkowanie	86
3.3.2.4	Działania niepożądane	87
4	Efekty zdrowotne	91
4.1	Rodzaj i jakość dowodów	93
5	Podsumowanie	95
6	Aneks	97
6.1	Refundowane technologie medyczne	97
Spis rysunków		103
Spis tabel		104
Bibliografia		106

Wykaz skrótów i akronimów

AAC	ostre alergiczne zapalenie spojówek (ang. <i>acute allergic conjunctivitis</i>)
AC	alergiczne zapalenie spojówek (ang. <i>allergic conjunctivitis</i>)
AIT	immunoterapia alergenowa (ang. <i>allergen immunotherapy</i>)
AKC	atopowe zapalenie rogówki i spojówek (ang. <i>atopic keratoconjunctivitis</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AR	alergiczny nieżyt nosa (ang. <i>allergic rhinitis</i>)
ARC	alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek (ang. <i>allergic rhinoconjunctivitis</i>)
ARIA	<i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i>
ARQLQ	kwestionariusz oceny jakości życia chorych z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek adaptowany dla młodzieży w wieku 12- 17 lat (ang. <i>Rhinoconjunctivitis Qulaity of Life Questionare</i>)
CBS	oświadczenie oparte na konsensusie (ang. <i>consensus based statement</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability-adjusted life year</i>)
EAACI	<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
EUFOREA	<i>the European Forum for Research and Education in Allergy and Airways diseases</i>
FEV ₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
GKS	glikokortykosteroidy
GPC	olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek (ang. <i>giant papillary conjunctivitis</i>)
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</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 Helath Problems</i>)
IgE	immunoglobuliny E (ang. <i>immunoglobulin E</i>)
MPZ	mapa potrzeb zdrowotnych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OAC	zawodowe zapalenie spojówek (ang. <i>occupational allergic conjunctivitis</i>)
PAC	całoroczne alergiczne zapalenie spojówek (ang. <i>perennial allergic conjunctivitis</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badanie (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PRQLQ	kwestionariusz oceny jakości życia chorych z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek adaptowany dla dzieci w wieku 6-12 lat (ang. <i>Rhinoconjunctivitis Qulaity of Life Questionare</i>)
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RQLQ	kwestionariusz oceny jakości życia chorych z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek (ang. <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionare</i>)
RSS	umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SAC	sezonowe alergiczne zapalenie spojówek (ang. <i>seasonal allergic conjunctivitis</i>)

SCIT	immunoterapia alergenowa podskórna (ang. <i>subcutaneous immunotherapy</i>)
SIT	immunoterapia swoista (ang. <i>specific immunotherapy</i>)
SLIT	immunoterapia alergenowa podjęzykowa (ang. <i>sublingual immunotherapy</i>)
SQ-T	standaryzowana jednostka jakości tabletki (ang. <i>Standardised Quality units Tablet</i>)
STP	skórne testy punktowe
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)
VKC	wiosenne zapalenie rogówki i spojówek (ang. <i>vernal keratoconjunctivitis</i>)
YLD	lata przeżyte w niepełnosprawności (ang. <i>years lost due to disability</i>)
YLL	lata życia utracone z powodu przedwczesnego zgonu (ang. <i>years of life lost</i>)

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T¹ na liofilizat podjęzykowy (Grazax®) w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

Alergeny pyłku traw (ang. *grass pollens*) są w Polsce najczęstszą przyczyną objawów okresowego alergicznego nieżyty nosa (rozpoznanie wg ICD-10 J30.3). Główny okres pylenia traw przypada w Polsce na czerwiec i pierwszą połowę lipca (Rapiejko 2019).

Z patofizjologicznego punktu widzenia termin alergiczny nieżyt nosa (ang. allergic rhinitis, AR) i spojówek może być traktowany jako jedna choroba, ale, biorąc pod uwagę parametry kliniczne, obejmuje dwie niezależne jednostki chorobowe. Według definicji alergiczny nieżyt nosa i spojówek jest zwykle zaburzeniem IgE-zależnym, dotyczącym nosa i narządu wzroku, prowadzącym do rozwoju zapalenia eozynofilowego wewnątrz jam nosowych i błony śluzowej spojówek, będąc zazwyczaj schorzeniem przewlekłym. Alergiczne zapalenie spojówek bardzo często współistnieje z alergicznym nieżytem nosa (Sybilski 2022, Pałczyński 2017).

Alergiczny nieżyt nosa (AR) 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 (Brzoznowski 2009, Emeryk 2012). Szacunkowa częstość występowania alergicznego nieżyty nosa w polskiej populacji wynosi około 25% (Fornal 2015). Alergiczny nieżyt nosa (zwłaszcza przewlekły) wiąże się z 3-8-krotnie większym ryzykiem rozwoju astmy.

Alergiczne zapalenie spojówek (ang. *alergic conjunctivitis*, AC) jest klasyczną IgE-zależną reakcją nadwrażliwości alergicznej typu I i na różne alergeny powietrzno pochodne, najczęściej pyłki traw, drzew i chwastów oraz sierść zwierząt i roztocze. Charakteryzuje się łzawicami, swędzącymi i czerwonymi oczami. W następstwie tej reakcji dochodzi również do zaburzenia funkcji filmu łzowego, stąd zespół suchego oka występuje w 50% przypadków alergii ocznych. AC jest powszechnym problemem i dotyczy 40-60% alergików. Reakcja alergiczna, pomimo że zwykle nie zaburza funkcjonowania narządu wzroku, za sprawą swojej uciążliwości przyczynia się do znaczącego obniżenia jakości życia chorych, zwłaszcza dzieci i młodzieży, których najczęściej dotyczy (Szczeklik 2022, EAACI 2017, Villegas 2020).

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

¹ Standaryzowana jednostka jakości tabletki (ang. *Standardised Quality units Tablet*, SQ-T).

- 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.

Alergiczne zapalenie spojówek według *Ocular Allergy group of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) zaburzenia nadwrażliwości powierzchni oka można podzielić na dwa rodzaje (Villegas 2020, Fauquert 2016, Leonardi 2012):

- alergiczna nadwrażliwość oczu - powodowana zarówno poprzez mechanizmy IgE-zależne jak i IgE-niezależne;
- niealergiczna nadwrażliwość oczu.

Inna klasyfikacja alergicznego zapalenia spojówek, uwzględnia jego obraz kliniczny, który pozwala na wyodrębnienie postaci: ostrej, okresowej, przetrwałej i zawodowej (Szczeklik 2022).

Objawy alergicznego nieżyty nosa oraz alergicznego zapalenia spojówek 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 (Szczeklik 2022).

Czynnikami ryzyka rozwoju AR są dodatni wywiad rodzinny w kierunku AR oraz osobniczy w kierunku innych chorób atopowych - zwłaszcza alergii pokarmowej w dzieciństwie. Wśród czynników etiologicznych możemy z kolei wyróżnić: alergeny wziewne (pyłki roślin, roztocza, naskórek i wydzieliny zwierząt, pleśnie i grzyby drożdżopodobne itd.), alergeny pokarmowe i alergeny zawodowe (np. lateks, bezwodniki kwasów, metale, barwniki itd.). 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).

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 sezonowej lub okresowej alergii spojówek jest stosunkowo łatwe i z reguły sam pacjent wskazuje na związek z alergenem. Do potwierdzenia wystarczą wówczas testy skórne z podejrzanym alergenem. Jeśli ostra reakcja alergiczna spojówek jest pierwszym objawem alergii, postawienie diagnozy jest trudniejsze. Potrzebna jest wówczas konsultacja okulisty, aby wykluczyć inne poważne przyczyny gwałtownego obrzęku spojówek (np. zakażenie). Jeśli natomiast ostra alergologia spojówek pojawi się u osoby

alergiczej po kontakcie ze znanym alergenem, leczenie jest proste i nie wymaga konsultacji okulisty. W przypadku przewlekłego (całorocznego) zapalenia spojówek rozpoznanie ustala się zwykle w trakcie poszukiwania przyczyn jego zaostrzenia i/lub zespołu suchego oka. W 60% przypadków wystarcza wykonanie testów skórnych z alergenami całorocznymi (Bogacka 2022, 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); sptywanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, co może być przyczyną przewlekłego kaszlu; świąd nosa, często także spojówek, uszu, podniebienia lub gardła; niekiedy upośledzenie lub utrata węchu; niekiedy objawy ogólnoustrojowe takie jak niewielki wzrost temperatury ciała, ból głowy, światłowstręt, zaburzenia snu, koncentracji i uczenia się, obniżenie nastroju, suchość błony śluzowej jamy ustnej. Przewaga wodnistej wydzieliny z nosa i kichanie sugeruje okresowy AR, natomiast zatkanie nosa przewlekły AR (Szczeklik 2016). Z kolei do objawów alergicznego zapalenia spojówek możemy zaliczyć m.in.: świąd, łzawienie, przekrwienie i obrzęk spojówek (w 85% przypadków), zaczerwienienie, uczucie ciała obcego, pojawienie się śluzowatej wydzieliny i obrzęku, czasami zmiany skórne wokół oczu - tzw. Wyprysk powietrzno pochodny, przypominający wyprysk kontaktowy, ale szybko ustępujący po przerwaniu kontaktu z powietrzno pochodnym alergenem (pyłki, sierść kota). Wymienione objawy są zazwyczaj obustronne, chociaż po jednej stronie mogą być bardziej nasilone oraz związane z nieżyciem nosa (Szczeklik 2022).

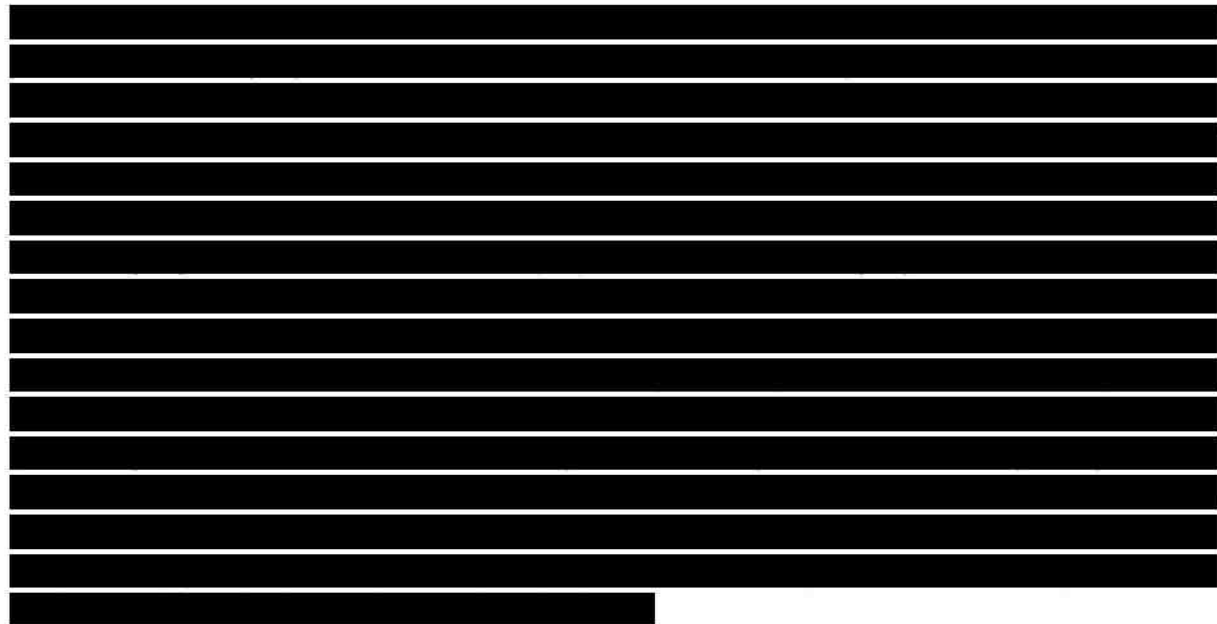
Alergiczny nieżyt nosa (zwłaszcza przewlekły) wiąże się z 3-8-krotnie większym ryzykiem rozwoju astmy. Współwystępowanie nieżyty nosa i astmy oskrzelowej potwierdzają badania epidemiologiczne. Istnieje silna korelacja pomiędzy objawami alergii z górnych i dolnych dróg oddechowych i jednoczesne występowanie astmy może mieć wpływ na przebieg alergicznego nieżyty 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 z kolei powodować zaostrzenie astmy** (Samoliński 2009).

Epidemiologia alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek 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, Majkowska-Wojciechowska 2016). Na świecie na alergiczny nieżyt nosa choruje 10-20% populacji ogólnej, co powoduje, że jest uznawany za najczęstszą chorobę alergiczną na świecie (Samoliński 2014). Alergiczne zapalenie spojówek (AC) występuje z kolei u 15-45% populacji ogólnej. Szacuje się, że dotyka ono ok. 25-29% dzieci. Najczęściej współistnieje z innymi chorobami alergicznymi, zwłaszcza z alergicznym nieżyciem nosa (Szczeklik 2022). Chorobowość AR w Europie wynosi około 22% (Bauchau 2004). W Polsce szacuje się, że ok. 40% czyli około 15 mln Polaków doświadcza alergii wziewnych, z których u ponad 9 mln występuje alergiczny nieżyt nosa (AR). Najczęstszą przyczynę objawów sezonowego alergicznego nieżyty nosa w Polsce stanowi alergia wobec pyłku roślin, szczególnie wyraźna w populacjach mieszkańców dużych miast. Szacuje się, że alergiczny nieżyt nosa może dotyczyć nawet 29% dzieci w wieku szkolnym (GUS 2024, Kotulska 2022). Dotychczas opublikowano niewiele danych odnoszących się do epidemiologii AC na świecie. AC stanowi ok. 98% przypadków chorób alergicznymi oczu. Badacze przeważnie skupiają się na ocenie związku alergicznego nieżyty nosa

z alergicznym zapaleniem spojówek. Szacuje się, że u 60-95% chorych na AR współistnieje alergiczne zapalenie spojówek, jednakże w przypadku chorych na astmę i AR alergiczne zapalenie spojówek może być często niezdiagnozowane (APD Oralair, Szczeklik 2022).

W badaniu ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) objawy alergicznego nieżyty nosa 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). Badania prowadzone w grupie dzieci gimnazjalnych z dzielnicy Łódź- Śródmieście w wieku 12-16 lat potwierdzają wysoką częstość uczuleń na alergeny pyłku roślin, u 31% wobec pyłku traw, u 25% wobec pyłku bylicy, u 21% wobec pyłku brzozy, natomiast u dzieci wiejskich województwa łódzkiego, wartości te były wielokrotnie niższe, i wynosiły odpowiednio 6% dla pyłku traw, 3% dla bylicy i 2,5% dla brzozy (Majkowska-Wojciechowska 2007).

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). Przy czym ograniczeniem badania ECAP jest jego historyczny charakter (badanie prowadzono w latach 2006-2008).



Alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek nie mają zazwyczaj ciężkiego przebiegu, ale w sposób istotny wpływają 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 nieżyty nosa jest istotnym czynnikiem promowania zdrowia publicznego (Brzoźnowski 2009, Rutkowski 2008).

Celem leczenia alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek jest opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom oraz chorobom współistniejącym z ARC. Optymalne leczenie uwzględnia aktualną klasyfikację alergicznego

nieżyty nosa i zapalenia spojówek, skuteczność i objawy uboczne stosowanych leków, ale również preferencje pacjenta (droga podania leku czy koszt terapii) (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012, Szczeklik 2022).

Leczenie niefarmakologiczne to przede wszystkim unikanie ekspozycji na alergeny, a w przypadku alergicznego nieżyty nosa również płukanie nosa lub rozpylanie soli fizjologicznej, hipertonicznej lub jałowej wody morskiej, które ma na celu wyptukanie alergenów, oczyszczenie nosa i łagodzenie objawów nieżyty nosa. W przypadku zapalenia spojówek należy z kolei stosować zimne okłady na powieki oraz przemywać i nawilżać worek spojówkowy chłodnymi preparatami sztucznych łez bez konserwantów lub 0,9% roztworem NaCl (Szczeklik 2022).

Wyeliminowanie ekspozycji na pyłki roślin jest często niemożliwe z powodu ich rozpowszechnienia. Nasilenie ekspozycji na te alergeny można jednak w pewnym stopniu zmniejszyć poprzez spacerowanie po deszczu, nieotwieranie okien w ciągu dnia czy podczas jazdy autem, stosowanie filtrów pyłków w autach i w klimatyzacji, rezygnację z noszenia soczewek kontaktowych czy suszenia prania na zewnątrz w czasie sezonu pylenia (Szczeklik 2022).

W ARC 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 ARC i mogą również wywoływać działania niepożądane. Dodatkowo, pomimo przyjmowania leków, znaczna liczba pacjentów nadal doświadcza objawów, które pogarszają ich jakość życia (EAACI 2017).

Jedyną potwierdzoną metodą leczenia przyczynowego, która może zapobiegać pojawieniu się nadwrażliwości na kolejne alergeny oraz rozwojowi astmy oskrzelowej u chorych na alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek jest immunoterapia swoista (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012, Szczeklik 2022). Immunoterapia alergenowa (AIT) polegająca na podskórnym (SCIT) lub podjęzykowym (SLIT) podaniu alergenu (alergenów) może nie tylko odczulić pacjenta, a tym samym złagodzić objawy ARC, 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 (EAACI 2017, Szczeklik 2022). 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 (PTA, PTChP, PTMR 2023).

Zgodnie z wytycznymi, immunoterapia alergenowa jest skutecznym sposobem leczenia chorób alergicznych wywoływanych przez alergeny wziewne (ARIA 2019 PL, ARIA 2019b) u dzieci już od 5. roku życia. Jest sprawdzoną opcją terapeutyczną w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek, która może opóźnić lub zapobiegać wystąpieniu astmy (ARIA 2019b, ARIA, EAACI 2018). Dodatkowo u chorych, którzy chorują na astmę może poprawiać kontrolę astmy oraz zmniejszyć zapotrzebowanie na leki doraźne (PTA, PTChP, PTMR 2023).

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; bardzo rzadko występujące umiarkowane do ciężkich reakcje ogólnoustrojowe; większość chorych doświadcza niewielkich, miejscowych działań niepożądanych, zwykle samoograniczających się; codzienne 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 (EAACI 2017).

W związku z powyżej 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 pacjenci, zarówno dzieci jak i dorośli, z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym przez pyłki traw 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. Refundowany jest jedynie preparat SCIT (Purethal®) – mieszanki alergoidów pyłków roślin, przeznaczone do immunoterapii swoistej (leczenia odczulającego) alergii IgE-zależnej pochodzenia wziewnego, z objawami alergicznego nieżyty nosa, alergicznego zapalenia spojówek, astmy oskrzelowej o podłożu alergicznym.

Z tego względu przyjęto, że preparat Purethal® będzie stanowił jedyny odpowiedni komparator dla standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej 75 000 SQ-T na liofilizat podjęzykowy (Grazax®) w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

Dostępne w ramach środków publicznych możliwości terapeutyczne jedynie w sposób ograniczony pokrywają potrzeby pacjentów. Dostępny w ramach grupy 214.4 pojedynczy preparat SCIT ogranicza możliwość indywidualizacji leczenia. Ponadto brak co najmniej dwóch typów szczepionek dla częstych alergenów o alternatywnych drogach podania - tzn. brak preparatów doustnych w odczulaniu na alergeny pyłków roślin - nie zabezpiecza lekowo chorych w wieloletnich terapiach.

Tab. 1. Alergeny pyłków roślin- refundacja w zależności od drogi podania i wieku (Obwieszczenie MZ).

Alergeny pyłków roślin	Grupa wiekowa, lata		
	5-12	12-18	>18
Produkty do wstrzyknięć (SCIT)	+	+	+
Produkty do podawania doustnego (SLIT)	-	-	-

„+” - refundacja.

Należy ponadto pamiętać, że ze względu na dostępność tylko 1 refundowanego preparatu AIT w odczulaniu na pyłki traw, wielu z pacjentów jest odczulanych w ramach rynku

prywatnego, stąd w przypadku wprowadzenia finansowania preparatu Grazax® ze środków publicznych, część pacjentów, którzy dotychczas zdecydowałiby się na zakup preparatu z rynku prywatnego (m.in. ze względu na brak aktualnie finansowanych w odczulaniu na pyłki traw preparatów SLIT), rozpocznie terapię refundowanym preparatem Grazax®, co zostało uwzględnione w Analizie wpływu na budżet.

Wnioskowaną cenę produktu leczniczego Grazax® (30 liofilizatów doustnych, 75 000 SQ-T) przyjęto [REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka [REDACTED]

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Grazax® (standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T² na liofilizat podjęzykowy) w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

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

Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.
Interwencja (I)	Standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. <i>phleum pratense</i>) 75 000 SQ-T ² na liofilizat doustny (Grazax®)
Komparator (C)	Purethal® (mieszanki alergoidów pyłków roślin)
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• średnie nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa (ang. <i>total combined score</i>, TCS) w trakcie całego sezonu pylenia traw (ang. <i>grass pollen season</i>, GPS) i szczytowego okresu pylenia traw (ang. <i>peak grass pollen season</i>, pGPS);• dobowe nasilenie objawów (ang. <i>daily symptom score</i>, DSS) w trakcie GPS, pGPS i hGPS (tj. sezonu z wysokim poziomem pylenia traw (ang. <i>high-level grass pollen season</i>);• dobowe nasilenie objawów dotyczących nosa (ang. <i>nose daily symptom score</i>, nDSS) w trakcie GPS, pGPS i hGPS;• dobowe nasilenie objawów dotyczących oczu (ang. <i>eyes daily symptom score</i>, eDSS) w trakcie GPS, pGPS i hGPS;• dobowe zużycie leków przeciwalergicznych (ang. <i>daily medication score</i>, DMS) w trakcie GPS, pGPS i hGPS;

² Standaryzowana jednostka jakości tabletki (ang. *Standardised Quality units Tablet*, SQ-T).

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none">• ocena jakości życia według kwestionariusza standaryzowanego dla nieżyty nosa i zapalenia spojówek (ang. <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>, RQLQ) w trakcie GPS i pGPS;• występowanie objawów astmy i/lub stosowanie leków przeciwastmatycznych (± dodatni wynik próby rozkurczowej/ stosowanie ICS);• występowanie poszczególnych objawów astmy;• ocena objawów ARC za pomocą skali ARC VAS;• stosowanie leków ratunkowych;• liczba dni, w których stosowano leki ratunkowe;• parametry laboratoryjne. <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>, sTRAEs) - łącznie i poszczególne;• zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>, AEs) - łącznie i poszczególne;• ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>, srAEs) oraz zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie;• czas do wystąpienia AEs;• czas trwania AEs;• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;• zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny.
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 pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T³ na liofilizat podjęzykowy (Grazax®) w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania standaryzowanego wyciągu 75 000 SQ-T SLIT 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;

³ Standaryzowana jednostka jakości tabletki (ang. *Standardised Quality units Tablet, SQ-T*).

- 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

Alergeny pyłki traw (ang. *grass pollens*) są w Polsce najczęstszą przyczyną objawów okresowego alergicznego nieżyty nosa (rozpoznanie wg ICD-10 J30.3). Główny okres pylenia traw przypada w Polsce na czerwiec i pierwszą połowę lipca (Rapiejko 2019).

Alergiczny nieżyt nosa (ang. *allergic rhinitis, AR*) 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 (Brzoznowski 2009, Emeryk 2012). Szacunkowa częstość występowania alergicznego nieżyty nosa w polskiej populacji wynosi około 25% (Fornal 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).

Alergiczne zapalenie spojówek (ang. *allergic conjunctivitis, AC*) jest klasyczną IgE-zależną reakcją nadwrażliwości alergicznej typu I na różne alergeny powietrzno pochodne, najczęściej pyłki traw, drzew i chwastów oraz sierść zwierząt i roztocze. Charakteryzuje się łzawiącymi, swędzącymi i czerwonymi oczami. W następstwie tej reakcji dochodzi również do zaburzenia funkcji filmu łzowego, stąd zespół suchego oka występuje w 50% przypadków alergii ocznych. AC jest powszechnym problemem i dotyczy 40-60% alergików. Omawiana reakcja alergiczna, pomimo że zwykle nie zaburza funkcjonowania narządu wzroku, za sprawą swojej uciążliwości przyczynia się do znaczącego obniżenia jakości życia chorych, zwłaszcza dzieci i młodzieży, których najczęściej dotyczy (Szczeklik 2022, EAACI 2017, Villegas 2020).

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 nieżyty nosa wg klasyfikacji ARIA (ang. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 3. Podział alergicznego nieżyty 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.

Według *Ocular Allergy group of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)* zaburzenia nadwrażliwości powierzchni oka można podzielić na dwa rodzaje (Villegas 2020, Fauquert 2016, Leonardi 2012) - patrz Tab. 4:

- alergiczna nadwrażliwość oczu - powodowana zarówno poprzez mechanizmy IgE-zależne jak i IgE-niezależne;
- niealergiczna nadwrażliwość oczu.

Tab. 4. Klasyfikacja zaburzeń nadwrażliwości powierzchni oka (Villegas 2020).

Alergiczna nadwrażliwość oczu		Niealergiczna nadwrażliwość oczu
Mechanizmy IgE-zależne	Mechanizmy IgE-niezależne	Olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek (ang. <i>giant papillary conjunctivitis</i> , GPC)
Sezonowe alergiczne zapalenie spojówek (ang. <i>seasonal allergic conjunctivitis</i> , SAC)	Kontaktowe zapalenie powiek i spojówek (ang. <i>contact blepharoconjunctivitis</i> , CBC)	Zapalenie spojówek w wyniku podrażnienia (ang. <i>irritative conjunctivitis</i>)
Całoroczne alergiczne zapalenie spojówek (ang. ...)	Wiosenne zapalenie rogówki i spojówek (ang. <i>vernal</i> ...)	Zapalenie powiek w wyniku podrażnienia (ang. <i>irritative</i> ...)

Alergiczna nadwrażliwość oczu		Niealergiczna nadwrażliwość oczu
<i>perennial allergic conjunctivitis, PAC)</i>	<i>keratoconjunctivitis, VKC)</i>	<i>blepharitis)</i>
Wiosenne zapalenie rogówki i spojówek	Atopowe zapalenie rogówki i spojówek (ang. <i>atopic keratoconjunctivitis, AKC)</i>	Inne/ postaci graniczne
Atopowe zapalenie rogówki i spojówek		

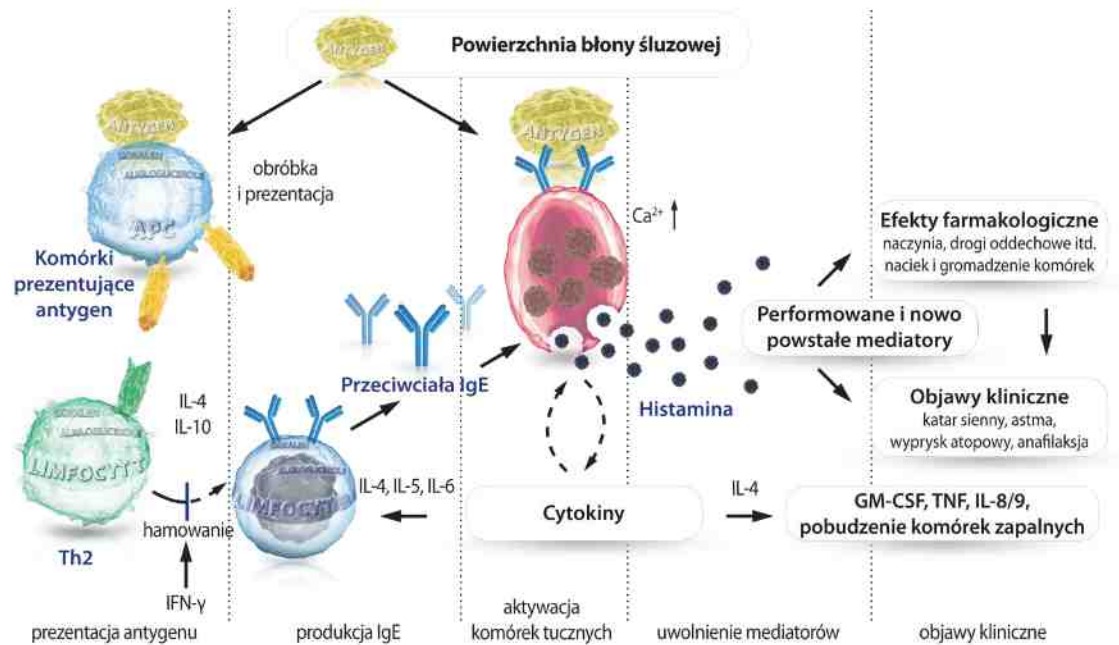
Ze względu na obraz kliniczny wyróżnia się następujące rodzaje alergicznego zapalenia spojówek: ostre, okresowe, przetrwałe i zawodowe - szczegóły patrz rozdz. 2.1.4 (Szczeklik 2022).

2.1.2 Etiologia i patogeneza

Z patofizjologicznego punktu widzenia termin alergiczny nieżyt nosa (allergic rhinitis - AR) i spojówek może być traktowany jako jedna choroba, ale w gruncie rzeczy, biorąc pod uwagę parametry kliniczne, obejmuje dwie niezależne jednostki chorobowe. Według definicji alergiczny nieżyt nosa i spojówek jest zwykle zaburzeniem IgE-zależnym, dotyczącym nosa i narządu wzroku, prowadzącym do rozwoju zapalenia eozynofilowego wewnątrz jam nosowych i błony śluzowej spojówek, będąc zazwyczaj schorzeniem przewlekłym. . Alergiczne zapalenie spojówek bardzo często współistnieje z alergicznym nieżytem nosa (Sybilski 2022, Patczyński 2017).

Objawy alergicznego nieżyty nosa oraz alergicznego zapalenia spojówek 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. Alergeny po kontakcie z organizmem przenikają przez powierzchnię błony śluzowej bądź błony śluzowej oka i wychwytywane są przez komórki prezentujące antygen (alergen), które następnie przetwarzają i prezentują go limfocytom Th. Limfocyty Th produkują odrębne zestawy cytokin. Cytokiny obecne w mikrośrodowisku decydują, jaka subpopulacja limfocytów Th (Th1 lub Th2) powstaje z limfocytów Th0, a tym samym jakim torem pójda limfocyty B. Obecność IL-4 i IL-13 sprzyja rozwojowi Th2 i przetaczeniu klasy przeciwciał w kierunku IgE. IL-10 produkowana przez Th2 hamuje limfocyty Th1 nasilając kierunek odpowiedzi immunologicznej do Th2, które promują produkcję IgE. Limfocyty Th-2 wydzielają cytokiny prozapalne (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13), które stymulują produkcję immunoglobulin E przez limfocyty B. Następnie IgE mogą wiązać się z błonami komórkowymi komórek tucznych (mastocytów) w błonie śluzowej nosa lub bazofilów we krwi obwodowej czy też w błonie śluzowej oka. Komórki tuczne sieciują cząsteczki alergenów, co prowadzi do degranulacji komórek tucznych i uwalniania histaminy oraz tryptazy, a także nowo uformowanych mediatorów stanu zapalnego tj. leukotrieny i prostaglandyny (Dupuis 2020, Villegas 2020, Barney 2013, Small 2011, Szczeklik 2022, Marinex 2024).

Rys. 1. Mechanizm powstawania reakcji alergicznej (Marinex 2024)



W przypadku, kiedy alergen wniknął przez błonę śluzową nosa, 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. eozynofików, 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).

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

Do czynników etiologicznych ARC należą (Szczeklik 2022):

- alergeny wziewne:
 - pyłki roślin (zwłaszcza wiatropylnych) - w Polsce najczęściej pyłki traw i zbóż uprawnych (np. tymotka łąkowa, wiechlina łąkowa, kupkówka pospolita, kosodrzewina łąkowa i żyto), chwastów (bylica pospolita, rzadziej babka i komosa) i drzew (brzoza, rzadziej olcha, leszczyna, dąb, jesion, grab itd.);
 - roztocze - najważniejsze są alergeny roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*) oraz roztoczy magazynowych (np. *Acarus siro*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Lepidoglyphus destructor*);
 - naskórek i wydzieliny (ślina, mocz) zwierząt (sierść jest tylko nośnikiem tych alergenów);

- pleśnie i grzyby drożdżopodobne;
- inne (np. karaluchy i figowiec benjamina, tj. fiskus);
- alergeny pokarmowe;
- alergeny zawodowe:
 - 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;
 - związki o małej masie cząsteczkowej - m.in. diizocyjaniany, bezwodniki kwasów, metale (np. nikiel, chrom, sole platyny), barwniki.

Błona śluzowa oka ma stosunkowo dużą powierzchnię, z tego powodu jest to jedno z najbardziej dostępnych miejsc, umożliwiających wniknięcie alergenu do organizmu, a w następstwie zapoczątkowania kaskady alergicznej (Dupuis 2020). W sytuacji, kiedy alergen wniknął przez błonę śluzową spojówek, na wczesnym etapie kaskady reakcji alergicznej, uwolnienie mediatorów przez mastocyty powoduje objawy takiej jak świąd, łzawienie, zaczerwienienie, chemoza czy powstawanie brodawek na powierzchni spojówek (Dupuis 2020, Prokopich 2018). Na późniejszym etapie dochodzi do naciekania nabłonka przez komórki zapalne takie jak neutrofile, limfocyty, bazofile i eozynofile, co w następstwie prowadzi do kontynuowania reakcji zapalnej, dalszego utrzymywania się objawów oraz zwiększonego ryzyka uszkodzenia osłabionej tkanki (Dupuis 2020, Leonardi 2007, Small 2011). Postępowanie reakcji zapalnej prowadzi także do zwiększonej produkcji wydzieliny przez kanały łzowe, przyczyniając się do przenoszenia alergenów na powierzchnię błony śluzowej nosa (Dupuis 2020, Prokopich 2018).

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).

Profesor Samoliński nadmienia również, że ryzyko alergii wzrasta o 30% u dzieci przychodzących na świat przez cesarskie cięcie. W trakcie naturalnego porodu, noworodek przechodząc przez drogi rodne kobiety zakaża się naturalnie występującymi tam bakteriami. To stanowi właściwy etap rozwoju układu odpornościowego. Również dorastanie w rodzinie wielodzietnej chroni przed alergią. Dzieci, które śpią same w pokoju mają nawet dwukrotnie większe ryzyko zachorowania na nią niż te z rodzin wielodzietnych, które śpią z rodzeństwem. Ryzyko tej choroby rośnie też u osób otyłych. Objawy alergii występują również dwa razy częściej w pomieszczeniach klimatyzowanych (Samoliński 2018).

2.1.3 Rozpoznawanie

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

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

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

Do badań pomocniczych należą:

- badania potwierdzające rozpoznanie alergii:
 - skórne testy punktowe (STP) z alergenami wziewnymi - czułość i swoistość ~80%; ujemny wynik nie wyklucza rozpoznania, a dodatni nie oznacza objawowego ANN (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 ANN, ze względu na zbyt małą czułość i swoistość;
 - 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 ANN.
- rynoskopia przednia i endoskopia nosa:
 - obustronny, nie zawsze symetryczny obrzęk błony śluzowej pokrytej wodnistą lub śluzową wydzieliną (gęstą w przewlekłym ANN), błona śluzowa biała lub sinawa, może być przekrwiona, niekiedy polipy, nie jest rutynowym badaniem w diagnostyce ANN,
- badania dodatkowe (mają znaczenie pomocnicze oraz w diagnostyce różnicowej):
 - badanie cytologiczne wymazu z nosa - zwiększony odsetek eozynofili $\geq 2\%$ (zwykle w okresie zaostrzenia), mastocytów lub bazofili, komórek

kubkowych >50%; wyniki nie są swoiste dla ANN i są podobne w nieżycie niealergicznym

- badania drożności nosa - przednia aktywna ryromanometria w celu oceny oporów w jamie nosowej, ryromanometria akustyczna (ocena m.in. pól przekroju w jamach nosa), szczytowy wdechowy przepływ nosowy
- TK nosa i zatok przynosowych - wskazana w diagnostyce współistniejącego zapalenia zatok przynosowych
- spirometria podstawowa - w kierunku **współistnienia astmy, konieczna u wszystkich chorych z ANN** (Szczeklik 2022).

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

- nieżyt nosa o innej etiologii:
 - infekcyjny - wirusowy (różnicowanie z przeziębieniem →tab. 17.3-1), bakteryjny lub grzybiczy;
 - starczy - zwykle >65. rż., wodnisty wyciek z nosa w wyniku zaburzenia mechanizmów regulacji wegetatywnej oraz zmian naczyniowych i zaniku podporowych tkanek strukturalnych nosa;
 - pokarmowy - wodnisty wyciek z nosa w mechanizmie odruchowym na pokarmy, barwniki, środki konserwujące i napoje alkoholowe;
 - 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;
 - zawodowy;
 - 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, β-blokery stosowane miejscowo (krople do oczu) lub doustnie, leki przeciwdepresyjne, rezerpinę, metyldopę, antagonistów receptora α-adrenergicznego, chlorpromazynę, inhibitory fosfodiesterazy typu 5;
 - 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;
 - 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;

- 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;
- 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 nieżyty nosa.

Tab. 5. 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
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 nieżyty 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).

Rozpoznanie sezonowej lub okresowej alergii spojówek jest łatwe i z reguły sam pacjent wskazuje na związek z alergenem. Do potwierdzenia wystarczą wówczas testy skórne z podejrzanym alergenem (Bogacka 2022).

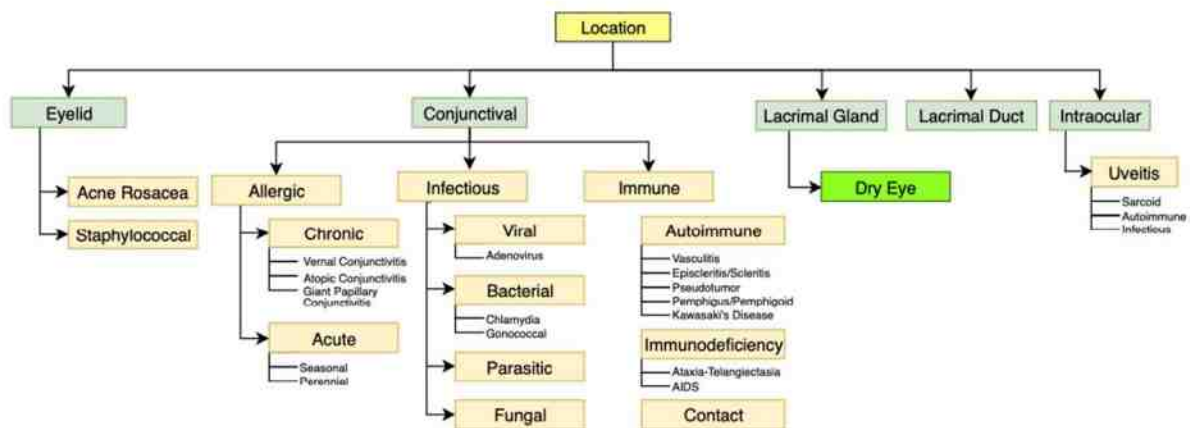
Jeśli ostra reakcja alergiczna spojówek jest pierwszym objawem alergii, postawienie diagnozy jest trudniejsze. Potrzebna jest wówczas konsultacja okulisty, aby wykluczyć inne poważne przyczyny gwałtownego obrzęku spojówek (np. zakażenie). Jeśli natomiast ostra alergja spojówek pojawi się u osoby alergicznej po kontakcie ze znanym alergenem, leczenie jest proste i nie wymaga konsultacji okulistycznej (Bogacka 2022).

W przypadku przewlekłego (całorocznego) zapalenia spojówek rozpoznanie ustala się zwykle w trakcie poszukiwania przyczyn jego zaostrzenia i/lub zespołu suchego oka. W 60% przypadków wystarcza wykonanie testów skórnych z alergenami całorocznymi. W przypadku alergicznej choroby skóry (np. atopowego zapalenia skóry), a także u pacjentów przyjmujących leki wpływające na odczyn skórny w testach skórnych, wskazane jest oznaczenie swoistych IgE we krwi. Jeśli wyniki wymienionych badań nie wykażą jednoznacznej przyczyny nadwrażliwości, zleca się bardziej specjalistyczną diagnostykę, np. oznaczanie swoistych przeciwciał przeciw domniemanym alergenom we krwi (w celu oznaczenia stosunku IgE swoistych dla alergenu/natywnych IgE) lub prowokowanie reakcji alergicznej w spojówce poprzez wkraplanie zawiesiny podejrzanego alergenu (tzw. prowokacje dospojówkowe, których celem jest poszukiwanie eozynofików w wymazach/zeskrobinach spojówkowych). Wykrycie choćby jednego eozynofila przemawia za mechanizmem nadwrażliwości alergicznej. Wykonanie dospojówkowych prób prowokacyjnych (dostępne głównie w ramach badań klinicznych) jest najlepszą metodą ustalenia głównego alergenu. U chorych z ujemnymi wynikami testów skórnych i bez swoistych IgE w surowicy dodatni wynik takiej próby pozwala stwierdzić miejscowe wytwarzanie IgE (tzn. entopię), opisywane u ~30% chorych na PAC. Dodatkowym utrudnieniem w ustaleniu rozpoznania jest reakcja alergicznych spojówek na nieswoiste czynniki drażniące, takie jak: dym z kominka, ogniska, grilla czy papierosa, przebywanie w pomieszczeniach świeżo wymalowanych, z nową wykładziną i/lub meblami sklejkowymi, a także kontakt z substancjami lotnymi (perfumy, lakiery, dezodoranty, środki czyszczące) lub chlorem (środki czyszczące, baseny). Pacjenci skarżą się wówczas na swędzenie i/lub pieczenie spojówek albo ich silne przekrwienie, czasami pojawia się łzawienie i obrzęk powiek (Bielory 2019, Bogacka 2022, Szczeklik 2022).

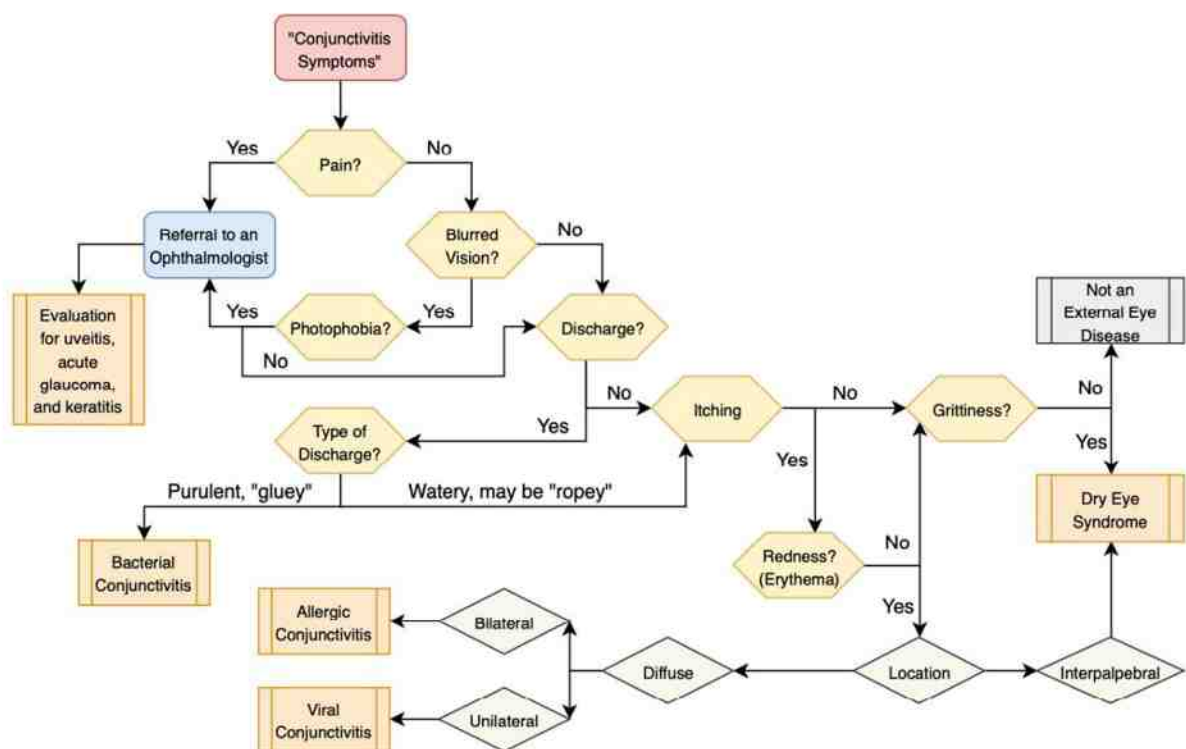
Zbliżone objawy do alergicznego zapalenia spojówek wykazują też inne choroby oczu, których przyczyna (m.in. zakaźna, autoimmunologiczna, mechaniczna lub niespecyficzna) również aktywuje reakcje nadwrażliwości zewnątrz- i wewnątrzgałkowej tkanki immunologicznej. Występowanie przewlekłych, ostrych przyczyn alergicznych może prowadzić do schorzeń takich jak np. olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek, wiosenne zapalenie rogówki i spojówek czy atopowe zapalenie rogówki i spojówek. Do schorzeń o podłożu zakaźnym (wirusowym, bakteryjnym lub chlamydiovym) można zaliczyć z kolei chlamydiozę, mięczaka zakaźnego czy zespół Parinauda. Inne choroby oczu, które należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej alergicznego zapalenia spojówek to zespół suchego oka, trądzik różowaty oczny, pemfigoid oczny oraz zapalenie powiek i spojówek (Bielory 2019).

Diagnostykę różnicową alergicznego zapalenia spojówek przedstawiono na Rys. 3

Rys. 2. Schorzenia, które należy wziąć pod uwagę przy diagnostyce różnicowej alergicznego zapalenia spojówek (Bielory 2019).



Rys. 3. Diagnostyka różnicowa alergicznego zapalenia spojówek (Bielory 2019).



2.1.4 Obraz kliniczny

Główne objawy podmiotowe alergicznego nieżyty 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 eozynofików 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 zatkania 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).

Najczęściej występującą cechą alergicznego zapalenia spojówek jest świąd, który jest objawem paragonomicznym, a jego nieobecność wyklucza alergiczny mechanizm zapalenia spojówek (Dupuis 2020, Szczeklik 2022). Inne objawy obejmują łzawienie, przekrwienie i obrzęk spojówek (w 85% przypadków), zaczerwienienie, uczucie ciała obcego, pojawienie się śluzowatej wydzieliny i obrzęku, czasami zmiany skórne wokół oczu - tzw. Wyprysk powietrzno pochodny, przypominający wyprysk kontaktowy, ale szybko ustępujący po przerwaniu kontaktu z powietrzno pochodnym alergenem (pyłki, sierść kota). Wymienione objawy są zazwyczaj obustronne, chociaż po jednej stronie mogą być bardziej nasilone oraz związane z nieżytem nosa (Szczeklik 2022). W ciężkich przypadkach może występować niewyraźne widzenie lub światłowstręt (Sanchez-Hernandez 2015, Szczeklik 2022).

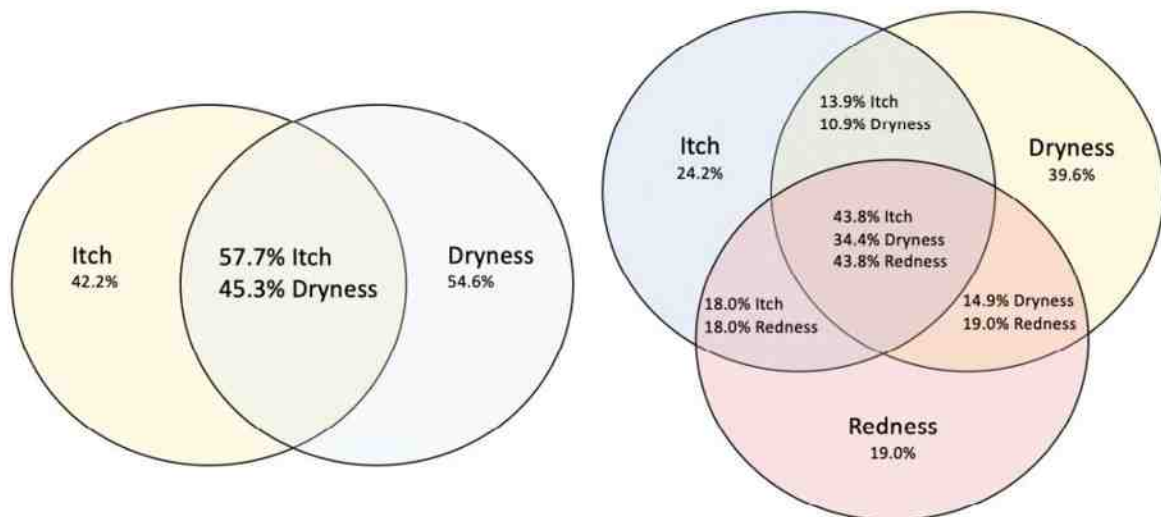
Jak wspomniano w rozdz. 2.1.1, alergiczne zapalenie spojówek można podzielić ze względu na obraz kliniczny (Szczeklik 2022):

- ostre zapalenie spojówek (łac. *conjunctivitis allergica acuta*, ang. *acute allergic conjunctivitis*; AAC) - reakcja nadwrażliwości spojówki po ekspozycji na alergen w dużym stężeniu (np. sierść zwierząt, pyłki roślin, lek lub konserwant); objawy utrzymują się zwykle 24-48 h;
- okresowe zapalenie spojówek (łac. *conjunctivitis allergica temporalis*, ang. *intermittent conjunctivitis*; IAC), zwane uprzednio sezonowym - reakcja nadwrażliwości spojówki występująca sezonowo u osób uczulonych na pyłki roślin (np. traw, drzew lub chwastów);

- przetrwałe zapalenie spojówek (łac. *conjunctivitis allergica perennis*, ang. *perennial allergic conjunctivitis*; PAC), zwane uprzednio całorocznym - przewlekła reakcja nadwrażliwości spojówki występująca przez cały rok u osób uczulonych na alergeny całoroczne (np. roztocze, pleśnie, zwierzęta domowe);
- zawodowe zapalenie spojówek (łac. *conjunctivitis professionis*, ang. *occupational allergic conjunctivitis*; OAC) - przebieg kliniczny jak PAC, objawy występują i ulegają zaostrzeniu po ekspozycji na alergen w miejscu pracy chorego.

Często objawy alergicznego zapalenia spojówek współistnieją z nieżytem nosa (Bielory 2019).

Rys. 4. Objawy charakterystyczne dla alergicznych chorób oczu (Bielory 2019).



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 nieżyty 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 nieżyty nosa i astmy oskrzelowej potwierdzają badania epidemiologiczne. Istnieje silna korelacja pomiędzy objawami alergii

z górnych i dolnych dróg oddechowych i jednocześnie występowanie astmy może mieć wpływ na przebieg alergicznego nieżyty 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 utrzymywaniu 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).

Objawy ostrego AC pojawiają się nagle i mijają bez leczenia w ciągu 24-48 h po ustaniu kontaktu z alergenem. Objawy okresowego AC występują w okresie pylenia roślin, częściej u dzieci oraz młodych dorosłych, i również ustępują samoistnie po ustaniu kontaktu z alergenem. Całoroczne AC ma z kolei wieloletni, zwykle łagodny przebieg i z tego powodu często, szczególnie u dzieci, nie jest rozpoznawane. W okresach zaostrzeń jest błędnie traktowane jako infekcyjne zapalenie spojówek albo okresowe AC. Całoroczne AC nasila się po kontakcie z alergenem, ale częściej wskutek narażenia na nieswoiste czynniki drażniące (np. zimne i suche powietrze, wiatr, dym, opary formaldehydu, chloru, farb, rozpuszczalników itp.), a także po długotrwałej pracy przy komputerze (Szczeklik 2022).

Alergiczne zapalenie spojówek, chociaż uciążliwe, nie powoduje poważniejszych powikłań, a objawy zwykle zmniejszają się samoistnie wraz z wiekiem (Szczeklik 2022).

2.1.6 Epidemiologia

Aż 40% tj. około 15 mln Polaków doświadcza alergii wziewnych, z których u ponad 9 mln występuje alergiczny nieżyt nosa (AR). Najczęstszą przyczynę objawów sezonowego alergicznego nieżyty nosa w Polsce stanowi alergia wobec pyłku roślin, szczególnie wyraźna w populacjach mieszkańców dużych miast. Szacuje się, że alergiczny nieżyt nosa może dotyczyć nawet 29% dzieci w wieku szkolnym (GUS 2024, Kotulska 2022).

Epidemiologia alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek 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, Majkowska-Wojciechowska 2016).

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).

Główny okres pylenia traw to w Europie Centralnej druga połowa maja, czerwiec i pierwsza połowa lipca, w Europie Północnej druga połowa czerwca, lipiec i pierwsza połowa sierpnia, zaś w Europie Południowej i rejonie śródziemnomorskim to maj. W różnych strefach klimatycznych poza różnicami w terminach pylenia traw obserwowane są również znaczne różnice w długości sezonu pylenia. Zróżnicowane są również wartości średnich i maksymalnych stężeń pyłku traw. Ma to znaczący wpływ na występowanie

objawów chorobowych u osób z uczuleniem na alergeny pyłku traw, a przede wszystkim na liczbę dni z odczuwalnymi przez chorych objawami klinicznymi oraz na wartości progowe stężenia pyłku traw niezbędne do wywołania objawów chorobowych. W krajach basenu Morza Śródziemnego sezon pylenia traw jest bardzo długi, ale stężenia pyłku traw zwykle są niższe od tych, które notowane są w Europie Centralnej. Wpływa to na stopień nasilenia objawów chorobowych (Rapiejko 2014).

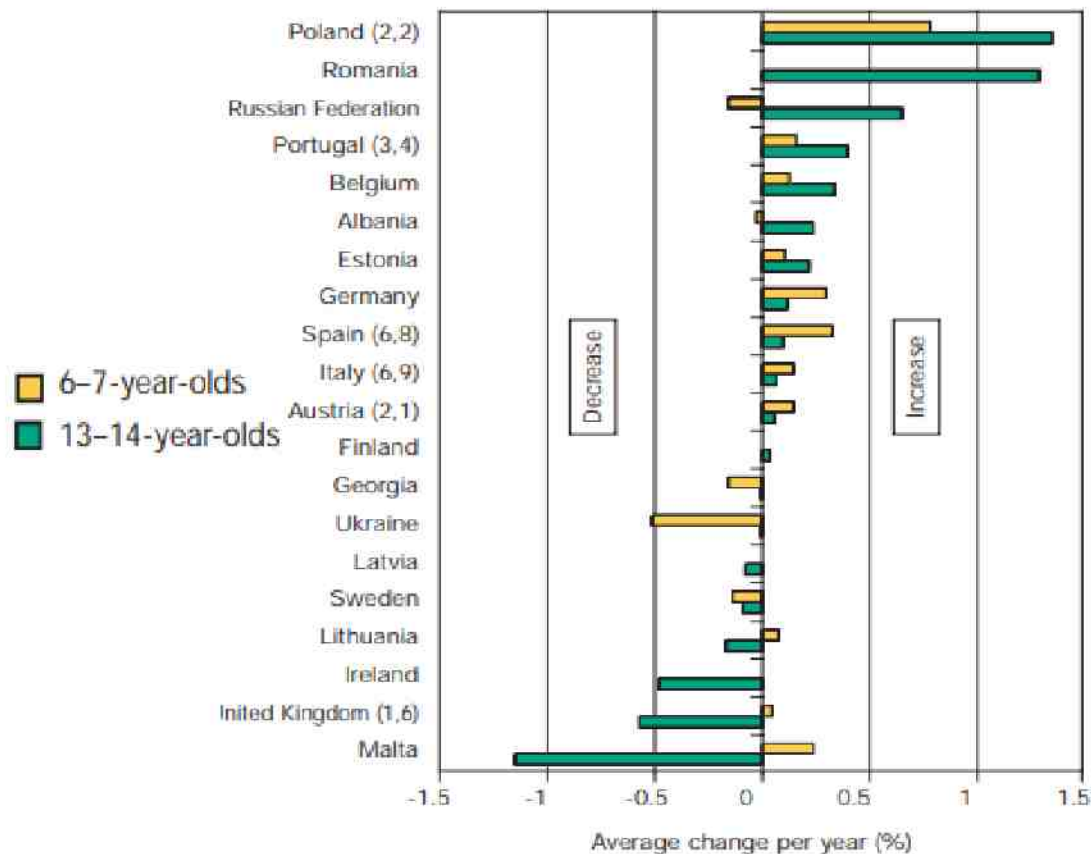
Chorobowość i zachorowalność na świecie

Na świecie na alergiczny nieżyt nosa choruje 10-20% populacji ogólnej, co powoduje, że jest uznawany za najczęstszą chorobę alergiczną na świecie (Samoliński 2014). Obecnie choroba ta jest powszechna na wszystkich kontynentach, a częstość jej występowania zwiększa się. Zachorowalność jest większa w krajach rozwiniętych, wśród mieszkańców aglomeracji miejskich oraz w młodszych grupach wiekowych. W Europie choruje 17-28,5% osób dorosłych. Osoby z alergicznym nieżytem nosa stanowią 30-60% wszystkich przypadków nieżyty nosa (Rutkowski 2008, Szczeklik 2022). Alergiczne zapalenie spojówek (AC) występuje z kolei u 15-45% populacji ogólnej. Szacuje się, że dotyka ono ok. 25-29% dzieci. Najczęściej współistnieje z innymi chorobami alergicznymi, zwłaszcza z alergicznym nieżytem nosa (Szczeklik 2022).

Według dostępnych doniesień, globalna częstość występowania alergicznego nieżyty nosa waha się od 0,8% do 14,9% u dzieci w wieku 6-7 lat i od 1,4% do 39,7% u dzieci w wieku 13-14 lat (Tenero 2023). W 80% przypadków objawy AR występują przed ukończeniem 20. roku życia, z czego w 40% przed 6. rokiem życia (Licari 2014, Tenero 2023).

Większość aktualnej wiedzy na temat AR u dzieci pochodzi ze standaryzowanego badania *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*. W fazie pierwszej badanie ukończyło 156 ośrodków w 56 krajach (EUFOREA 2021). Wyniki tej fazy pozwoliły na zaobserwowanie, że częstość występowania chorób alergicznymi różniła się w zależności od ośrodka niekiedy ponad 20-krotnie. Objawy nieżyty nosa (oraz astmy i egzemy) występowały częściej w niektórych zamożnych krajach zachodnich takich jak Wielka Brytania, Nowa Zelandia czy Australia. Ciężkie objawy choroby występowały częściej w krajach o niższych i średnich dochodach, w szczególności w Afryce i Ameryce Łacińskiej (EUFOREA 2021). II faza badania ISAAC dostarczyła z kolei informacji na temat czynników potencjalnie wpływających na częstość występowania analizowanych chorób alergicznymi. W III fazie ISAAC - 2/3 ośrodków powtórzyło badanie. Odnotowano, że częstość występowania objawów m.in. nieżyty nosa i astmy wzrosła w ciągu 15 lat, zwłaszcza u młodszych dzieci. Zaobserwowano, że objawy AR często rozpoczynają się w wieku poniżej 5. roku życia, natomiast częstość występowania AR zwiększyła się z 8,5% w grupie wiekowej 6-7 lat do 14,6% w grupie wiekowej 13-14 lat (Asher 2006, EUFOREA 2021).

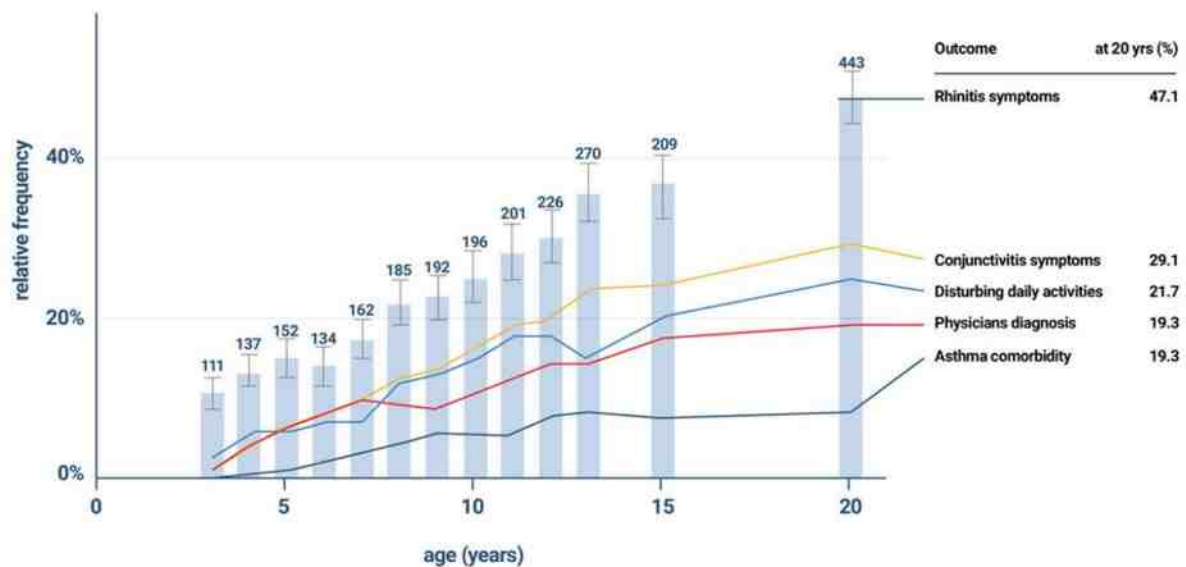
Rys. 5. Rozpowszechnienie ARC u dzieci w zależności od kraju w badaniu ISAAC (WHO 2007).



Wyniki przeglądu systematycznego, którego celem było oszacowanie częstości występowania zdiagnozowanego AR u dzieci do 18 roku życia, na podstawie badań przekrojowych i kohortowych, opublikowanych w języku angielskim w latach 2012-2022 (przeprowadzonych w USA i Europie) wskazują z kolei, że zdiagnozowany AR występuje u ok. 10,5% dzieci, aktualnie występujący AR zgłoszony przez pacjenta u ok. 18% dzieci, a AR w wywiadzie oraz zgłoszony przez pacjenta u blisko 20% dzieci (Licari 2023). Z kolei odpowiednie odsetki odnoszące się do częstości występowania ARC w populacji dzieci wynoszą odpowiednio 8%, 13% i 28%.

W badaniu przeprowadzonym wśród 1 314 noworodków w 5 niemieckich miastach wykazano, że częstość występowania AR i chorób współistniejących takich jak m.in. AC rośnie wraz z wiekiem - patrz Rys. 6. Zaobserwowano, że w przypadku dzieci między 3 a 12 rokiem życia liczba zachorowań zwiększa się o ok. 2% rocznie (Gough 2015, Grabenhenrich 2015, EUFOREA 2021).

Rys. 6. Częstość występowania objawów m.in. AR i AC w zależności od wieku (Gough 2015, Grabenhenrich 2015, EUFOREA 2021).



Dotychczas opublikowano niewiele danych odnoszących się do epidemiologii AC na świecie. AC stanowi ok. 98% przypadków chorób alergicznych oczu. Badacze przeważnie skupiają się na ocenie związku alergicznego nieżyty nosa z alergicznym zapaleniem spojówek. Szacuje się, że 60-95% chorych na AR współistnieje z alergicznym zapaleniem spojówek, jednakże w przypadku chorych na astmę i AR alergiczne zapalenie spojówek może być często niezdiagnozowane (APD Oralair, Szczeklik 2022). Badanie ISAAC nie skupiało się na epidemiologii AC jako autonomicznej jednostki chorobowej, jednak wykazano, że występowanie ARC wynosi od 0,8% do 14,9% w grupie dzieci w wieku 6-7 lat oraz od 1,4% do 39% w grupie dzieci 13-14 letnich. Z kolei badania populacji w Turcji wskazują, że 7,1% dzieci cierpi na zapalenie spojówek (APD Oralair).

Najczęściej pierwsze objawy AC pojawiają się u młodzieży. Szacuje się, że w krajach rozwiniętych AC może dotyczyć 20% społeczeństwa. Wśród osób dorosłych AC może występować u ok. 40% osób. Badanie przeprowadzone z kolei w USA pokazuje, że problem ten może dotyczyć ok. 15-20% osób. Wśród szwedzkiej młodzieży, występowanie AC oszacowano na ok. 19,1% (APD Oralair).

Chorobowość i zachorowalność w Polsce

W Polsce i w Europie najczęstszą przyczynę uczuleń i sezonowego nieżyty nosa stanowi alergia wobec pyłku roślin, szczególnie wyraźna w populacjach mieszkańców dużych miast. Dorastanie w zanieczyszczonym środowisku miejskim lokuje wiele dzieci w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia alergii już we wczesnym dzieciństwie. Według ogólnopolskich badań ECAP, alergeny pyłku traw to, klinicznie najistotniejsza grupa aeroalergenów w Polsce. Stwierdzono, że średnio 21% badanych miało dodatnie wyniki testów skórnych wobec ekstraktów traw, w tym 16% osób zgłaszało objawy w sezonie ich pylenia (Majkowska-Wojciechowska 2016).

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

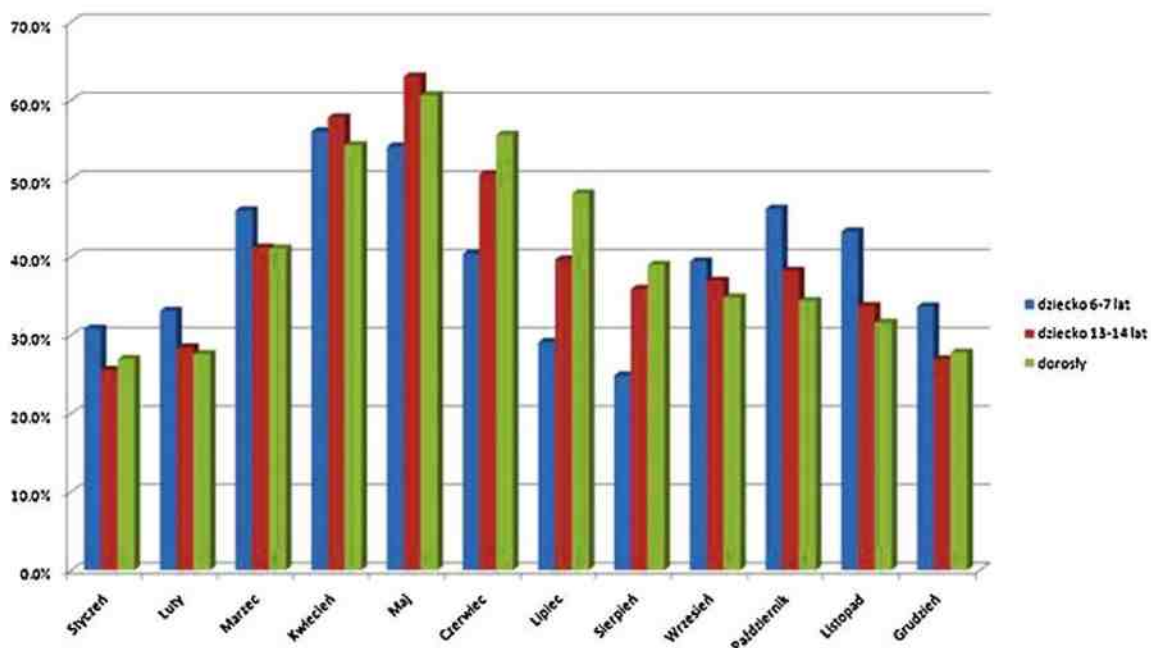
na szeroką skalę badania epidemiologicznego ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) wykorzystującego systemu ISAAC (*the International Study of Asthma and Allergy in Childhood*) i ECRHS II (*the European Community Respiratory Health Survey II*) (Samoliński 2014).

W latach 1995-2006 prof. Emeryk badał chorobowość AR u dzieci w wieku 8-14 lat w Lublinie. W przeprowadzonym badaniu uwzględniano jedynie chorych z potwierdzonym przez lekarza rozpoznaniem choroby. W 1995 roku na AR chorowało tylko 5,5% dzieci, po 5 latach odsetek ten wzrósł do 13,6%, a po kolejnych 6 chorobę tę stwierdzano już u 14,2% grupy badanej (Emeryk 2008).

W badaniu kwestionariuszowym ECAP 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. 25,7% (4 783) osób uczestniczących w badaniu ankietowym zbadano w części ambulatoryjnej (Samoliński 2014).

Objawy alergii dróg oddechowych występują przez większą część roku, a odsetek chorych aktywnie (przez więcej niż 4 tygodnie) wynosi ponad 50% uczulonych. Wyraźne zaostrzenia dolegliwości zgłaszane są przez chorych głównie w okresie letnim - patrz Rys. 7 (Samoliński 2014).

Rys. 7. Miesiąc, w którym występowały objawy związane z nosem w zależności od kategorii wiekowej respondenta (Samoliński 2014).



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 trawy występowały u 16,0% pacjentów, mimo pozytywnych wyników testów skórnych u 21,3% 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 znacznie rzadziej na terenach wiejskich (Samoliński 2014).

W badaniu ambulatoryjnym, ponad 40% badanych miało dodatkowo 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). Zgodnie z opinią prof. Samolińskiego z 2023 r. liczba osób z chorobami alergicznymi rośnie w przypadku nowych pokoleń. Profesor nadmienia, że oszacowany w ramach badania ECAP odsetek 6-7 latków z AR wzrósł do ponad 28% (Samoliński 2023).

Wyniki badania ECAP pod kątem częstości występowania nieżytów nosa omówiono również w pracy opublikowanej w 2009 roku. Objawy alergicznego nieżyty 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).

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

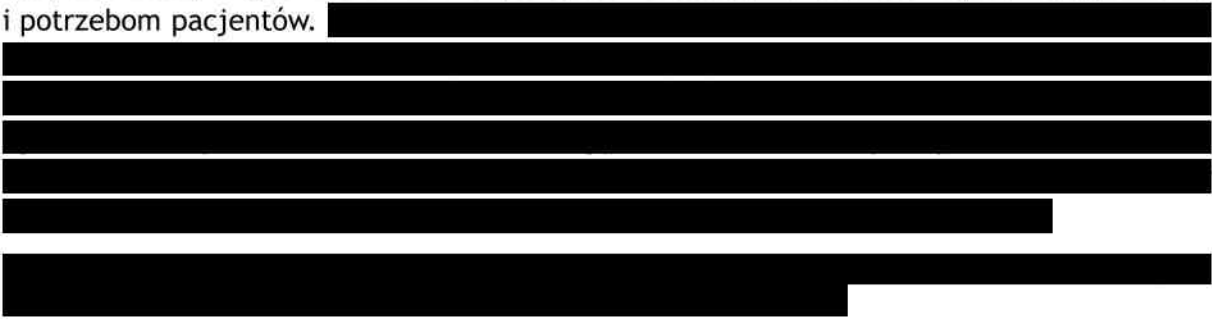
Badania prowadzone w grupie dzieci gimnazjalnych z dzielnicy Łódź- Śródmieście w wieku 12-16 lat wskazały na wysoką częstość uczuleń na alergeny pyłku roślin, u 31% wobec pyłku traw, u 25% wobec pyłku bylicy, u 21% wobec pyłku brzozy, natomiast u dzieci wiejskich województwa łódzkiego, wartości te były wielokrotnie niższe, i wynosiły odpowiednio 6% dla pyłku traw, 3% dla bylicy i 2,5% dla brzozy (Majkowska-Wojciechowska 2007). Różnice częstości uczuleń często dotyczą nawet różnych regionów pojedynczego miasta. Badania częstości uczuleń oceniane u dzieci w wieku 7-15 lat, były istotnie wyższe w dzielnicy Łódź-Śródmieście w porównaniu do oddalonej od centrum dzielnicy Łódź-Górna i wyniosły odpowiednio 19% wobec 8% dla ekstraktów pyłku traw, 16% wobec 5% dla chwastów, 12% wobec 4% dla pyłku drzew (Majkowska-Wojciechowska 2016).

Różnice w stężeniu pyłku traw występują także w poszczególnych dzielnicach dużych miast, co ma z kolei znaczący wpływ na nasilenie objawów klinicznych u osób uczulonych na alergeny pyłku traw. Na terenie Warszawy przeprowadzono badania z wykorzystaniem dwóch równocześnie pracujących aparatów do pomiaru stężenia pyłku roślin, które zostały umieszczone w różnych dzielnicach stolicy, i uzyskaliśmy dane znacząco różniące się od siebie. Pierwszy z aparatów pomiarowych zlokalizowany był na budynku Pałacu-Muzeum w Wilanowie. Budynek otoczony jest starannie utrzymanym parkiem, w którym zieleń jest regularnie pielęgnowana, a trawniki są koszone kilka razy w miesiącu. Całość kompleksu pałacowego jest otoczona wysokimi drzewami, które stanowią naturalną barierę ochronną przed nawiewanymi z najbliższej okolicy ziarnami pyłku roślin. Badania prowadzono w sezonie pylenia traw i wykazano, że na terenie kompleksu pałacowego w Wilanowie jedynie dwukrotnie (dwa dni) przekroczone zostało stężenie pyłku traw uznawane za niezbędne do wywołania objawów alergiczych u osób uczulonych na alergeny pyłku traw. Stężenie pyłku traw w punkcie pomiarowym usytuowanym w dzielnicy mieszkaniowej

okazało się bardzo wysokie w okresie kilkunastu dni w sezonie pylenia traw. Powyższe wyniki wskazują z jednej strony na konieczność monitorowania stężenia pyłku roślin w różnych częściach dużych miast, a z drugiej zaś strony dają szansę na znalezienie enklaw ubogopyłkowych nawet w szczytowym okresie pylenia traw (Rapiejko 2014).

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

W kontekście specyficznej epidemiologii dzieci i młodzieży, w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, odczuwanych na trawy, dane są ograniczone, a praca na danych historycznych może nie odpowiadać aktualnemu stanowi epidemiologicznemu i potrzebom pacjentów.



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 oraz często współwystępujące z nim zapalenie spojówek nie mają zazwyczaj ciężkiego przebiegu, ale w sposób istotny wpływają na życie społeczne chorych, ich zdolność do nauki oraz wydajność w pracy. Schorzenie to przyczynia się do występowania szeregu obciążeń z perspektywy pacjenta tj. obniżenia jakości życia m.in. poprzez zakłócanie snu, wywoływanie drażliwości i zmęczenia, obniżenie wydajności w szkole/pracy szczególnie w okresach szczytowego pylenia traw (Brzoźnowski 2009, Rutkowski 2008, Goniotakis 2023).

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

Tab. 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 przeglądzie literaturowym Linneberg 2016, w którym porównano wpływ całorocznego i okresowego AR na jakość życia pacjentów, analiza wykazała, że pacjenci z całorocznym AR mieli niższe wyniki jakości życia ocenianej w skali fizycznej (*Physical Component Scale*; PCS) kwestionariusza SF-36 niż pacjenci z okresowym AR oraz porównywalne wartości w skali mentalnej (*Mental Component Scale*; MCS).

Alergiczny nieżyt nosa wpływa również znacząco na obciążenie ekonomiczne. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że większość chorych na astmę oskrzelową cierpi również na alergiczny nieżyt nosa. Dlatego też leczenie alergicznego nieżyty nosa jest istotnym czynnikiem promowania zdrowia publicznego (Brzoźnowski 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 m.in. z nieobecności rodziców w pracy z uwagi na konieczność opieki nad chorym dzieckiem. 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. Alergiczny nieżyt nosa często współwystępuje z ostrym lub przewlekłym zapaleniem spojówek, suchym kaszlem, astmą oskrzelową, atopowym zapaleniem skóry, zapaleniem zatok obocznych nosa, polipami nosa, zapaleniem ucha środkowego, alergią pokarmową. Może także powodować zaburzenia funkcji trąbki Eustachiusza, uszkodzenia słuchu, upośledzenie węchu, zaburzenia rozwoju mowy u małych dzieci, zaburzenia rozwojowe twarzoczaszki (wydłużenie twarzy), nieprawidłowy zgryz (zgryz krzyżowy, zgryz klasy I, wysunięcie siekaczy) oraz oddychanie przez otwarte usta (Rutkowski 2008). Nieleczony nieżyt nosa zwiększa liczbę ataków duszności, a także liczbę hospitalizacji o połowę z powodu astmy i utrudnienia leczenia. Współistnienie dodatkowego schorzenia istotnie zwiększa koszty leczenia ponoszone przez chorego oraz straty finansowe państwa. Pochodna wydatków związanych ze schorzeniami współistniejącymi to koszty ukryte (Rutkowski 2008, Brzoznowski 2009).

Autorzy przeglądu literaturowego Blaiss 2018 wskazują, że potrzeby populacji młodzieży (w przeglądzie chorzy w wieku 10-19 lat) w sposób istotny różnią się od potrzeb osób dorosłych i młodszych dzieci, dlatego ważne jest wskazanie, jak alergiczny nieżyt nosa (z lub bez alergicznego zapalenia spojówek) wpływa na ich życie. Wyniki przeglądu Blaiss 2018 sugerują, że objawy ARC występujące w analizowanej populacji chorych mogą różnić się od objawów występujących u młodszych chorych i dorosłych. Alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek mają znaczący wpływ na jakość życia dzieci i młodzieży, zarówno pod względem fizycznym jak i psychicznym, oraz mogą ograniczać codzienne funkcjonowanie chorych. ARC u młodzieży może również powodować trudności w zasypianiu, budzenie się w nocy, chrapanie i ogólne pogorszenie snu (Blaiss 2018). Zaburzenia snu prowadzą do nadmiernego zmęczenia w czasie dnia (Rutkowski 2008) oraz w przypadku młodzieży ograniczenia zdolności do nauki. Istotny jest również negatywny wpływ alergicznego 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). Na podstawie wyników z przeglądu Blaiss 2018 można wnioskować o większym obciążeniu chorobą młodszej populacji chorych w porównaniu do dorosłych pacjentów. Autorzy przeglądu wskazują również, że biorąc pod uwagę obciążenia chorobą, w szczególności wpływ na nauczanie, skuteczne leczenie objawów alergicznego nieżyty nosa (z lub bez alergicznego zapalenia spojówek) u młodzieży może być szczególnie istotne (Blaiss 2018).

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

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

Immunoterapia alergenowa stanowi opcję leczenia pacjentów z alergicznym nieżytem nosa oraz często powiązanim z nim zapaleniem spojówek, którzy są nieodpowiednio kontrolowani przez farmakoterapię. Obecnie pacjenci z alergicznym nieżytem nosa i/lub zapaleniem spojówek 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 Grazax® potwierdzono natomiast w randomizowanych badaniach klinicznych wysokiej jakości (patrz Analiza kliniczna).

Występowanie alergicznego nieżyty nosa, w szczególności wśród osób, u których stwierdzono również nadreaktywność oskrzeli uważa się za jeden z najważniejszych czynników rozwoju astmy (NFZ 2020). 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; Viegli 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) dla grup wiekowych 5-14 i 15-19 lat w Polsce.

Tab. 7. Obciążenie astmą w Polsce - dane GBD za 2021 i 2019 r. (GBD 2021/MPZ GBD).

	Wartości średnie dla pacjentów w wieku 5-14 lat*	Wartości średnie dla pacjentów w wieku 15-19 lat**
DALY (ang. <i>Disability Adjusted Life Years</i>)		
liczba	25 880,93	3 696,05
współczynnik na 100 tys.	646,4	203,2
odsetek z wszystkich chorób	12,8%	2,4%

	Wartości średnie dla pacjentów w wieku 5-14 lat*	Wartości średnie dla pacjentów w wieku 15-19 lat**
YLD (ang. Years Lived with Disability)		
liczba	25 835,71	3 696,05
współczynnik na 100 tys.	645,31	200,0
odsetek z wszystkich chorób	15,04%	3,3%
YLL (ang. Years of Life Lost)		
liczba	45,22	58,21
współczynnik na 100 tys.	1,13	3,2
odsetek z wszystkich chorób	0,15%	0,13%

* Dane dla roku 2021; dane dla roku 2019.

Tab. 8. 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).

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. 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

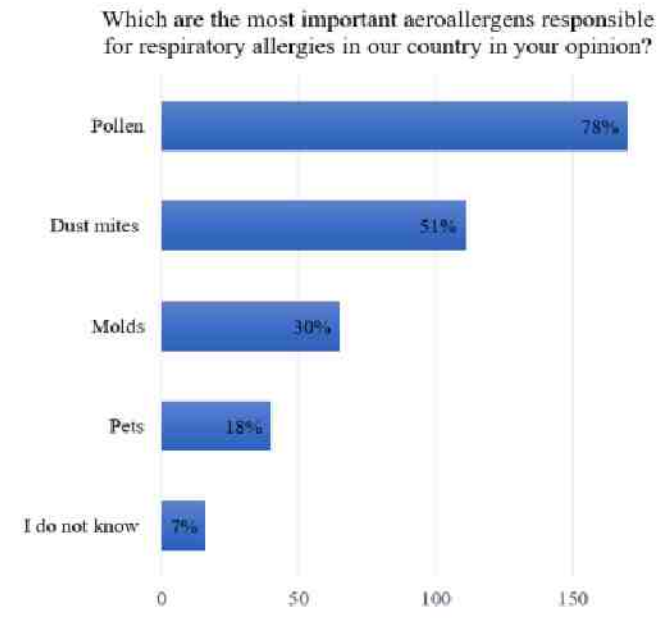
(łącznie wartość refundacji i dopłat pacjentów). Oznacza to, że pomimo faktu, iż refundacją objętych było 8% opakowań leków z grupy V01AA, to wartość refundacji stanowiła 64% łącznej wartości leków. Na podstawie przedstawionych w Tab. 9 danych można zauważyć, że liczba pacjentów odczulanych na pyłki traw w 2019 roku była prawie dwukrotnie większa niż liczba pacjentów odczulanych na roztocza kurzu i stanowiła ponad 74% wszystkich odczulanych pacjentów. Wskazuje to, że problem alergii na pyłki traw jest najpowszechniejszym ze wszystkich alergii (NFZ 2020).

Tab. 9. 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 - w tym alergeny pyłków traw z grupy V01AA02 wg ATC (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
	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

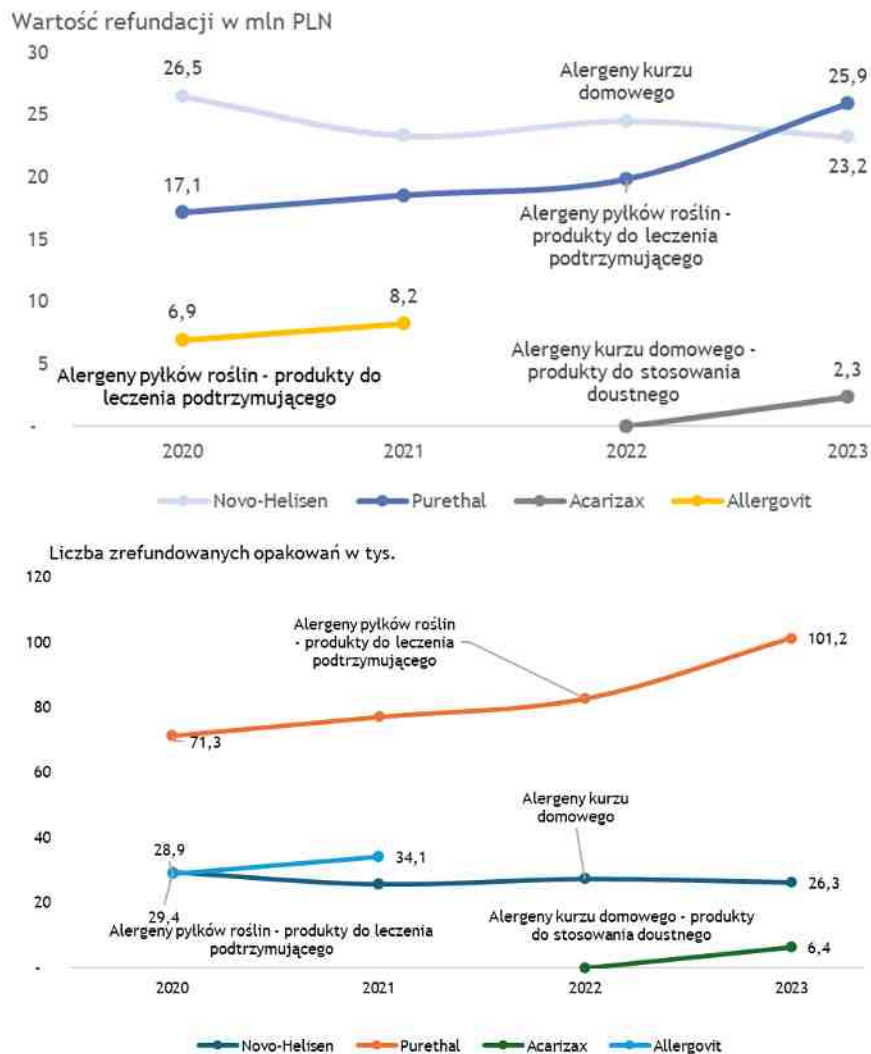
Ponadto wyniki badania, dotyczącego obciążenia związanego z alergiami, leczonymi w ramach opieki podstawowej w Polsce, Rumunii, Czechach i Bułgarii wskazują, że pyłki traw są najważniejszymi aeroalergenami, odpowiedzialnymi za alergie - patrz Rys. 9.

Rys. 9. Wyniki badania przeprowadzonego wśród lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej: jakie twoim zdaniem są najważniejsze aeroalergeny odpowiedzialne za alergie w twoim kraju? (Leru 2024).



Zgodnie z danymi sprzedażowymi (lata 2020-2023), dotyczącymi rynku leków refundowanych stosowanych w odczulaniu, wartość refundacji w omawianym wskazaniu wynosiła ok. 50 mln PLN rocznie. Rynek leków z perspektywy płatnika publicznego wydaje się stabilny. Zauważalne wahania (spadek o ok. 10%), dotyczące jedynie roku 2022 r., były spowodowane wycofaniem z refundacji preparatów Allergovit. Jego miejsce w rynku odczulania na alergeny pyłków roślin przejął preparat Purethal. Wartość refundacji dla poszczególnych preparatów oraz ilość zrefundowanych opakowań zestawiono na Rys. 10. Warto jednak mieć na uwadze, że dane z perspektywy płatnika w latach 2019 i 2020 nie odzwierciedlały wprost wyzwań związanych z terapią odczulającą w związku z epidemią koronawirusa oraz zgłaszanymi w tym okresie problemami w dostępie do szczepionek, które pojawiły się na skutek wystąpienia zagrożenia wycofania z rynku niektórych refundowanych leków, a co za tym idzie nie dostarczają kompleksowych informacji o rynku preparatów na odczulanie w Polsce. Analogiczne wnioski można wyciągnąć w kontekście stabilizacji liczby procedur związanych z podaniem szczepionki. W celu otrzymania pełnego obrazu rynku leków stosowanych na odczulanie niezbędne jest uwzględnienie danych pochodzących z rynku prywatnego, zarówno w odniesieniu do zakupu szczepionki pełnopłatnej jak i odchodzenia od podawania szczepionek podskórnych na rzeczy tych aplikowanych doustnie, co jednocześnie powoduje zmniejszenie liczby procedur/wizyt dotyczących podania preparatu. Przy interpretowaniu zaprezentowanych danych należy także mieć na uwadze, że niemożliwe jest wyodrębnienie wielkości refundowanego rynku alergenów pyłków traw - preparat Purethal®, zawierający alergeny pyłków roślin jest stosowany zarówno w ramach odczulania na pyłki traw, pyłki brzozy jak i w mieszankach obejmujących różne kombinacje pyłków poszczególnych traw, zbóż, drzew czy chwastów.

Rys. 10. Rynek refundowanej immunoterapii alergenowej w podziale na preparaty (Raporty refundacyjne).



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 (Cichočka 2018).

Obecnie ok. 25% populacji europejskiej ma objawy alergicznego nieżyty 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 (Cichočka 2018).

Niekorzystne rzutowanie alergicznego nieżyty 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 na skutek konieczności opieki nad chorym

dzieckiem, 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 nieżyty 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 i zapaleniem spojówek jest opracowany przez Juniper kwestionariusz *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (RQLQ), adaptowany odpowiednio dla młodzieży w wieku 12- 17 lat (ang. *Adolescent Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*, ARQLQ) i dla dzieci w wieku 6-12 lat (ang. *Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*, PRQLQ) (ocenia 5 wymiarów jakości życia) (Cichocka 2018).

RQLQ stosowany jest do oceny wpływu stanu zdrowia na kilka wymiarów jakości życia, w tym na sen, ograniczenie aktywności oraz funkcjonowanie w sferze emocjonalnej (Cichocka 2018).

2.1.9 Aktualne postępowanie medyczne

Opcje leczenia w przypadku alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek obejmują: leczenie nefarmakologiczne, leczenie farmakologiczne oraz immunoterapię alergenową (Szczeklik 2022). Ogólne założenia diagnostyki i leczenia ARC u dzieci są takie same jak u osób dorosłych. Różnice wynikają z odmienności anatomicznych i czynnościowych układu oddechowego dziecka, jak również trwającego procesu rozwoju układu oddechowego (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

Leczenie nefarmakologiczne to przede wszystkim unikanie ekspozycji na alergeny, a w przypadku alergicznego nieżyty nosa również płukanie nosa lub rozpylanie soli fizjologicznej, hipertonicznej lub jądowej wody morskiej, które ma na celu wyplukanie alergenów, oczyszczenie nosa i łagodzenie objawów nieżyty nosa. W przypadku zapalenia spojówek należy z kolei stosować zimne okłady na powieki oraz przemywać i nawilżać worek spojówkowy chłodnymi preparatami sztucznych łez bez konserwantów lub 0,9% roztworem NaCl (Szczeklik 2022).

Wyeliminowanie ekspozycji na pyłki roślin jest często niemożliwe z powodu ich rozpowszechnienia. Stężenie pyłków w powietrzu atmosferycznym w Polsce jest regularnie monitorowane, a informacje na ten temat są podawane w środkach masowego przekazu. Nasilenie ekspozycji na te alergeny można w pewnym stopniu zmniejszyć poprzez spacerowanie po deszczu, nieotwieranie okien w ciągu dnia czy podczas jazdy autem, stosowanie filtrów pyłków w autach i w klimatyzacji, rezygnację z noszenia soczewek kontaktowych i suszenia prania na zewnątrz w czasie sezonu pylenia, mycie twarzy i włosów, zmianę ubrań po przyjeździe do domu oraz odpowiedni wybór miejsca urlopu (np. nad morzem). Wykazano także korzystny wpływ ściśle przylegających okularów oraz filtrów nosowych na zmniejszenie nasilenia objawów (Szczeklik 2022).

Celem leczenia alergicznego nieżyty nosa jest opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom oraz chorobom współistniejącym

z ARC. Optymalne leczenie uwzględnia aktualną klasyfikację ARC, 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 swoistą immunoterapię alergenową. Do leków stosowanych w celu zmniejszenia objawów alergicznego zapalenia spojówek należą z kolei następujące grupy leków podawanych ogólnie bądź do worka spojówkowego: glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe, leki obkurczające naczynia spojówek 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, furoinian i proponian flutykazonu, furoinian mometazonu) są najskuteczniejszymi lekami w alergicznym nieżycie nosa. Działają na wszystkie stadia IgE-zależnej reakcji w AR. Korzystanie wpływają również na wszystkie objawy (także na zapalenie spojówek), 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. Stosowanie donosowych GKS w przypadku współistnienia alergicznego, przewlekłego nieżyty nosa i zapalenia spojówek poprawia znacznie objawy alergicznego zapalenia spojówek (Szczeklik 2022, Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012, Szczeklik 2022).

W leczeniu alergicznego zapalenia spojówek o ciężkim przebiegu; stosuje się także miejscowo słabe glikokortykosteroidy np. hydrokortyzon - jednakże jak najkrócej. W odróżnieniu od GKS doocznych GKS donosowe można stosować długotrwałe. Preparaty donosowe zawierające 2 leki: azelastynę i flutykazon albo olopatadynę i mometazon są skuteczne w opanowywaniu objawów alergicznego nieżyty nosa i spojówek. (Szczeklik 2022).

GKS podawane doustnie stosuje się najczęściej u dzieci. 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 H typu I. Leki przeciwhistaminowe I generacji są nieselektywne. Poza receptorem H₁ blokują również receptory cholinergiczne, serotoninerdyczne, adrenergiczne i dopaminergiczne, co jest przyczyną działań ubocznych (Kolegium Lekarzy Rodziny 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), nieupóźdzające 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 AR, jako leczenie doraźne lub przewlekłe. Skuteczniej niż GKS donosowe opanowują towarzyszące objawy ze strony oczu (działają szybko i skutecznie łagodzą świąd i łzawienie) 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, które działają szybko i skutecznie łagodzą świąd i łzawienie – emedastyna, azelastyna, epinastyna, ketotifen, olopatadyna. 4 ostatnie leki wykazują dodatkowo działanie przeciwzapalne. W przypadku leczenia w ostrej fazie choroby miejscowo w zapaleniu spojówek można stosować także leki przeciwhistaminowe z α -mimetykiem. Stosuje się doraźnie maksymalnie co 6 h, nie dłużej niż przez 2-4 dni, ponieważ dłuższe ich stosowanie prowadzi do wtórnego przekrwienia spojówek i zespołu suchego oka (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 AR, 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, tetryzolina, 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 AR (Szczeklik 2022).

Preparaty podawane doustnie (efedryna, fenylefryna, pseudoefedryna) również szybko zmniejszają niedrożność nosa, ale powinny być stosowane tylko doraźnie (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

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 pyłki roślin lub roztocze kurzu domowego, rzadziej pleśni i alergeny zwierząt (Szczeklik 2022).

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 chorób alergicznych, zapobiega postępowi i rozwojowi nowych reakcji uczulających, a nawet może zapobiegać rozwojowi astmy u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek (Costa 2019, NFZ 2020).

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 (Szczeklik 2022).

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. Obecnie immunoterapia alergenowa (AIT, ang. *allergen immunotherapy*) alergenem swoistym jest jedyną metodą leczenia chorób o podłożu alergicznym (IgE-zależnych) (Jutel 2018, Szczeklik 2022, Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

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 ± zapalenie spojówek zmniejsza ryzyko rozwoju astmy alergicznej, poprawia jakość życia, pozwala na zmniejszenie dawek, a nawet odstawienie leków objawowych. U chorych na AR AIT zmniejsza nasilenie objawów i zużycie leków, a także nasilenie objawów ze strony spojówek u chorych ze współistniejącym alergicznym zapaleniem spojówek (Interna AIT, Szczeklik 2022).

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 2019 PL).

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),

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).

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

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

Wskazania i przeciwwskazania

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

Kryteria bezwzględne kwalifikujące do rozpoczęcia leczenia za pomocą AIT to:

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

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

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

Immunoterapia alergenowa powinna być zalecana przez specjalistę alergologa. Podejmowanie decyzji wspólnie z pacjentem jest niezbędnym elementem leczenia (ARIA 2019 PL). 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. 10. Przeciwwskazania do AIT (Interna AIT).

Przeciwwskazania bezwzględne	Przeciwwskazania względne
<ul style="list-style-type: none">wiek <2 latastma niekontrolowanachoroby autoimmunizacyjne wielonarządowe lub niekontrolowana tuszyczanowotwory 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 convertaze enzyme inhibitors*), ciąża przy kontynuacji AIT oraz wiek powyżej 5 lat u dzieci (Gawlik 2018).

Drogi podania immunoterapii

Ze względu na sposób podania szczepionki alergenowej możemy wyróżnić (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 podskórnej 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 odczucia 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 wykrywała jest zazwyczaj przed upływem 60 minut od momentu prowokacji alergenem. W ciągu kilku sekund zachodzi usieciwienie alergenu przez receptory IgE na powierzchni komórek efektorowych, a następnie w ciągu kilku minut do uwolnienia mediatorów zapalnych. Syntetyzowane są również mediatory *de novo*, zwiększa się przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz dochodzi do powstania obrzęku, lokalnej stymulacji neurogenicznej oraz produkcji śluzu. W procesie nadwrażliwości typu I biorą udział: komórki tuczne, przeciwciała IgE, limfocyty Th₂, komórki ILC2, komórki dendrytyczne i komórki nabłonka dróg oddechowych. Zarówno SCIT jak i SLIT powoduje przejściowe podwyższenie poziomu alergenu 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** (Szczeklik 2022).

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 nieżyty 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, ARIA 2019).

Skuteczność SLIT

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

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 2019 PL).

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 2019 PL).

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).

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 2017 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).

W przypadku polskich opracowań opublikowanych w 2018 r. lub latach późniejszych odnaleziono publikację dotyczącą zintegrowanej opieki nad pacjentem (ang. *integrated care for patients*, ICPs) w leczeniu alergicznego nieżyty nosa na podstawie najnowszych wytycznych ARIA z 2019 r. – „ARIA 2019 - zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa - Polska” (ARIA 2019 PL), którą opisano w niniejszym rozdziale (patrz Tab. 11). 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 1 lub góra 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. Dodatkowo odnaleziono wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia astmy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (STAN3T) z 2023 r. (PTA, PTChP, PTMR 2023), w których uwzględniono rekomendacje dotyczące immunoterapii alergenowej w leczeniu alergicznego nieżyty nosa. Spośród międzynarodowych wytycznych odnaleziono (i opisano w poniższej tabeli) następujące wytyczne:

- 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 (ARIA 2019);
- europejskie wytyczne *the European Forum for Research and Education in Allergy and Airways diseases* (EUFOREA) z 2021 r. - Allergic Rhinitis in Childhood and the new EUFOREA algorithm (EUFOREA 2021);
- europejskie wytyczne *the European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) z 2017 r. - EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis (EAACI 2017);
- *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 (AAAAI, ACAAI 2020);
- ścieżki terapeutyczne połączonych towarzystw światowych (ARIA) i europejskich (EAACI) z 2021 r. – ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy (ARIA, EAACI 2021).

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

Tab. 11. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące immunoterapii alergenowej w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia.

Organizacja, rok	Rekomendacje
ARIA 2019 PL	<p>Immunoterapia alergenowa jest skutecznym sposobem leczenia chorób alergicznych 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 AR i astmy. Może być podawana drogą podjęzykową (SLIT) lub podskórną (SCIT). Zgodnie z zaleceniami immunoterapia alergenowa u dzieci jest skuteczna, a jej efekty utrzymują się długo po zakończeniu terapii.</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. 11).</p> <p>Jednak w polskich warunkach AIT rekomenduje się jako metodę równoważną i równoległą do farmakoterapii.</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 zlecana 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. 12.</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>Najnowsze badanie SLIT i wcześniejsze badanie SCIT z alergenami pyłku traw oraz metaanaliza dostarczyły dowodów na to, że AIT może opóźnić lub zapobiegać rozwojowi astmy u dzieci z nieżytem nosa. Przeprowadzona metaanaliza wykazała jednak zmniejszone krótkoterminowe ryzyko rozwoju astmy, z niejasnym efektem w dłuższym czasie. Immunoterapię alergenową można zatem zastosować u dzieci z umiarkowaną lub ciężką postacią AR, która nie jest kontrolowana za pomocą farmakoterapii. U takich dzieci bez objawów astmy należy wziąć pod uwagę możliwość zapobiegania jej wystąpieniu, chociaż konieczne są dalsze badania w tym zakresie.</p>
EUFOREA 2021	<p>Zarówno u dzieci jak i dorosłych wykazano, że immunoterapia alergenowa (SLIT lub SCIT) prowadzi do redukcji objawów oraz zmniejszenia konieczności stosowania leków nie tylko w okresie terapii, ale także przez co najmniej 2 lata po jej zakończeniu.</p> <p>Autorzy wytycznych nadmieniają, że skuteczność terapii preparatem Grazax wykazano w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, przeprowadzonym w populacji dzieci z sezonowym nieżytem nosa, u których w czasie sezonu pylenia traw w Europie nie występowały objawy astmy. We wspomnianym badaniu wykazano, że w ciągu 5-letniego okresu obserwacji (3 lata leczenia + 2 lata obserwacji) zaobserwowano redukcję częstości występowania objawów AR oraz astmy, a także zmniejszenie</p>

Organizacja, rok	Rekomendacje
	<p>konieczności stosowania leków przeciwastmatycznych w ciągu całego okresu obserwacji.</p> <p>Długoterminowe badania dotyczące stosowania SCIT i SLIT u dzieci wskazują na możliwość występowania reakcji w miejscu aplikacji alergenu, szczególnie w pierwszych tygodniach od wdrożenia terapii. Bardzo rzadko mogą występować poważne objawy ogólnoustrojowe. W przypadku SLIT, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w miejscu podanie można zredukować poprzez podanie tabletki pomiędzy wewnętrzną stroną wargi i zęby, gdzie występuje więcej komórek dendrytycznych. Z tego powodu SLIT może zostać uznana za terapię bezpieczną już od 5 roku życia.</p> <p>U dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym występuje zwiększone ryzyko astmy wywołanej alergenem, dlatego zalecane jest rozważenie immunoterapii alergenowej najpóźniej do 2 lat od wystąpienia objawów alergii.</p>
ARIA 2019	<p>Immunoterapia alergenowa (AIT) jest sprawdzoną opcją terapeutyczną w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i/lub astmy.</p> <p>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.</p> <p>Ekstrakty alergenów nie mogą być uważane za leki generyczne.</p> <p>Immunoterapia powinna być oferowana pacjentom podlegającym stratyfikacji - patrz Rys. 12.</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>Przestrzeganie 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. 11 (chorzy wcześniej leczeni).</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> <p>Algorytm oparty na wizualnej skali analogowej (VAS) został opracowany przez grupę ekspertów ARIA w celu doboru farmakoterapii chorych na AR oraz intensyfikacji lub deintensyfikacji leczenia (patrz Rys. 11). Algorytm ARIA dotyczący alergicznego nieżyty nosa u młodzieży i dorosłych 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</p>

Organizacja, rok	Rekomendacje
	<p>nieżyty nosa zaproponowaną przez ARIA, a algorytm zaproponowany na Rys. 11 jest już poparty tymi danymi. 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>
EAACI 2017	<p>Stosowanie SLIT jest rekomendowane w leczeniu sezonowego, alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek u dzieci od 5 roku życia i dorosłych.</p> <ul style="list-style-type: none"> - AIT należy rozważyć w przypadku objawów silnie sugerujących alergiczny nieżyt 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. - AIT można również rozważyć w mniej nasilonym ARC, 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"> ○ Ciągły SCIT jest zalecany w przypadku sezonowego (stopień rekomendacji A dla dorosłych, B dla dzieci) lub całorocznego (stopień B dla dorosłych, C dla dzieci) ARC w celu krótkotrwałej korzyści u osób z chorobą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. ○ Przedsezonowy i przed/kosezonowy SCIT jest zalecany w przypadku sezonowego ARC w celu uzyskania krótkoterminowych korzyści (stopień A dla dorosłych, B dla dzieci). ○ Zarówno modyfikowane (alergoidy), jak i niemodyfikowane ekstrakty SCIT alergenów są zalecane w ARC w celu uzyskania krótkotrwałej korzyści (stopień A dla dorosłych, B dla dzieci). ○ Ciągły SCIT pyłkami traw jest zalecany w przypadku ARC w celu uzyskania krótko- i długoterminowej korzyści (stopień A dla dorosłych, B dla dzieci). ○ w przypadku sezonowych ARC zaleca się stosowanie przed/kosezonowego lub ciągłego SLIT w celu uzyskania

Organizacja, rok	Rekomendacje
	<p>krótkoterminowych korzyści (stopień A).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ SLIT w postaci tabletek, na pyłki, może być zalecany w przypadku ARC w celu uzyskania krótkotrwałej korzyści (stopień A). ○ Roztwory wodne SLIT na pyłki mogą być zalecane w ARC w celu uzyskania krótkotrwałej korzyści (stopień B dla dorosłych, A u dzieci). ○ Ciągłe leczenie tabletkami SLIT (na pyłek traw) lub roztworem SLIT jest zalecane w przypadku ARC w celu uzyskania długotrwałych korzyści (stopień A). <p>- 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).</p> <p>- 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).</p> <p>- Można zalecić, aby pacjenci stosujący SLIT byli kontrolowani co 3 miesiące, aby zmaksymalizować przestrzeganie zaleceń (stopień B).</p> <p>- Aby osiągnąć długotrwałą skuteczność, zaleca się stosowanie terapii przez minimum 3 lata (stopień A).</p> <p>- 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).</p> <p>- Zaleca się, aby pacjenci odczekali w klinice co najmniej 30 minut po wstrzyknięciu SCIT (stopień C).</p> <p>- 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).</p> <p>- 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).</p> <p>- Zaleca się, aby pacjenci otrzymujący SLIT byli informowani o sposobach rozpoznawania i postępowania w przypadku działań niepożądanych, szczególnie ciężkich (stopień D).</p> <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</p>

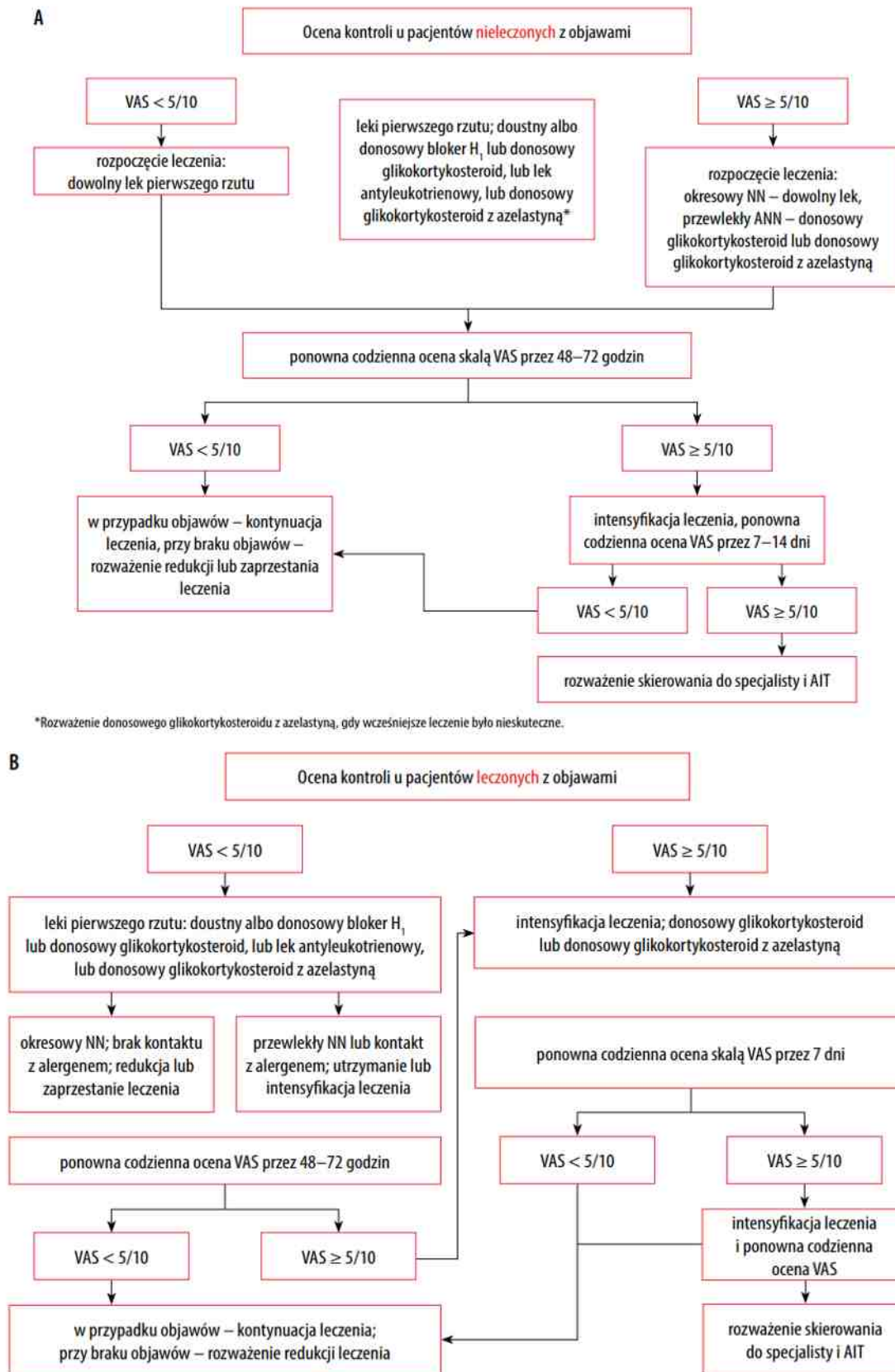
Organizacja, rok	Rekomendacje
	<p>pierwszej dawki; rzadko występujące umiarkowane do ciężkich reakcje ogólnoustrojowe (<1:500 szans w ciągu 3 lat); większość chorych doświadcza niewielkich, miejscowych działań niepożądanych, zwykle samoograniczających się; trzeba pamiętać o codziennym przyjmowaniu dawek 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.</p>
AAAAI, ACAAI 2020	<p>Rekomendacje JTFPP (CBS lub GRADE) dotyczące diagnostyki i leczenia nieżyty nosa w odniesieniu do AIT w populacji dzieci w wieku co najmniej 5 lat i dorosłych⁵:</p> <p>Zalecenie 34 (CBS): Sugeruje się, aby AIT (podanie podskórne lub tabletki podjęzykowe) oferować poprzez wspólne podejmowanie decyzji z pacjentami z umiarkowanym/ ciężkim AR, (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 AR (siła zalecenia warunkowa, pewność dowodów umiarkowana)</p> <p>Inne:</p> <p>Podstawą obecnego leczenia miejscowego alergicznego nieżyty nosa jest unikanie alergenu i farmakoterapia. Jednak ostatnie dobrze kontrolowane badania sugerują, że jeśli można dokładnie zidentyfikować konkretny alergen wywołujący, rozsądną opcją może być SCIT lub SLIT.</p> <p>Gdy istnieją wskazania kliniczne, decyzja o rozpoczęciu AIT zależy od wielu czynników, w tym między innymi od preferencji/akceptowalności pacjenta, przestrzegania 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</p>

⁵ Według autorów wytycznych podejście do leczenia AR u dzieci jest podobne do tego stosowanego u dorosłych, a co za tym idzie obejmuje unikanie alergenów, stosowanie AIT w odpowiednich przypadkach (patrz rekomendacje 34 i 35) oraz farmakoterapię. Należy jednak pamiętać o zachowaniu szczególnej ostrożności w zakresie dawkowania oraz bezpieczeństwa - liczba badań kontrolowanych oraz przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej jest bardziej ograniczona w populacji pediatrycznej w porównaniu z populacją dorosłych.

Organizacja, rok	Rekomendacje
	<p>o kontynuacji skutecznej AIT należy z reguły podjąć po początkowym okresie 3-5 lat leczenia. Na tym etapie decyzja o kontynuacji 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>
PTA, PTChP, PTMR 2023	<p>Immunoterapia swoista, prowadzona pod kontrolą alergologa, powinna być stosowana u pacjentów (zarówno u dorosłych jak i dzieci), 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.</p>
ARIA, EAACI 2021	<p>AIT jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu alergicznego nieżyty nosa, zapalenia spojówek, która może opóźnić lub zapobiegać wystąpieniu astmy.</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>

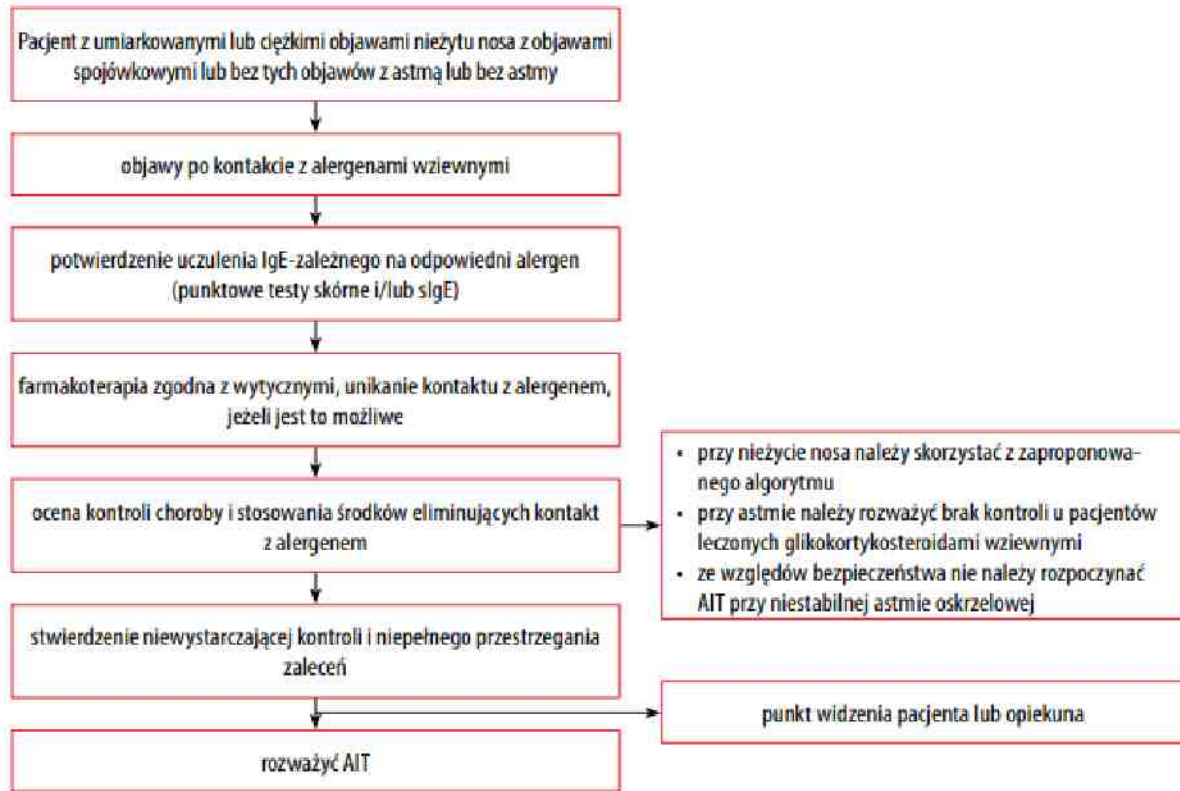
AIT - immunoterapia alergenowa (ang. allergen immunotherapy); AR - alergiczny nieżyt nosa (ang. allergic rhinitis); ARC - alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek (ang. *allergic rhinoconjunctivitis*); CBS - oświadczenie oparte na konsensusie (ang. *consensus based statement*); GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; JTFFP - *Joint Task Force on Practice Parameter*, RWE - dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world evidence*); SCIT - immunoterapia podskórna (ang. *subcutaneous immunotherapy*); SLIT - immunoterapia podjęzykowa (ang. *sublingual immunotherapy*); VAS - wizualna skala analogowa (ang. *visual analogue scale*).

Rys. 11. Algorytm typu step-up u pacjentów nieleczonych (A; ARIA 2019 PL, ARIA 2019)/leczonych (B; ARIA 2019 PL, ARIA 2019, ARIA 2019b), z użyciem wizualnej skali analogowej (VAS) (młodzież w wieku dojrzewania).

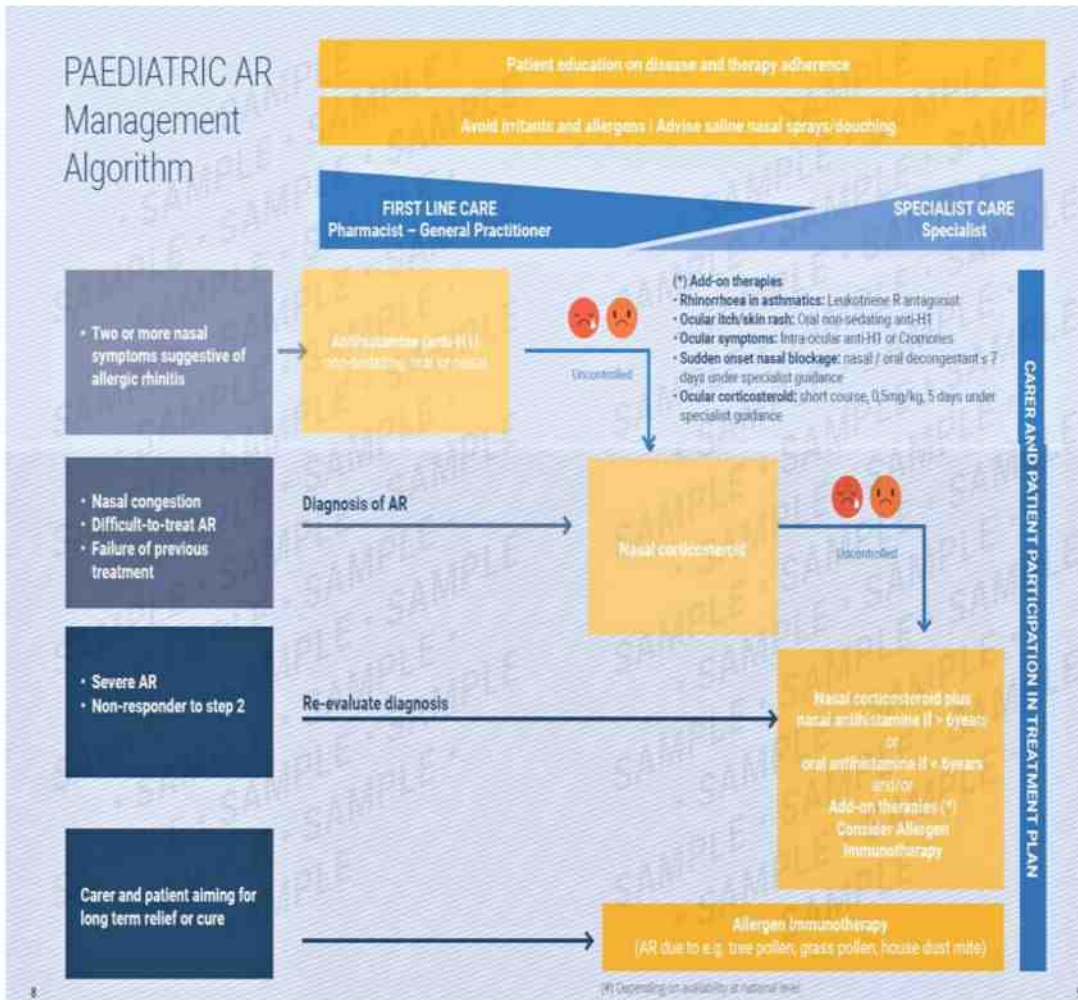


Proponowany algorytm uwzględnia etapy leczenia i preferencje pacjenta. Poziomy VAS we współczynniku. Jeśli po rozpoczęciu leczenia utrzymują się objawy oczne, należy uzupełnić postępowanie o leczenie dospojówkowe.

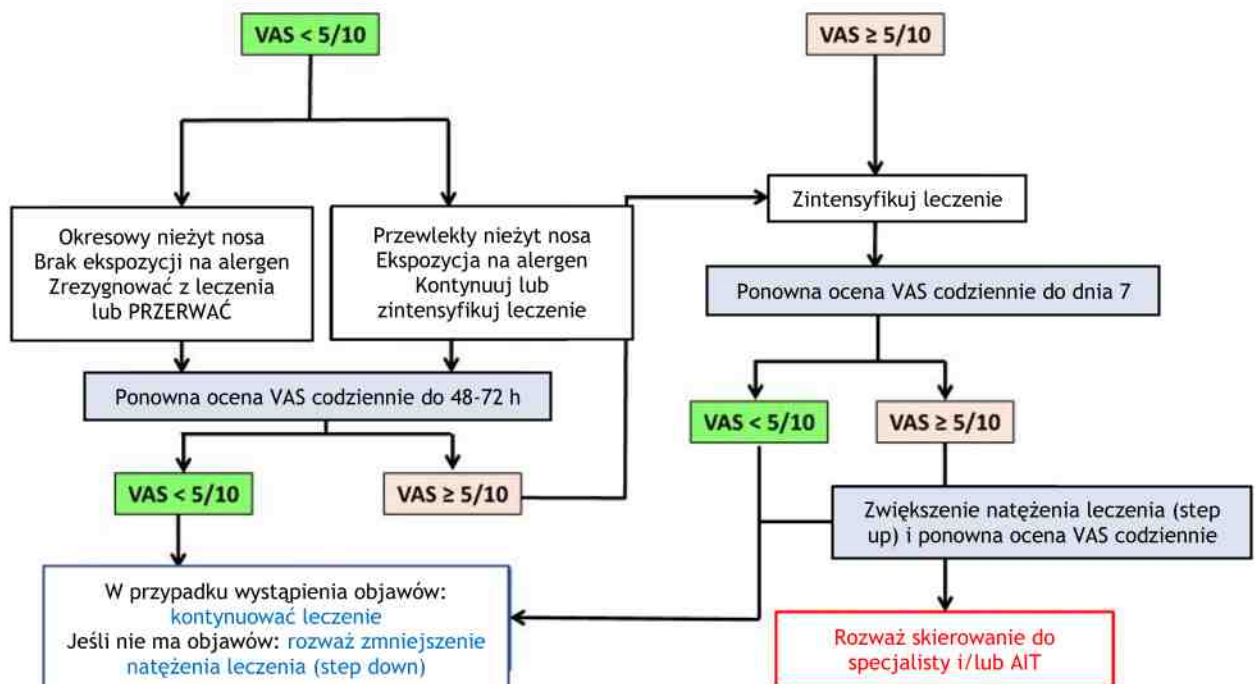
Rys. 12. Schemat medycyny precyzyjnej (spersonalizowanej) w immunoterapii alergenowej (ARIA 2019 PL, ARIA 2019b).



Rys. 13. Algorytm leczenia alergicznego nieżyty nosa u dzieci (EUFOREA 2021).



Rys. 14. Algorytm leczenia z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (VAS) młodzieży (ARIA EAACI 2021).



2.1.10.1 Podsumowanie

Celem leczenia ARC 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 AR 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. (EAACI 2017).

Immunoterapia swoista, prowadzona pod kontrolą alergologa, powinna być również stosowana u pacjentów, którzy chorują na alergiczny nieżyt nosa i astmę oskrzelową. 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** (PTA, PTChP, PTMR 2023).

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 2019 PL, ARIA 2019b) u dzieci już od 5. roku życia. Jest sprawdzoną opcją terapeutyczną w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek, która może opóźnić lub zapobiegać wystąpieniu astmy (ARIA 2019b, ARIA, EAACI 2018). Dodatkowo u chorych, którzy chorują na astmę może poprawiać kontrolę astmy oraz zmniejszyć zapotrzebowanie na leki doraźne (PTA, PTChP, PTMR 2023).

Stosowanie SLIT jest rekomendowane w leczeniu sezonowego, alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek u dzieci od 5 roku życia i dorosłych. Wykazano, że immunoterapia alergenowa (SLIT lub SCIT) prowadzi do redukcji objawów oraz zmniejszenia konieczności stosowania leków nie tylko w okresie terapii, ale także przez co najmniej 2 lata po jej zakończeniu. (EAACI 2018, EUFOREA 2021).

Zgodnie z wytycznymi europejskimi EAACI AIT należy rozważyć w ARC w przypadku występowania umiarkowanych do ciężkich objawów, 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 (EAACI 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 (AAAAI, ACAAI 2020). Podejście do leczenia ARC u dzieci jest podobne do tego stosowanego u dorosłych, a co za tym idzie obejmuje unikanie alergenów, stosowanie AIT w odpowiednich przypadkach oraz farmakoterapię. Należy jednak pamiętać o zachowaniu szczególnej ostrożności w zakresie dawkowania oraz bezpieczeństwa - liczba badań kontrolowanych oraz przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej jest bardziej ograniczona w populacji pediatrycznej w porównaniu z populacją dorosłych (AAAAI, ACAAI 2020).

Ponadto eksperci wskazują na zalety SLIT takie jak brak zastrzyków (istotna zaleta w kontekście często występującej niechęci dzieci do wykonania zastrzyku) 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 (EAACI 2018).

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, a także łatwiejszą aplikację, co jest ważną zaletą w kontekście terapii u dzieci.

2.1.11 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dzieci w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym przez pyłki traw, a także z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

Populacja wnioskowana różni się od populacji, w której zarejestrowany jest produkt leczniczy Grazax® (ChPL Grazax). Populacja wnioskowana jest ograniczona w stosunku do zarejestrowanego wskazania, do wskazania rejestracyjnego dla pacjentów w wieku od 5. do 18 lat, tj. nie uwzględnia wskazania rejestracyjnego dotyczącego chorych w wieku powyżej 18 lat.

2.1.11.1 Liczebność populacji docelowej



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółowe informacje dotyczące oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono w Analizie wpływu na budżet.



3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T⁸ na liofilizat podjęzykowy (Grazax®; ALK Abello A/S) w leczeniu modyfikującym nieżytu nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

Szczegółowe dane dotyczące standaryzowanego wyciągu 75 000 SQ-T SLIT przedstawiono poniżej.

3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (Grazax®). Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Grazax).

Tab. 15. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	GRAZAX, 75 000 SQ-T, liofilizat podjęzykowy [^] . Produkt Grazax® jest dostępny w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none">• 30 szt., Rp., nr GTIN: 05909990072255;• 90 szt., Rp., nr GTIN: 05909990651931;• 100 szt., Rp., nr GTIN: 05909990072262.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: wyciągi alergenowe, pyłki traw; Kod ATC: V01AA02.
Substancja czynna	Standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy z tymotki łąkowej (<i>Phleum pratense</i>) 75 000 SQ-T* na liofilizat podjęzykowy.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie modyfikujące nieżytu nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.
Dawkowanie	Zalecana dawka dla osób dorosłych i dzieci (w wieku 5 lat lub starszych) to jeden liofilizat podjęzykowy (75 000 SQ-T) na dobę. Leczenie produktem leczniczym Grazax powinno być rozpoczynane tylko przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu chorób alergicznych oraz mających możliwość leczenia reakcji alergicznych. <u>Dzieci</u> Aby rozpocząć leczenie u dzieci, lekarz powinien mieć doświadczenie w leczeniu chorób alergicznych u dzieci. Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących immunoterapii z zastosowaniem produktu Grazax u dzieci (w wieku poniżej 5 lat). <u>Osoby w podeszłym wieku</u> Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących immunoterapii

⁸ Standaryzowana jednostka jakości tabletki (ang. *Standardised Quality units Tablet*, SQ-T).

	z zastosowaniem produktu Grazax u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub starszych).
Sposób podawania	<p>W celu umożliwienia pacjentowi i lekarzowi omówienia ewentualnych działań niepożądanych i postępowania z tym związanego, zaleca się, aby pierwszy liofilizat podjęzykowy był zażyty pod nadzorem lekarza (20–30 minut).</p> <p>W sezonie pylenia należy spodziewać się poprawy klinicznej alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek w przypadku, gdy leczenie zostanie rozpoczęte co najmniej na 4 miesiące przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia traw i kontynuowane w trakcie sezonu pylenia. Jeśli leczenie zostanie rozpoczęte 2-3 miesiące przed sezonem pylenia, skuteczność produktu leczniczego może być jedynie częściowa. Jeżeli nie zaobserwowano istotnej poprawy w ciągu pierwszego sezonu pylenia, nie ma wskazań do kontynuowania leczenia. W celu uzyskania długotrwałej skuteczności i działania modyfikującego przebieg choroby, zaleca się kontynuowanie leczenia codziennie, przez 3 kolejne lata.</p>
Droga podania	<p>Podanie doustne, podjęzykowe.</p> <p>Produkt leczniczy Grazax ma postać liofilizatu doustnego. Liofilizat podjęzykowy należy wyjąć z blistra suchymi palcami i włożyć pod język, gdzie ulegnie rozpuszczeniu.</p> <p>Należy unikać polykania przez około 1 minutę. Przez następne 5 minut nie należy spożywać żadnych pokarmów ani napojów.</p> <p>Liofilizat podjęzykowy należy przyjąć niezwłocznie po otwarciu blistra.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Grazax jest immunoterapią alergenową. Swoista immunoterapia produktami zawierającymi alergen polega na systematycznym podawaniu alergenu osobom uczulonym, w celu modyfikacji odpowiedzi immunologicznej na alergen, zapewniającej trwałe zniesienie objawów, zmniejszenie zapotrzebowania na leki, co prowadzi do poprawienia jakości życia podczas późniejszego naturalnego kontaktu z alergenem.</p> <p>Grazax jest stosowany w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u pacjentów z klinicznie istotnymi objawami. Wykazano modyfikację przebiegu choroby u dorosłych i dzieci w postaci długotrwałego skutku leczenia nieżyty nosa i zapalenia spojówek, obserwowanego po 2 latach od zakończenia 3-letniego okresu leczenia produktem Grazax. Punktem uchwytu działania farmakodynamicznego jest układ immunologiczny. Celem jest indukowanie odpowiedzi immunologicznej na alergen, którym leczony jest pacjent. Pełny i dokładny mechanizm działania dotyczący skutku klinicznego immunoterapii swoistej nie został do końca wyjaśniony i udokumentowany. Leczenie produktem leczniczym Grazax wykazało wzbudzenie ogólnoustrojowej konkurencyjnej (kompetytywnej) odpowiedzi przeciwciał przeciwko pyłkowi trawy oraz indukowanie wzrostu stężenia swoistych przeciwciał IgG4, które utrzymywało się przez 3 lata leczenia. Po dwóch latach od zakończenia leczenia produktem Grazax nadal stwierdzano zwiększone stężenie IgG4. Znaczenie kliniczne tych wyników nie zostało określone.</p>

^ Zgodnie z decyzją nr UR/ZD/1372/23 z dnia 22.06.2023 r. dokonano zmiany danych objętych pozwoleniem nr 12087 na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego; zmiana zapisu w punkcie „Postać farmaceutyczna, moc i dawka substancji czynnej” zostały zmienione z „liofilizat doustny, 75 000 SQ-T” na „liofilizat podjęzykowy, 75 000 SQ-T” (URPL 2023); * standaryzowana jednostka jakości tabletki (ang. *Standardised Quality units Tablet, SQ-T*).

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 16. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 września 2007 roku. Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 lipca 2011 roku. Nr pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: 14087.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie modyfikujące nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dorosłych i dzieci (w wieku 5 lat lub starszych), z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak informacji.

3.1.2 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Grazax® nie należy stosować w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą (tj. żelatyna pochodząca z ryb, mannitol, sodu wodorotlenek);
- choroby nowotworowe lub choroby układu immunologicznego, np. choroby autoimmunologiczne, choroby kompleksów immunologicznych lub choroby przebiegające z niedoborem odporności;
- stany zapalne jamy ustnej o ciężkim przebiegu, takie jak liszaj płaski z owrzodzeniem lub ciężka grzybica;
- pacjenci z niekontrolowaną lub ciężką astmą (u dorosłych: FEV₁ <70% przewidywanej wartości po odpowiednim leczeniu farmakologicznym, u dzieci: FEV₁ <80% przewidywanej wartości po odpowiednim leczeniu farmakologicznym) nie powinni być leczeni produktem Grazax.

3.1.3 Przedawkowanie

W badaniach I fazy pacjenci dorośli z alergią na pyłek trawy otrzymywali dawki do 1 000 000 SQ-T. Brak danych dotyczących przyjmowania przez dzieci dawek większych niż zalecana dawka dobową 75 000 SQ-T.

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

W takich przypadkach leczenie powinno być przerwane na stałe lub czasowo w zależności od decyzji lekarza.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U osób przyjmujących produkt leczniczy Grazax należy spodziewać się przede wszystkim łagodnych do umiarkowanych miejscowych reakcji alergicznych, które mogą wystąpić w początkowym okresie leczenia i mają tendencję do samoistnego ustępowania w ciągu od 1 do 7 dni. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należy świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła i obrzęk jamy ustnej. W przypadku większości reakcji, należy się spodziewać ich pojawienia w ciągu 5 minut po każdym zażyciu produktu Grazax oraz ich ustąpienia w ciągu kilku minut do kilku godzin. Mogą wystąpić cięższe miejscowe lub ogólnoustrojowe reakcje alergiczne.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W Tab. 17 przedstawiono działania niepożądane zgłoszone w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w których oceniano leczenie produktem Grazax dorosłych pacjentów i dzieci z sezonowym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanym pyłkiem trawy, w tym pacjentów ze współistniejącą łagodną lub umiarkowaną astmą wywołaną przez pyłek trawy oraz działania niepożądane pochodzące ze spontanicznych doniesień po wprowadzeniu leku do obrotu.

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 ($< 1/10\ 000$).

Tab. 17. Działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu preparatu Grazax® (ChPL Grazax).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcja anafilaktyczna, ogólnoustrojowa reakcja alergiczna
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Zaburzenia smaku, parestezje
Zaburzenia oka	Często	Swędzenie oczu, zapalenie spojówek, obrzęk oczu
	Niezbyt często	Przekrwienie oczu, podrażnienie oczu, zwiększone łzawienie
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo często	Świąd uszu
	Niezbyt często	Uczucie dyskomfortu w uszach, ból uszu
	Rzadko	Obrzęk uszu
Zaburzeni serca	Niezbyt często	Kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Podrażnienie gardła
	Często	Kichanie, kaszel, suchość w gardle, duszność, ból części ustnej gardła, obrzęk gardła, wyciek wodnisty z nosa, uczucie ucisku w gardle, świąd nosa
	Niezbyt często	Niedoczulica gardła, przerost migdałków, uczucie dyskomfortu w nosie, obrzęk krtani, dysfonia, zaczerwienienie gardła
	Rzadko	Skurcz oskrzeli

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Świąd w okolicy ust, obrzęk ust
	Często	Obrzęk warg, przykre uczucie bólu w jamie ustnej, parestezje w obrębie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia połykania, ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności, wymioty, zaczerwienienie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenia w jamie ustnej, ból w jamie ustnej, świąd warg
	Niezbyt często	Suchość w jamie ustnej, pęcherze na wargach, zapalenie warg, ból przy połykaniu, powiększenie gruczołów ślinowych, nadmierne wydzielanie śliny, zaburzenia języka, zapalenie języka, zapalenie żołądka, choroba refluksowa przełyku, uczucie dyskomfortu w brzuchu, owrzodzenie warg, powstawanie pęcherzy na błonie śluzowej jamy ustnej
	Rzadko	Eozynowe zapalenie przełyku
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd, pokrzywka, wysypka
	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy, rumień
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia, nieokreślone przykre uczucie bólu w klatce piersiowej
	Niezbyt często	Odczucie ciała obcego

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano przypadki ciężkich reakcji anafilaktycznych, w tym wstrząs anafilaktyczny. Dlatego ważnym środkiem ostrożności jest rozpoczynanie leczenia pod kontrolą lekarza. W niektórych przypadkach ciężkie reakcje anafilaktyczne wystąpiły po podaniu kolejnych dawek.

W przypadku ciężkich reakcji ogólnoustrojowych, obrzęku naczynioruchowego, trudności z połykaniem, trudności z oddychaniem, zmiany głosu, podciśnienia lub uczucia pełności w gardle należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. W takich przypadkach leczenie powinno być przerwane na stałe lub do czasu, aż lekarz nie zaleci inaczej.

Dzieci i młodzież

Ogólnie, profil zdarzeń niepożądanych u dzieci i młodzieży, leczonych produktem Grazax był podobny do tego, który obserwowano u dorosłych. Częstość występowania większości zdarzeń niepożądanych dzieci i młodzieży była podobna jak u dorosłych. W populacji dzieci i młodzieży podrażnienie oczu, ból uszu, obrzęk uszu, zaczerwienienie gardła i powstawanie pęcherzy na błonie śluzowej jamy ustnej występowały z większą częstością, niż przedstawioną w Tab. 17: podrażnienie oczu, ból uszu, zaczerwienienie gardła i powstawanie pęcherzy na błonie śluzowej jamy ustnej występowało często, a obrzęk uszu występował niezbyt często. Na ogół zdarzenia te miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy z tymotki łąkowej 75 000 SQ-T na liofilizat doustny (Grazax®) nie jest refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu (Obwieszczenie MZ).

3.2.1 Warunki refundacji dla standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej 75 000 SQ-T

Wnioskowane warunki objęcia refundacją standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T⁹ na liofilizat doustny (Grazax®) obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Wnioskowaną cenę produktu leczniczego Grazax® (30 liofilizatów doustnych, 75 000 SQ-T) przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy [REDACTED] W przypadku analizy z RSS [REDACTED]

Tab. 18. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Grazax®, liofilizat podjęzykowy 30 szt., Rp., nr GTIN: 05909990072255 [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	Utworzenie nowej grupy limitowej o proponowanej nazwie „Alergeny pyłków roślin - produkty do stosowania doustnego”.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie modyfikujące nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

⁹ Standaryzowana jednostka jakości tabletki (ang. *Standardised Quality units Tablet*, SQ-T).

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla standaryzowanego wyciągu 75 000 SQ-T SLIT

Produkt leczniczy Grazax®, standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T na liofilizat podjęzykowy nie jest aktualnie refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu (Obwieszczenie MZ).

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

Zidentyfikowano grupę limitową 214.4, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego, która zawiera produkt Purethal® (mieszanki alergoidów pyłków roślin), który posiada zbliżone wskazanie do wnioskowanego. Preparat Purethal® stosowany jest w immunoterapii podskórnej (SCIT) i podawany za pomocą iniekcji podskórnych. **Natomiast produkt leczniczy Grazax®, stosowany w immunoterapii podjęzykowej, podawany jest doustnie.**

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

W związku z powyższym wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej, przyjmując, że droga podania leku i jego postać farmaceutyczna w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny.

Zgodnie z obwieszczeniem z dnia 23 maja 2024 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy 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.

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 13 września 2024 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2025 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2025 roku ustalono na 4 666 PLN (Rozporządzenie RM).



Wnioskowaną cenę produktu leczniczego Grazax®, standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T na liofilizat podjęzykowy przedstawiono w poniższej tabeli.

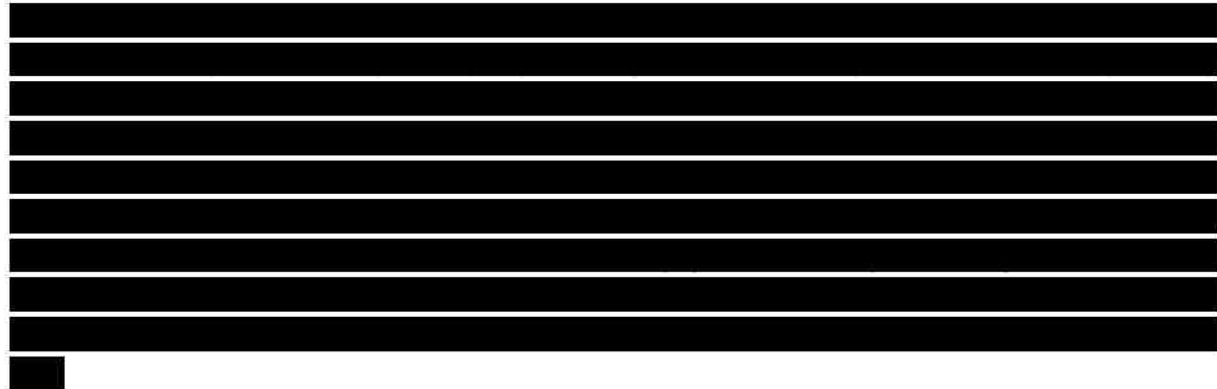
Tab. 19. Wnioskowana cena produktu leczniczego Grazax® - wariant bez RSS.

Zawartość opakowania	CZN, PLN	UCZ, PLN*	CHB, PLN**	CD, PLN***	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDŚ, PLN
Grazax, 75 000 SQ-T, 30 liofilizatów doustnych							

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%; *** marża detaliczna; CZN - cena zbytu netto; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS). Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r.

o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).



Tab. 20. Wnioskowana cena produktu leczniczego Grazax® - wariant z RSS.

Zawartość opakowania	Zwrot pieniędzy do płatnika, PLN	Koszt ostateczny dla płatnika, PLN	Poziom odpłatności	WDŚ, PLN
Grazax, 75 000 SQ-T, 30 liofilizatów doustnych	■	■	■	■

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Produkt Grazax®, standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T na liofilizat podjęzykowy nie był wcześniej oceniany we wskazaniu: leczenie modyfikujące nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołane przez pyłki traw, dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

Wcześniejsze stanowiska Agencji dotyczące leczenia alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek wywołanego przez pyłki traw przedstawiono poniżej.

Tab. 21. Wcześniejsze stanowiska Agencji dotyczące leczenia alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek wywołanych przez pyłki traw.

Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr nr 123/2015 oraz nr 124/2015 z dnia 4 września 2015 roku</p> <p>Rekomendacja nr 73/2015 z dnia 8 września 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Oralair 100 IR&300 IR/300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), tabl. podjęzykowe, 100 IR&300 IR, 31 szt. (3 tabl. 100 IR + 28 tabl. 300 IR), kod EAN 5909990779093/ 300 IR, 30 szt., kod EAN 5909990779109, we wskazaniu: leczenie alergicznego nieżyty nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla leku Oralair nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z predefiniowanymi komparatorami, tj. lekami stosowanymi w ramach immunoterapii podskórnej. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim, dla żadnego z analizowanych punktów końcowych, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy, która świadczyłaby o większej skuteczności, czy większym bezpieczeństwie, wnioskowanej technologii nad wybranymi komparatorami.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy we wszystkich przedstawionych wariantach wskazują, że terapia lekiem Oralair jest droższa niż terapia dostępnymi refundowanymi ze środków publicznych szczepionkami podskórnymi. Również wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją wnioskowanej szczepionki.</p> <p>W opinii Rady brak jest uzasadnienia dla ponoszenia</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu Oralair 100 IR & 300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw, tabl. podjęzykowe, 100 IR & 300 IR, 31 szt. (3 tabl. 100 IR +28 tabl. 300 IR), kod EAN: 5909990779093, Oralair 300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw, tabl. podjęzykowe, 300 IR, 30 szt., kod EAN: 509990779109 we wskazaniu: „Leczenie alergicznego nieżyty nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Oralair. Przedstawione dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność wnioskowanej technologii względem technologii alternatywnych dotychczas finansowanych ze środków publicznych, zaś wyniki analizy ekonomicznej wskazują na wysoki koszt jednostkowy zastosowania przedmiotowej terapii i objęcia leku refundacją.</p> <p>Na podstawie zebranych dowodów naukowych, Prezes Agencji stwierdza, że dotychczas stosowane refundowane leki do immunoterapii pozwalają w skuteczny i bezpieczny sposób przeciwdziałać chorobie i są dostępne w schemacie, który zapewnia racjonalne warunki monitorowania stanu zdrowia pacjenta.</p> <p>Kwalifikacja do leczenia na podstawie wyniku IgE oraz możliwość leczenia przez lekarzy pierwszego kontaktu mogą przyczynić się do zwiększenia zużycia produktu, co tym samym stanowić będzie znaczne obciążenie dla budżetu płatnika.</p> <p>Proponowane warunki refundacji wskazują na umożliwienie przeprowadzania immunoterapii u pacjenta w warunkach nieambulatoryjnych, co nie wyklucza możliwości przepisywania leku przez lekarza POZ na podstawie wyniku badań krwi i co może skutkować kwalifikacją do leczenia osób, które faktycznie mogą nie wymagać leczenia. Proponowana terapia ma stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka</p>

Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	wyższych kosztów stosowania immunoterapii podjęzykowej w stosunku do immunoterapii podskórnej.	zdrowotnego porównywalny względem alternatywnych technologii medycznych, ale konsekwencje finansowe finansowania terapii ze środków publicznych ze względu na proponowane wskazanie refundacyjne, tryb kwalifikacji do leczenia oraz koszty stosowania są wyższe niż w przypadku alternatywnych technologii medycznych.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla wyciągów alergenowych pyłku trawy z tymotki łąkowej w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek wywołanego przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 21.10.2024 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. 22. Rekomendacje refundacyjne standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej 75 000 SG-T (Grazax®).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE	-	Nie odnaleziono rekomendacji
SMC 2013	Leczenie modyfikujące nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołane przez pyłki traw u osób od ukończonego 5. roku życia z klinicznymi istotnymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.	Produkt Grazax® nie jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Scotland z uwagi na brak złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.
AWTTC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji
HAS 2010	Leczenie modyfikujące nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołane przez pyłki traw u osób od ukończonego 5. roku życia z klinicznymi istotnymi objawami	HAS rekomenduje umieszczenie leku Grazax® na liście leków refundowanych ze środków publicznych oraz na liście produktów leczniczych

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2016	i rozpoznany dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw. Leczenie modyfikujące nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołane przez pyłki traw u osób od ukończenia 5. roku życia z klinicznymi istotnymi objawami i rozpoznany dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw	dopuszczonych do stosowania w leczeniu szpitalnym w zakresie dawkowania uwzględnionego w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. HAS rekomenduje utrzymanie refundacji preparatu Grazax®.
NHCI	-	Nie odnaleziono rekomendacji
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji
PBAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
CADTH 2013	Leczenie dorosłych i dzieci w wieku ≥5 roku życia z klinicznie istotnymi objawami (potwierdzonymi co najmniej w ciągu 2 sezonów pylenia) alergicznego nieżyty nosa z lub bez zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, z dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw, u których z uwagi na nietolerację niemożliwe jest zastosowanie konwencjonalnej farmakoterapii.	CADTH nie rekomenduje wpisania preparatu Grastek®* na listę leków refundowanych z uwagi na niepewność wyników klinicznych we włączonych RCT oraz niewielką bezwzględną różnicę pomiędzy ocenianym preparatem i placebo.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji

* Grastek® (Merck Sharp & Dohme Corp.) to nazwa handlowa preparatu Grazax® (ALK-Abello A/S) m.in. w USA i Kanadzie (Scaparrotta 2015).

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Obecnie standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy z tymotki łąkowej 75 000 SQ-T na liofilizat doustny (Grazax®) nie jest refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. W sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowany 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 pyłków traw jest jedynie podawany podskórnym preparat

Purethal®, którego wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, obejmującym immunoterapię swoistą (leczenie odczulające) alergii IgE-zależnej pochodzenia wziewnego, z objawami alergicznego nieżyty nosa, alergicznego zapalenia spojówek, astmy oskrzelowej o podłożu alergicznym. Dostępny w ramach grupy 214.4 pojedynczy preparat SCIT znacząco ogranicza możliwość indywidualizacji leczenia. Ponadto brak co najmniej dwóch typów szczepionek dla częstych alergenów o alternatywnych drogach podania - tzn. brak preparatów doustnych w odczulaniu na alergeny pyłków roślin - nie zabezpiecza lekowo chorych w wieloletnich terapiach.

Natomiast w leczeniu objawowym nieżyty nosa i zapalenia spojówek refundowane są: glikokortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe – wykaz wszystkich tych preparatów wraz z poziomem finansowania przedstawiono w aneksie 6.1.

3.3 Komparatory

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

Rekomendacje i wytyczne kliniczne wskazują, że celem leczenia ARC 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 AR 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. (EAACI 2017). Na tej podstawie można wnioskować, że adekwatny komparator dla standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T na liofilizat podjęzykowy (Grazax®) we wnioskowanym wskazaniu będzie stanowiła inna, refundowana immunoterapia alergenowa.

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 2019 PL) – 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 (PTA, PTChP, PTMR 2023). Zatem podanie leków objawowych może stanowić punkt końcowy w badaniach klinicznych dla immunoterapii, a nie będzie stanowiło komparatora dla preparatu Grazax® ze względu na mechanizm działania, który nie zmienia naturalnej historii choroby.

Aktualnie w Polsce finansowany ze środków publicznych w immunoterapii swoistej (leczeniu odczulającym) alergii IgE-zależnej pochodzenia wziewnego w tym m.in. z pyłków traw, z objawami alergicznego nieżyty nosa i alergicznego zapalenia spojówek jest tylko 1 preparat podawany podskórnie - preparat Purethal®, zawierający mieszanki alergenów pyłków roślin w postaci zawiesiny. Dostępność tylko jednego refundowanego w odczulaniu na pyłki traw preparatu ogranicza możliwość indywidualizacji leczenia. Ponadto brak co najmniej dwóch typów szczepionek dla częstych alergenów o alternatywnych drogach podania - tzn. brak preparatów doustnych w odczulaniu na alergeny pyłków roślin - nie zabezpiecza lekowo chorych w wieloletnich terapiach.

Przyjęto, że preparat Purethal® będzie stanowił odpowiedni i jedyny refundowany komparator dla standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej 75 000 SQ-T na liofilizat podjęzykowy (Grazax®) w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

Należy jednak pamiętać, że ze względu na dostępność tylko 1 refundowanego preparatu AIT w odczulaniu na pyłki traw, pacjenci odczulani są również w ramach rynku prywatnego, stąd w przypadku wprowadzenia finansowania preparatu Grazax® ze środków publicznych, część pacjentów, którzy dotychczas zdecydowałiby się na zakup preparatu z rynku prywatnego (m.in. ze względu na brak aktualnie finansowanych w odczulaniu na pyłki traw preparatów SLIT), rozpocznie terapię refundowanym preparatem Grazax®. Przytoczony fakt został uwzględniony w analizie wpływu na budżet tj. konserwatywnie przyjęto, że preparat Grazax® w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej przejmie część rynku refundowanego preparatu Purethal®, który zgodnie z danymi PEX jest najczęściej stosowanym preparatem w odczulaniu na pyłki traw, oraz część rynku prywatnego, w ramach którego NFZ nie ponosi aktualnie żadnych kosztów związanych z zakupem poszczególnych preparatów (patrz Analiza wpływu na budżet).

3.3.2 Charakterystyka komparatora (Purethal)

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wyciągu alergenowego pyłków traw. Dane dotyczące alternatywnej technologii opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Purethal).

Tab. 23. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	PURETHAL mieszanki alergoidów pyłków roślin, 20 000 AUM/ml, zawieszina do wstrzykiwań, w analizowanym wskazaniu, dostępny jest w zestawie zawierającym 1 fiol. 3 ml + 8 strzykawkę z igłą; Rp; nr GTIN: 05909990975419.
Kod ATC i nazwa grupy	Ekstrakty alergenowe pyłków traw; Kod ATC: V01AA02.
Substancja czynna	Mieszanki alergoidów pyłków następujących traw: <ul style="list-style-type: none">• <i>Agrostis stolonifera</i>;• <i>Anthoxanthum odoratum</i>;• <i>Dactylis glomerata</i>;• <i>Lolium perenne</i>;• <i>Arrhenatherum elatius</i>;• <i>Festuca rubra</i>;• <i>Poa pratensis</i>;• <i>Secale cereale</i>;• <i>Holcus lanatus</i>;• <i>Phleum pratense</i>.
Wskazanie	PURETHAL stosowany jest do immunoterapii swoistej (leczenia odczulającego) alergii IgE-zależnej pochodzenia wziewnego, z objawami alergicznego nieżyty nosa, alergicznego zapalenia spojówek, astmy oskrzelowej o podłożu alergicznym. Rozpoznanie powinno być oparte o szczegółowy wywiad potwierdzający wystąpienie u pacjenta reakcji nadwrażliwości na pyłki roślin.
Dawkowanie	Produkt leczniczy PURETHAL można stosować przed sezonem pylenia lub przez cały rok. Leczenie rozpoczyna się zwykle od dawki 0,05 ml (pierwsze wstrzyknięcie), a następnie zwiększa się dawki stopniowo w odstępach tygodniowych do osiągnięcia dawki maksymalnej wynoszącej 0,5 ml (patrz schemat dawkowania). Leczenie początkowe jest zakończone po osiągnięciu maksymalnej dawki. Dalsze postępowanie zależy od wyboru schematu leczenia tzn. czy będzie to immunoterapia skrócona, przedsezonowa czy całoroczna. <u>Immunoterapia skrócona</u> może być zakończona po wykonaniu 6 wstrzyknięć w odstępach tygodniowych, w ciągu 5 tygodni. <u>Alternatywny schemat leczenia początkowego dla dorosłych pacjentów</u> U pacjentów dorosłych, leczenie początkowe produktem leczniczym PURETHAL mieszanki alergoidów pyłków roślin można przeprowadzić według przyspieszonego schematu (leczenie przyspieszone) tzn. 3 wstrzyknięcia w odstępach tygodniowych (0,1 ml; 0,3 ml; 0,5 ml produktu leczniczego), do osiągnięcia maksymalnej dawki. Po zakończeniu tego leczenia początkowego można kontynuować leczenie podtrzymujące. Po zakończeniu leczenia początkowego w <u>immunoterapii przedsezonowej i całorocznej podtrzymującej</u> , następne wstrzyknięcia zaleca się co 14 dni. Jeżeli pacjent dobrze toleruje leczenie, po trzecim wstrzyknięciu w cyklu 14 dniowym można odstęp pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami wydłużyć do 4 tygodni (\pm 2 tygodnie). Po rozpoczęciu nowej fiołki nie ma konieczności

	<p>zmniejszenia dawki. Podane powyżej zalecenia do stosowania należy uważać wyłącznie za wskazówkę i przykład leczenia z zastosowaniem produktu PURETHAL mieszanki alergoidów pyłków roślin. Lekarz prowadzący może ustalić inne dawkowanie na podstawie oceny tolerancji pacjenta na leczenie. Każda decyzja o zwiększeniu dawki tego produktu leczniczego musi być oparta na ocenie reakcji po ostatniej podanej dawce. Przed każdym wstrzyknięciem należy przeprowadzić wywiad z pacjentem na temat tolerowania poprzedniego wstrzyknięcia. Można kontynuować leczenie zwiększoną dawką, jeżeli nie istnieją wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa, nie wystąpiły działania niepożądane i nie nasiliła się reakcja alergiczna po podaniu ostatniej dawki.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>U dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 18 lat zaleca się stosowanie takiej samej dawki, jak u pacjentów dorosłych. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania PURETHAL u dzieci w wieku poniżej 5 lat.</p> <p><u>Dawkowanie w przypadku niezachowania zalecanego odstępu czasu między kolejnymi iniekcjami</u></p> <p><i>Jeżeli w trakcie leczenia początkowego zalecany tygodniowy odstęp zostanie przekroczony o:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• 2 tygodnie (od ostatniego wstrzyknięcia upłynęły 3 tygodnie), nie należy zwiększać dawki, lecz powtórzyć ostatnią podaną dawkę,• tygodnie (od ostatniego wstrzyknięcia upłynęły 4 tygodnie), należy zmniejszyć dawkę o 0,1 ml,• tygodnie (od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło 5 tygodni), należy zmniejszyć dawkę o 0,3 ml,• więcej niż 4 tygodnie (od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło więcej niż 5 tygodni) - leczenie należy rozpocząć od najmniejszych dawek. <p><i>Jeżeli w trakcie leczenia podtrzymującego zalecany 4 tygodniowy odstęp zostanie przekroczony o:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• do 3 tygodni (od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło 7 tygodni), powtórzyć ostatnią podaną dawkę,• tygodnie (od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło 8 tygodni), należy zmniejszyć dawkę o 0,1 ml,• do 6 tygodni (od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło 9 lub 10 tygodni), należy zmniejszyć dawkę odpowiednio o 0,2 lub 0,3 ml,• więcej niż 6 tygodni (od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło więcej niż 10 tygodni) - leczenie należy ze względów bezpieczeństwa rozpocząć od najmniejszych dawek. <p>Dostosowanie dawki do intensywności reakcji</p> <p>Pojawienie się reakcji miejscowej lub układowej po wstrzyknięciu produktu PURETHAL wymaga modyfikacji dawki - patrz Tab. 24.Rys. 16</p> <p>Szczegółowy schemat dawkowania preparatu Purethal® przedstawiono na Rys. 16.</p>
Droga podania	<p>Podawać podskórnice.</p> <p>Przed wykonaniem wstrzyknięcia należy:</p> <ul style="list-style-type: none">• uzyskać od pacjenta informację dotyczącą reakcji jego organizmu na poprzednie wstrzyknięcia tego produktu leczniczego,• sprawdzić i ewentualnie dostosować dawkę,• pacjentów pobudzonych lub z niestabilnym układem nerwowym wegetatywnym ułożyć w pozycji leżącej na czas wstrzykiwania. <p>Przed użyciem należy wstrząsnąć fiolką do uzyskania jednolitej zawiesiny. Do wstrzyknięć (wyłącznie podskórnych) należy używać znajdujących się w opakowaniu jednorazowych strzykawek.</p> <p>Wstrzykiwać podskórnice na powierzchni mięśnia prostownika ręki</p>

	<p>w odległości około 4 cm od wyrostka łokciowego, pośrodku ramienia. Po wkluciu należy zawsze sprawdzić przez aspirację, czy igła nie jest w naczyniu krwionośnym. Po podaniu tego produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjent powinien pozostawać pod opieką lekarską przynajmniej 30 minut po wstrzyknięciu, • należy poinformować pacjenta o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku jakichkolwiek niepokojących objawów czy działań niepożądanych mogących pojawić się po podaniu tego produktu leczniczego. <p><i>Postępowanie specjalne</i> Jeżeli do immunoterapii swoistej stosowane są dwa różne produkty lecznicze wstrzykiwane u tego samego pacjenta tego samego dnia każdy w inną rękę, zaleca się podawanie tych produktów z zachowaniem odstępu 15 minut między kolejnymi wstrzyknięciami. Aby uniknąć skutku kumulacji zaleca się podawanie każdego produktu leczniczego w innym dniu, z zachowaniem 2 - 3 dniowego odstępu między wstrzyknięciami.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Mechanizm działania obejmuje następujące aspekty immunologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • modulację funkcji limfocytów T (przesunięcie dominacji z Th2 na Th1), • tworzenie przeciwciał swoistych IgG, • obniżenie reaktywności komórek produkujących mediatory.

Tab. 24. Schemat dostosowywania dawki do intensywności reakcji (ChPL Purethal).

Intensywność reakcji	Dawkowanie
<p>Łagodna reakcja miejscowa Maksymalny obrzęk w miejscu wstrzyknięcia o średnicy do 5 cm Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia o średnicy między 5 - 12 cm</p>	<p>Należy kontynuować leczenie według schematu Powtórzyć ostatnio wstrzykniętą dawkę Nie zwiększać dawki</p>
<p>Nasilona reakcja miejscowa Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia o średnicy przekraczającej 12 cm</p>	<p>Należy zmniejszyć dawkę o 0,1 - 0,3 ml</p>
<p>Reakcje uogólnione o różnym nasileniu (od łagodnych do intensywnych)</p>	<p>Należy zmniejszyć dawkę o 0,1 - 0,3 ml</p>
<p>Nasilone reakcje uogólnione lub wstrząs anafilaktyczny</p>	<p>Należy zweryfikować sposób leczenia</p>

Rys. 16. Zalecany schemat dawkowania preparatu Purethal® (ChPL Purethal).

Tydzień				Zalecana dawka ml	Rzeczywista dawka ml	Nr wstrzyknięcia	Data	Uwagi (np. tolerancja)
*	**	***	****					
0	0	0		0,05		1		
1	1	1	0	0,10				
2	2	2		0,20				
3	3	3	1	0,30				
4	4	4		0,40				
5	5	5	2	0,50				W razie konieczności należy w porę zamówić nową fiolkę
	7	7	4	0,50				
	9	9	6	0,50				
	11	11	8	0,50				
4 (+2) tygodnie			12	0,50				W razie konieczności należy w porę zamówić nową fiolkę
				0,50				
				0,50				
				0,50				
4 (+2) tygodnie				0,50				
				0,50				
				0,50				
				0,50				
4 (+2) tygodnie				0,50				
				0,50				
				0,50				
				0,50				W razie konieczności należy w porę zamówić nową fiolkę

- * Leczenie skrócone
- ** Leczenie przedsezonowe
- *** Leczenie całoroczne
- **** Przyspieszone leczenie początkowe dotyczy stosowania produktu leczniczego PURETHAL mieszanki alergenów pyłków roślin tylko u dorosłych

3.3.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W poniższej tabeli przedstawiono status rejestracyjny preparatu Purethal®.

Tab. 25. Status rejestracyjny preparatu Purethal®.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 31 grudnia 2002 roku. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 sierpnia 2014 roku.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	PURETHAL stosowany jest do immunoterapii swoistej (leczenia odczulającego) alergii IgE-zależnej pochodzenia wziewnego, z objawami alergicznego nieżyty nosa, alergicznego zapalenia spojówek, astmy oskrzelowej o podłożu alergicznym. Rozpoznanie powinno być oparte o szczegółowy wywiad potwierdzający wystąpienie u pacjenta reakcji nadwrażliwości na pyłki roślin.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak informacji

3.3.2.2 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Purethal® nie należy stosować w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą (tj. glinu wodorotlenek, sodu chlorek, fenol, woda do wstrzykiwań);
- obniżona odporność (np. Wskutek przyjmowania leków immunosupresyjnych);
- Schorzenia autoimmunologiczne (np. choroba reumatyczna);
- ciężka astma oskrzelowa, szczególnie przy FEV1 (one-second forced expiratory volume - natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej) utrzymującym się stale na poziomie poniżej 70% wartości należnej lub astmy oskrzelowej glikokortykosteroidozależnej;
- niewydolność sercowo-naczyniowa, leczenie lekami beta-adrenolitycznymi lub inhibitorami ACE (konwertazy angiotensyny);
- przeciwwskazania do stosowania adrenaliny (np. nadczynność tarczycy);
- poważne zaburzenia psychiczne, utrudniony kontakt z pacjentem lub niestosowanie się do zaleceń lekarza;
- czynna gruźlica;
- choroba nowotworowa;
- dzieci w wieku poniżej 5 lat;
- ciąża. Jeżeli leczenie zostało rozpoczęte przed zajściem w ciążę, może być kontynuowane w porozumieniu z lekarzem prowadzącym.

3.3.2.3 Przedawkowanie

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

3.3.2.4 Działania niepożądane

Nawet prawidłowe stosowanie tego produktu leczniczego nie wyklucza wystąpienia działań niepożądanych.

Po wstrzyknięciu PURETHAL mieszaneki alergoidów pyłków roślin, mogą wystąpić reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są: świąd, obrzęk, przemijające ziarniaki, rumień i pokrzywka w miejscu podania. Ponadto, po ponownym podaniu mogą pojawić się specyficzne reakcje alergiczne, jak świąd, kichanie, kaszel, katar, podrażnienie gardła, zapalenie spojówek lub atopowe zapalenie skóry. Jednocześnie z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia mogą wystąpić reakcje ogólnoustrojowe, takie jak duszność, pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy.

Zgłaszano spontanicznie działania niepożądane, których częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych. Zgłaszano: obrzęk naczynioruchowy, astmę, atopowe zapalenie skóry, gorączkę, przemijające (najczęściej) ziarniaki, nudności, ból brzucha, zaburzenie koncentracji i astenię.

Działania niepożądane mogą się pojawić wkrótce po wstrzyknięciu, więc pacjent powinien być obserwowany przez 30 minut. Mogą także wystąpić opóźnione reakcje alergiczne nawet kilka godzin po podaniu.

W przypadku zastosowania leczenia według skróconego schematu mogą wystąpić nasilone działania niepożądane. W przeprowadzonych badaniach klinicznych, te działania niepożądane miały łagodny przebieg.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawionych w poniższej tabeli została obliczona na podstawie jednego badania klinicznego z udziałem 146 pacjentów leczonych produktem leczniczym PURETHAL trawy oraz dwóch badań klinicznych z udziałem 162 pacjentów leczonych produktem leczniczym PURETHAL brzoza.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono zgodnie konwencją 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 $< 1/1\ 000$).

Tab. 26. Działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu preparatu Purethal® (ChPL Purethal).

Klasyfikacja i narządów	układów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia pasożytnicze	i zarażenia	Niezbyt często	Grypa, zapalenie ucha zewnętrznego, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie gardła wywołane przez gronkowce
Zaburzenia układu immunologicznego		Często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Niezbyt często	Brak apetytu
Zaburzenia układu nerwowego		Często	Ból głowy, senność
		Niezbyt często	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia koncentracji, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka		Często	Alergiczny nieżyt nosa i spojówek, podrażnienie oczu, świąd, łzawienie
		Niezbyt często	Obrzęk spojówek, alergiczne zapalenie spojówek

Klasyfikacja i narządów	układów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia ucha i błędnika		Niezbyt często	Zawroty głowy, świąd ucha, obrzęk
Zaburzenia serca		Niezbyt często	Tachykardia, zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe		Niezbyt często	Zaburzenia krążenia, zaczerwienienie, krwiaki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Często	Duszność, alergiczny nieżyt nosa, uczucie zatkanego nosa, wyciek z nosa, astma, kaszel, zapalenie nosogardzieli, ból w części ustnej gardła, podrażnienie gardła
		Niezbyt często	Zapalenie oskrzeli, suchość w gardle, duszność, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit		Często	Biegunka
		Niezbyt często	Dyskomfort w jamie brzusznej, ból brzucha, zapalenie błony śluzowej żołądka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Bardzo często	Rumień, pokrzywka
		Często	Wyprysk, świąd
		Niezbyt często	Trądzik, wysypka, podrażnienie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łączne		Niezbyt często	Ból kostno-mięśniowy, ból kończyn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Często	Rumień w miejscu podania, reakcje nadwrażliwości w miejscu podania, świąd, obrzęk w miejscu podania, miejscowe reakcje, obrzęk.
		Niezbyt często	Zmęczenie, osłabienie, ból w klatce piersiowej, zgrubienia podskórne, reakcje miejscowe, obrzęk, ból w miejscu podania, wysypka w miejscu podania, bladeść, nadwrażliwość na dotyk.

Rzadko po wstrzyknięciu może wystąpić reakcja anafilaktyczna lub wstrząs. Typowymi objawami ostrzegawczymi są uczucie piekącego bólu, świąd, uczucie gorąca na lub pod językiem, w gardle, na dłoniach i podeszwach stóp. Objawy te poprzedzają bezpośrednio wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego z sinicą szarą, spadkiem ciśnienia tętniczego krwi, tachykardią, zwężeniem światła oskrzeli i utratą przytomności.

Należy natychmiastowe podjąć odpowiednie leczenie zgodnie z obowiązującą procedurą lub jak opisano w Tab. 27.

Tab. 27. Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu preparatu Purethal® (ChPL Purethal).

Ciężkość zdarzenia niepożądanego	Objawy	Leczenie
Nasilona reakcja miejscowa	Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia o średnicy przekraczającej 12 cm.	1. Założyć opaskę uciskową w pobliżu miejsca wstrzyknięcia. 2. Wstrzyknąć podskórnie 1 - 2 ml adrenaliny o stężeniu 0,1 mg/ml, wokół i poniżej miejsca wstrzyknięcia alergoidu. 3. Zastosować miejscowo krem zawierający steroid. 4. W razie potrzeby wdrożyć doustne leczenie przeciwhistaminowe. Pacjent powinien pozostać pod obserwacją.
Reakcje układowe	Świąd okolic oczu, nieżyt nosa, kichanie, uogólniona	1. Założyć opaskę uciskową w pobliżu miejsca wstrzyknięcia.

Ciężkość zdarzenia niepożądanego	Objawy	Leczenie
o różnym nasileniu (od łagodnych do nasilonych)	pokrzywka, obrzęk Quinckego, skrócenie oddechu, napad astmy oskrzelowej, obrzęk krtani.	<p>2. Założyć wenflon do żyły.</p> <p>3. Podać dożylnie leki przeciwhistaminowe</p> <p>4. Podać dożylnie rozpuszczalne w wodzie glikokortykosteroidy (250 mg lub w razie potrzeby większą dawkę, aż do maksymalnej wynoszącej 2 g/dobę).</p> <p>5. W przypadku stanu spastycznego oskrzeli podać leki β_2- adrenomimetyczne w postaci aerozolu i (lub) powoli wstrzykiwać dożylnie aminofilinę (250 - 500 mg).</p> <p>Monitorować częstość pracy serca i ciśnienie tętnicze krwi.</p>
Ciężkie reakcje układowe, wstrząs anafilaktyczny	Objawy ostrzegawcze: Uczucie piekącego bólu, świąd, uczucie gorąca na lub pod językiem, w gardle, na dłoniach i podeszwach stóp; Objawy te poprzedzają bezpośrednio wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego z sinicą szarą, spadkiem ciśnienia tętniczego krwi, tachykardią, obturacją oskrzeli oraz utratą przytomności	<p>Należy zastosować postępowanie ratujące życie:</p> <p>1. Należy niezwłocznie, ale powoli wstrzykiwać dożylnie 1 - 5 ml lub więcej roztworu adrenaliny o stężeniu 0,1 mg/ml (w 0,9% roztworze NaCl), lub jeżeli taki roztwór nie jest dostępny, 0,1 - 0,5 ml adrenaliny o stężeniu 1 mg/ml. W obu przypadkach dawka adrenaliny powinna wynosić 0,1 - 0,5 mg w zależności od stanu klinicznego pacjenta.</p> <p>Pacjenta ułożyć w pozycji leżącej z uniesionymi kończynami dolnymi i głową odwróconą na bok (celem zabezpieczenia przed zachłyśnięciem wymiocinami) i kontrolować częstość pracy serca.</p> <p>Ostrzeżenie: Możliwe wystąpienie arytmii serca.</p> <p>2. Podać dożylnie leki przeciwhistaminowe.</p> <p>3. Podać dożylnie dużą dawkę (250 - 1 000 mg) glikokortykosteroidów.</p> <p>4. W przypadkach o przedłużającym się przebiegu należy uzupełniać płyny (500 ml roztworu infuzyjnego) ze wstępnym wstrzyknięciem dekstranu, osocza ludzkiego lub roztworu soli fizjologicznej z dodatkiem dopaminy (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min) lub adrenaliny (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min). Uwaga: u pacjentów leczonych lekami β-adrenolitycznymi odwrócić kolejność postępowania wg punktów 2 - 4.</p> <p>5. W razie konieczności podawać co 10 - 15 minut po 0,3 - 0,5 ml adrenaliny o stężeniu 1 mg/ml podskórnie lub domięśniowo.</p> <p>6. W razie potrzeby zastosować dodatkowe postępowanie resuscytacyjne: resuscytację krążeniowo-oddechową, tlen, sztuczną wentylację, masaż serca, bronchodylatory, aminofilinę itp.</p> <p>Należy w sposób nieprzerwany monitorować tętno i ciśnienie tętnicze krwi!</p>

Dzieci i młodzież

Nie zaobserwowano istotnie klinicznych różnic w profilu bezpieczeństwa między populacją dorosłych a dzieci. Częstość, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych u dzieci, są takie same, jak u dorosłych. Badania wykazały, że swoista immunoterapia jest bezpieczna, dobrze tolerowana i skuteczna u dzieci i młodzieży.

W przypadku leczenia dzieci dawki powinny być zawsze zmniejszone i dostosowane do wieku i masy ciała.

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).

Ocena efektów zdrowotnych u pacjentów pediatrycznych niesie ze sobą pewne dodatkowe trudności w porównaniu z oceną efektów zdrowotnych u dorosłych. Problemy te obejmują m.in. kwestie etyczne, trudności w postawieniu trafnej diagnozy powodowane problemami w odnotowywaniu objawów czy stosowanych leków doraźnych czy kwestie bezpieczeństwa i akceptacji. Wymienione problemy są szczególnie istotne w przypadku małych dzieci. Generalnie jednak wszystkie kluczowe punkty końcowe oceniane w populacji pediatrycznej są tożsame z tymi ocenianymi w populacji dorosłych (m.in. ocena objawów + stosowanych leków ratunkowych, ocena jakości życia i ocena bezpieczeństwa; WAO 2007).

Celem leczenia ARC jest kontrola objawów i zmniejszenie stanu zapalnego (EAACI 2017). Zidentyfikowano trzy dokumenty organizacji międzynarodowych odnoszące się do punktów końcowych w leczeniu alergicznego nieżyty nosa – WAO 2007, EMA 2004 i EAACI 2014.

Wszystkie z wyżej wymienionych organizacji zajmują podobne stanowisko odnośnie rekomendowanych efektów stosowania immunoterapii alergenowej. W leczeniu ARC, pierwszorzędowe punkty końcowe powinny odzwierciedlać zarówno nasilenie objawów, jak i zużycie leków antyalergicznym stosowanych w celu złagodzenia objawów. Wspomniane aspekty są szczególnie istotne w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii alergenowej, ponieważ przyczynia się ona do redukcji zarówno częstości występowania objawów jak i zmniejszenie ilości/ dawek stosowanych leków ratunkowych (EAACI 2014). Wszystkie dokumenty podkreślają fakt braku istnienia zwalidowanej skali, która pozwala ocenić oba te aspekty z osobna jak i również zintegrować je w jednej skali. Rekomendowane jest zatem, aby pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania immunoterapii alergenowej stanowiła sumaryczna ocena objawów (ang. *symptom score*, SS) oraz stosowanych leków ratunkowych (ang. *medication score*, MS) - (ang. *total combined score*, TCS).

Ogólnie rzecz biorąc głównymi objawami ze strony nosa są: katar, zatłoczony nos, kichanie i świąd, a ze strony oczu: łzawienie, świąd i zaczerwienienie. Zastosowana skala powinna

więc obejmować ocenę nasilenia wymienionych objawów. Zgodnie z wytycznymi EAACI 2014 i WAO 2007 w ocenie nasilenia objawów ARC najczęściej stosowana jest czteropunktowa skala, obejmująca dobową ocenę 6-8 objawów (ang. *daily symptom score*, DSS).

Brak jest również 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 (EAACI 2014). Rekomendowana jest skala obejmująca dobową ocenę częstości stosowania leków ratunkowych (ang. *daily medication score*, DMS).

W ramach analiz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii alergenowej zalecana jest także ocena jakości życia z wykorzystaniem zwalidowanego dla danej grupy wiekowej kwestionariusza dedykowanego nieżytowi nosa i zapaleniu spojówek RQLQ (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*) oraz ocena bezpieczeństwa.

W przypadku dzieci poniżej 6 roku życia zalecana jest pomoc rodziców w ocenie objawów występujących u dziecka (WAO 2007).

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.

W ramach oceny skuteczności:

- średnie nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa (ang. *total combined score*, TCS) w trakcie całego sezonu pylenia traw (ang. *grass pollen season*, GPS) i szczytowego okresu pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*, pGPS);
- dobowe nasilenie objawów (ang. *daily symptom score*, DSS) w trakcie GPS, pGPS i hGPS (tj. sezonu z wysokim poziomem pylenia traw (ang. *high-level grass pollen season*));
- dobowe nasilenie objawów dotyczących nosa (ang. *nose daily symptom score*, nDSS) w trakcie GPS, pGPS i hGPS;
- dobowe nasilenie objawów dotyczących oczu (ang. *eyes daily symptom score*, eDSS) w trakcie GPS, pGPS i hGPS;
- dobowe zużycie leków przeciwalergicznym (ang. *daily medication score*, DMS) w trakcie GPS, pGPS i hGPS;
- ocena jakości życia według kwestionariusza standaryzowanego dla nieżyty nosa i zapalenia spojówek (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*, RQLQ) w trakcie GPS i pGPS;
- występowanie objawów astmy i/lub stosowanie leków przeciwastmatycznych (\pm dodatni wynik próby rozkurczowej/ stosowanie ICS);
- występowanie poszczególnych objawów astmy;
- ocena objawów ARC za pomocą skali ARC VAS;
- stosowanie leków ratunkowych;

- liczba dni, w których stosowano leki ratunkowe;
- parametry laboratoryjne.

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, sTRAEs) - łącznie i poszczególne;
- zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs) - łącznie i poszczególne;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, srAEs) oraz zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie;
- czas do wystąpienia AEs;
- czas trwania AEs;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny.
- Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych. W analizie opartej na badaniach RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, sTRAEs) - łącznie i poszczególne;
- zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs) - łącznie i poszczególne;
- zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia tj. AEs o łagodnym nasileniu, AEs o umiarkowanym nasileniu i poważne AEs (ang. *severe adverse events*, sAEs);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, srAEs) oraz zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie;
- czas do wystąpienia AEs;
- czas trwania AEs;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny.

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 pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T¹⁰ na liofilizat podjęzykowy (Grazax®) w leczeniu modyfikującym

¹⁰ Standaryzowana jednostka jakości tabletki (ang. *Standardised Quality units Tablet*, SQ-T).

nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

5 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T¹¹ na liofilizat podjęzykowy (Grazax®) w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

Aktualnie dostęp do leków na odczulanie w Polsce jest ograniczony - zwłaszcza w odniesieniu do odczulania na pyłki traw, w ramach którego refundowany jest tylko jeden preparat podawany podskórnie - Purethal. Przyjęto, że w analizie będzie on stanowił komparator dla leku Grazax podawanego podjęzykowo.

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

Tab. 28. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.
Interwencja (I)	Standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. <i>phleum pratense</i>) 75 000 SQ-T* na liofilizat doustny (Grazax®)
Komparator (C)	Purethal® (mieszanki alergoidów pyłków roślin).
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• średnie nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżyciu nosa (ang. <i>total combined score, TCS</i>) w trakcie całego sezonu pylenia traw (ang. <i>grass pollen season, GPS</i>) i szczytowego okresu pylenia traw (ang. <i>peak grass pollen season, pGPS</i>);• dobowe nasilenie objawów (ang. <i>daily symptom score, DSS</i>) w trakcie GPS, pGPS i hGPS (tj. sezonu z wysokim poziomem pylenia traw (ang. <i>high-level grass pollen season</i>));• dobowe nasilenie objawów dotyczących nosa (ang. <i>nose daily symptom score, nDSS</i>) w trakcie GPS, pGPS i hGPS;• dobowe nasilenie objawów dotyczących oczu (ang. <i>eyes daily symptom score, eDSS</i>) w trakcie GPS, pGPS i hGPS;• dobowe zużycie leków przeciwalergicznym (ang. <i>daily medication score, DMS</i>) w trakcie GPS, pGPS i hGPS;• ocena jakości życia według kwestionariusza standaryzowanego dla nieżyty nosa i zapalenia spojówek (ang. <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, RQLQ</i>) w trakcie GPS i pGPS;• występowanie objawów astmy i/lub stosowanie leków przeciwastmatycznych (±dodatni wynik próby rozkurczowej/ stosowanie ICS);• występowanie poszczególnych objawów astmy;

¹¹ Standaryzowana jednostka jakości tabletki (ang. *Standardised Quality units Tablet, SQ-T*).

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none">• ocena objawów ARC za pomocą skali ARC VAS;• stosowanie leków ratunkowych;• liczba dni, w których stosowano leki ratunkowe;• parametry laboratoryjne. Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>, sTRAEs) - łącznie i poszczególne;• zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>, AEs) - łącznie i poszczególne;• ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>, srAEs) oraz zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie;• czas do wystąpienia AEs;• czas trwania AEs;• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;• zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• badania randomizowane z grupą kontrolną,• opracowania wtórne,• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

6 Aneks

6.1 Refundowane technologie medyczne

Tab. 29. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek - produktu lecznicze - alergeny pyłków traw (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa burtto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Immunoterapia										
mieszanki alergoidów pyłku roślin	Purethal, zawiesina do wstrzykiwań, 20000 AUM/ml	1 fiol.po 3 ml + 8 strz. z igłą	05909990975419	214.4,	217,00	234,36	248,42	268,20	ryczalt	3,20
Leczenie objawowe										
Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas	Diprophos, zawiesina do wstrzykiwań, 6,43+2,63 mg/ml	5 amp.po 1 ml	50,00	81.1	50,00	54,00	57,24	68,31	50%	34,16
Methylprednisoloni acetas	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990154814	82.2	9,70	10,48	11,10	15,23	50%	7,62
Methylprednisoloni acetas + 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	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	ryczalt	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	ryczalt	4,53
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990835539	82.3	22,68	24,49	25,96	33,21	ryczalt	6,83
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990834501	82.3	6,00	6,48	7,02	9,64	ryczalt	4,53
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	05909990834464	82.3	11,34	12,25	12,98	17,58	ryczalt	4,38
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990316618	82.3	22,69	24,51	25,97	33,22	ryczalt	6,83

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa burtto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990316519	82.3	5,98	6,46	7,00	9,62	ryczałt	4,51
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	82.4	8,90	9,61	10,18	13,03	ryczałt	7,16
Prednisolonum	Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991356712	82.4	25,00	27,00	28,62	36,26	ryczałt	4,27
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	82.5	8,60	9,29	9,85	10,62	ryczałt	9,56
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5	18,70	20,20	21,41	25,74	ryczałt	12,52
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5	25,00	27,00	28,62	35,54	ryczałt	8,78
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	82.5	26,00	28,08	29,76	37,57	ryczałt	4,80
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	82.5	11,30	12,20	12,94	15,37	ryczałt	9,95
Triamcinolonum	Polcortolon, tabl., 4 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990915446	82.6	14,48	15,64	16,58	22,08	30%	6,62
Fluticasoni propionas	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	2 poj. po 120 daw.	05908289660371	196.0	21,80	23,54	24,96	30,99	50%	18,13
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	50%	9,79
Fluticasoni propionas	Flixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	poj. 10 ml (120 dawek)	05909990933839	196.0	11,05	11,93	12,65	16,28	50%	9,85
Mometasoni fuoras	Momester, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 but. po 140 dawek	05909991195366	11,60	12,53	13,28	17,36	15,01	50%	9,86
Mometasoni furoas	Metmin, aerozol do nosa, 50 µg/dawkę	1 but. po 140 dawek	05909991141004	196.0	10,85	11,72	12,42	16,50	50%	9,00
Mometasoni furoas	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	50%	7,51
Mometasoni furoas	Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 but. po 140 dawek	05909991099688	196.0	9,55	10,31	10,93	15,01	50%	7,51
Mometasoni furoas	Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	2 but. po 140 daw.	05909991099695	196.0	19,10	20,63	21,87	28,50	50%	14,25
Cetirizine dihydrochloride	Amertil, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909990410729	207.1	6,00	6,48	7,02	9,76	30%	3,13



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa burtto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Cetirizine dihydrochloride	Amertil, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990410736	207.1	9,28	10,02	10,63	14,54	30%	4,61
Cetirizini dihydrochloridum	Alermed, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990910793	207.1	10,00	10,80	11,45	15,36	30%	5,94
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990569441	207.1	9,99	10,79	11,44	15,35	30%	5,34
Cetirizini dihydrochloridum	Amertil, tabl. powl., 10 mg	60 szt.	05907695215250	207.1	17,95	19,39	20,55	26,97	30%	7,32
Cetirizini dihydrochloridum	Letizen, tabl. powl., 10 mg	20 szt.	05909990869725	207.1	6,57	7,10	7,64	10,38	30%	4,10
Cetirizinum	Zyrtec, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990184637	207.1	11,10	11,99	12,71	16,62	30%	7,20
Desloratadinum	Dasselta, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	05909991032838	207.1	10,10	10,91	11,57	15,48	30%	6,06
Desloratadinum	Dasselta, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	05909991032852	207.1	29,34	31,69	33,59	41,55	30%	13,29
Desloratadinum	Delortan, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	05909990969654	207.1	8,93	9,64	10,23	14,14	30%	4,72
Desloratadinum	Delortan, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	05909990969678	207.1	25,45	27,49	29,14	37,10	30%	11,13
Desloratadinum	Deslodyna, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	05909990964611	207.1	10,10	10,91	11,57	15,48	30%	5,45
Desloratadinum	Desloratadine Aurovitas, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	05909991359454	207.1	7,00	7,56	8,10	12,01	30%	3,60
Desloratadinum	Desloratadine Aurovitas, tabl. powl., 5 mg	60 szt.	08901175035427	207.1	14,38	15,53	16,46	22,88	30%	6,86
Desloratadinum	Desloratadine Aurovitas, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	05909991359478	207.1	21,55	23,27	24,67	32,63	30%	9,79
Desloratadinum	Dynid, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990979981	207.1	8,95	9,67	10,25	14,16	30%	4,74
Desloratadinum	Dynid, tabl., 5 mg	60 szt.	05902020241669	207.1	16,50	17,82	18,89	25,31	30%	7,59
Desloratadinum	Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2.5 mg	30 szt.	05909990981359	207.1	6,53	7,05	7,59	9,73	30%	5,02
Desloratadinum	Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	30 szt.	05909990981373	207.1	13,05	14,09	14,94	18,85	30%	9,43
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powl., 5 mg	60 szt.	05909991499785	207.1	17,00	18,36	19,46	25,88	30%	7,76

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa burtto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powl., 5 mg	60 szt.	05909991480172	207.1	17,15	18,52	19,63	26,05	30%	7,82
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powl., 5 mg	60 szt.	05909990994533	207.1	17,90	19,33	20,49	26,91	30%	8,07
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	05909991499792	207.1	25,50	27,54	29,19	37,15	30%	11,15
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	05909991480189	207.1	25,70	27,76	29,42	37,38	30%	11,21
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	05909990994540	207.1	25,75	27,81	29,48	37,44	30%	11,23
Levocetirizine	Zyx, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05907695215014	207.1	24,35	26,30	27,87	34,00	30%	14,78
Levocetirizini dihydrochloridum	Alergimed, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	08595566452292	207.1	9,63	10,40	11,03	14,94	30%	5,52
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	20 szt.	05909990656929	207.1	9,60	10,37	10,99	13,73	30%	7,45
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990656936	207.1	12,20	13,18	13,96	17,66	30%	8,87
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	05909990656943	207.1	14,40	15,55	16,48	20,39	30%	10,97
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	05909991462475	207.1	28,92	31,23	33,11	41,07	30%	12,81
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	05909991192600	207.1	33,95	36,67	38,87	46,83	30%	18,57
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	90 tabl.	05909991449186	207.1	28,95	31,27	33,15	41,11	30%	12,85
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990904129	207.1	13,75	14,85	15,75	19,45	30%	9,59
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05906414000726	207.1	18,57	20,06	21,25	27,38	30%	8,82
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powl., 5 mg	84 szt.	05906414000733	207.1	27,85	30,08	31,88	39,53	30%	11,84
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990790807	207.1	9,00	9,72	10,30	14,00	30%	5,21
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05902020241133	207.1	18,10	19,55	20,73	26,86	30%	9,28
Levocetirizini	Lirra, tabl. powl., 5 mg	84 szt.	05902020241140	207.1	27,10	29,27	31,03	38,68	30%	12,31

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa burtto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
dihydrochloridum										
Levocetirizini dihydrochloridum	Nossin, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909991060589	207.1	9,08	9,81	10,39	14,09	30%	5,30
Levocetirizini dihydrochloridum	Zenaro, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990781720	207.1	10,36	11,19	11,86	15,56	30%	6,77
Levocetirizini dihydrochloridum	Zyx, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990765034	207.1	13,45	14,53	15,40	19,10	30%	9,28
Levocetirizini dihydrochloridum	Zyx, tabl. powl., 5 mg	84 szt.	05907695215267	207.1	27,75	29,97	31,77	39,42	30%	11,74
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990739233	207.1	11,10	11,99	12,71	16,62	30%	7,20
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990223343	207.1	22,15	23,92	25,36	31,78	30%	12,94
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990223350	207.1	35,40	38,23	40,52	48,48	30%	20,22
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990795420	207.1	11,20	12,10	12,82	16,73	30%	7,31
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990670253	207.1	22,14	23,91	25,35	31,77	30%	12,93
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990670260	207.1	33,30	35,96	38,12	46,08	30%	17,82
Loratadinum	Loratan, kaps. miękkie, 10 mg	30 szt.	05909990909049	207.1	11,50	12,42	13,17	17,08	30%	7,66
Rupatadinum	Rupaller, tabl., 10 mg	100 szt.	05909991429881	207.1	23,33	25,20	26,71	35,18	30%	10,55
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 butelka 10 ml	05909991103811	207.2	6,79	7,33	10,56	10,56	30%	2,85
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 butelka 20 ml	05909991103835	207.2	11,99	12,71	18,18	18,18	30%	4,90
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, syrop, 5 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990851119	207.2	9,98	10,57	13,80	11,20	30%	5,36
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, roztwór doustny, 1 mg/ml	1 but. po 75 ml	05909990781515	207.2	8,29	8,83	11,34	8,40	30%	5,46
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 but. 20 ml	05909991386672	207.2	11,77	12,47	17,94	17,94	30%	5,38
Cetirizini	Zyrtec, krople doustne,	1 but. 20	05909991457020	207.2	12,40	13,14	18,61	18,61	30%	5,58

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa burtto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
dihydrochloridum	roztwór, 10 mg/ml	ml								
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml	20 ml	05909990184736	207.2	12,42	13,17	18,64	18,64	30%	5,59
Desloratadinum	Delortan, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 120 ml	05909990969364	207.2	9,31	9,87	13,68	13,44	30%	4,27
Desloratadinum	Deslodyna, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	150 ml (but.)	05909990964574	207.2	13,18	13,96	18,40	16,80	30%	5,98
Desloratadinum	Dynid, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	150 ml	05909990975921	207.2	11,65	12,36	16,80	16,80	30%	5,04
Desloratadinum	Hitaxa, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 150 ml	05909990981458	207.2	15,12	16,03	20,47	16,80	30%	8,71
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990904099	207.2	17,91	18,98	24,45	22,40	30%	7,89
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05902020241713	207.2	16,37	17,36	22,83	22,40	30%	6,44
Levocetirizini dihydrochloridum	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909991358105	207.2	16,59	17,58	23,05	22,40	30%	7,37
Levocetirizini dihydrochloridum	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990619627	207.2	19,38	20,54	26,01	22,40	30%	10,33
Loratadinum	Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml	120 ml	05909990739318	207.2	9,29	9,85	13,66	13,44	30%	4,25
Loratadinum	Loratan, syrop, 5 mg/5 ml	125 ml	05909990839018	207.2	11,88	12,59	16,52	14,00	30%	6,72

Spis rysunków

Rys. 1. Mechanizm powstawania reakcji alergicznej (Marinex 2024).....	19
Rys. 2. Schorzenia, które należy wziąć pod uwagę przy diagnostyce różnicowej alergicznego zapalenia spojówek (Bielory 2019).	25
Rys. 3. Diagnostyka różnicowa alergicznego zapalenia spojówek (Bielory 2019).	25
Rys. 4. Objawy charakterystyczne dla alergicznych chorób oczu (Bielory 2019).	27
Rys. 5. Rozpowszechnienie ARC u dzieci w zależności od kraju w badaniu ISAAC (WHO 2007).....	30
Rys. 6. Częstość występowania objawów m.in. AR i AC w zależności od wieku (Gough 2015, Grabenhenrich 2015, EUFOREA 2021).....	31
Rys. 7. Miesiąc, w którym występowały objawy związane z nosem w zależności od kategorii wiekowej respondenta (Samoliński 2014).	32
	34
Rys. 9. Wyniki badania przeprowadzonego wśród lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej: jakie twoim zdaniem są najważniejsze aeroalergeny odpowiedzialne za alergie w twoim kraju? (Leru 2024).	40
Rys. 10. Rynek refundowanej immunoterapii alergenowej w podziale na preparaty (Raporty refundacyjne).	41
Rys. 11. Algorytm typu step-up u pacjentów nieleczonych (A; ARIA 2019 PL, ARIA 2019)/leczonych (B; ARIA 2019 PL, ARIA 2019, ARIA 2019b), z użyciem wizualnej skali analogowej (VAS) (młodzież w wieku dojrzewania).	58
Rys. 12. Schemat medycyny precyzyjnej (spersonalizowanej) w immunoterapii alergenowej (ARIA 2019 PL, ARIA 2019b).	59
Rys. 13. Algorytm leczenia alergicznego nieżyty nosa u dzieci (EUFOREA 2021).....	60
Rys. 14. Algorytm leczenia z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (VAS) młodzieży (ARIA EAACI 2021).	60
	63
Rys. 16. Zalecany schemat dawkowania preparatu Purethal® (ChPL Purethal).	85

Spis tabel

Tab. 1. Alergeny pyłków roślin- refundacja w zależności od drogi podania i wieku (Obwieszczenie MZ).	11
Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	12
Tab. 3. Podział alergicznego nieżyty nosa wg ARIA (Szczeklik 2022, Fornal 2015, Schuler 2019).	17
Tab. 4. Klasyfikacja zaburzeń nadwrażliwości powierzchni oka (Villegas 2020).	17
Tab. 5. Cechy różnicujące przeziębienie i alergiczny nieżyt nosa (Szczeklik 2022).	23
Tab. 6. Wpływ AR na codzienne aktywności (Valovirta 2008)	35
Tab. 7. Obciążenie astmą w Polsce - dane GBD za 2021 i 2019 r. (GBD 2021/MPZ GBD).	37
Tab. 8. 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).	38
Tab. 9. 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 - w tym alergeny pyłków traw z grupy V01AA02 wg ATC (NFZ 2020).	39
Tab. 10. Przeciwwskazania do AIT (Interna AIT).	48
Tab. 11. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące immunoterapii alergenowej w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia.	52
.....	64
.....	65
.....	66
Tab. 15. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	67
Tab. 16. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	69
Tab. 17. Działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu preparatu Grazax® (ChPL Grazax).	70
Tab. 18. Wnioskowany sposób finansowania.	72
Tab. 19. Wnioskowana cena produktu leczniczego Grazax® - wariant bez RSS.	74
Tab. 20. Wnioskowana cena produktu leczniczego Grazax® - wariant z RSS.	75
Tab. 21. Wcześniejsze stanowiska Agencji dotyczące leczenia alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek wywołanych przez pyłki traw.	76
Tab. 22. Rekomendacje refundacyjne standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej 75 000 SG-T (Grazax®).	78
Tab. 23. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.	82
Tab. 24. Schemat dostosowywania dawki do intensywności reakcji (ChPL Purethal).	84
Tab. 25. Status rejestracyjny preparatu Purethal®.	86

Tab. 26. Działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu preparatu Purethal® (ChPL Purethal).	87
Tab. 27. Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu preparatu Purethal® (ChPL Purethal).	88
Tab. 28. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	95
Tab. 29. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek - produktu lecznicze - alergeny pyłków traw (Obwieszczenie MZ).	97

Bibliografia

- AAAAI, ACAAI 2020** Dykewicz 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.
- Analiza kliniczna** ██████████, Grazax® w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek wywołanego przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia. Analiza kliniczna. Warszawa, 2024.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Grazax® w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia. Analiza wpływu na budżet, Warszawa 2024.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- APD Oralair** AOTMiT. Analiza problemu decyzyjnego. Oralair. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/088/AW/088_AW_OT_4350_20_ORALAIR_APD_26.08.2015.pdf [dostęp: 21.10.2024 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 2019 PL** Samoliński B., Krzych-Falta E., Piekarska B., Lipiec A., Kuna P., Kupczyk M., Jutel M., Niedoszytko 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.
- 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.
- Asher 2006** Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al.; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006;368 (9537):733-743. doi:10.1016/S0140-6736(06)69283-0
- Barney 2013** Barney N, Cook E, Stahl J. Allergic and immunologic diseases of the eye. In: Adkinson Jr N, Bochner B, Burks W, Busse W, Holgate S, editors. *Middleton's allergy: principles and practice.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2013. p. 618-38.
- 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.
- Bielory 2019** Bielory L, Delgado L, Katelaris CH, Leonardi A, Rosario N, Vichyanoud P. ICON: Diagnosis and management of allergic conjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Feb;124(2):118-134. doi: 10.1016/j.anai.2019.11.014. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31759180.

- 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.
- Bogacka 2022** Bogacka E. Alergiczne zapalenie spojówek - przyczyny, objawy, leczenia. *Medycyna Praktyczna* 2022. <https://www.mp.pl/pacjent/okulistyka/chorobyoczu/chorobyspojowki/69492,alergiczne-zapalenie-spojowek> [dostęp: 18.07.2024 r.]
- Bousquet 2006** Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, Gehano P, Klossek JM, Le Gal M, Allaf B. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jan;117(1):158-62. doi: 10.1016/j.jaci.2005.09.047. Epub 2005 Dec 2. PMID: 16387600.
- Brzoznowski 2009** Brzoznowski W., Standardy diagnostyczne i terapeutyczne leczenia alergicznego nieżyty nosa, *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2009, 3(3), 173-180
- Brzoznowski 2009** Brzoznowski W., Standardy diagnostyczne i terapeutyczne leczenia alergicznego nieżyty nosa, *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2009, 3(3), 173-180.
- CADTH 2013** Canadian Agency for Drugs and Technologies (CADTH). CDEC FINAL RECOMMENDATION. TIMOTHY GRASS STANDARDIZED ALLERGENIC EXTRACT (Grastek – Merck Canada Inc.). Indication: Allergic Rhinitis (Grass pollen). https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0352_Grastek_sep-26_14.pdf [dostęp: 18.07.2024 r.]
- ChPL Grazax** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Grazax. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/17402/characteristic> [dostęp: 19.07.2024 r.]
- ChPL Purethal** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Purethal. http://chpl.com.pl/data_files/2013-01-03_smpc_purethal_final_12.12.2012.pdf [dostęp: 19.07.2024 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.
- Dupuis 2020** Dupuis P, Prokopich CL, Hynes A, Kim H. A contemporary look at allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:5
- 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., Wurga EM., Wilkinson J. N., William A., Zhang L., Agache I., Angier E., Fernandez-Rivas M., Jutel M., Lau S., van REE R., Ryan D., Sturm G., Muraro A., EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic Rhinoconjunctivitis, *Allergy*, 2018, 73(4), 765-798.
- Emeryk 2008** Emeryk A, Chojna E, Bartkowiak-Emeryk M. The prevalence of allergic rhinitis in children in years 1995, 2000 and 2006 - epidemiological study in Lublin, Poland. *Allergy* 2008; 63 (Suppl 88): 421A
- Emeryk 2012** Emeryk A., Bartkowiak-Emeryk M., Kowalska M., Definicja, podział i epidemiologia alergicznego nieżyty nosa, 2012, XXIX (1), 1-5.
- Emeryk 2012b** Emeryk A., Bartkowiak-Emeryk M., Kowalska M., Etiopatogeneza, symptomatologia i diagnostyka alergicznego nieżyty nosa, 2012, XXIX (1), 6-12.
- Emeryk 2019** Emeryk A., Bartkowiak-Emeryk M., Bezpieczeństwo immunoterapii

- alergenowej i jego monitorowanie, *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 2019; 6, 2: 49-52.
- EUFOREA 2021** Scadding GK, Smith PK, Blaiss M, Roberts G, Hellings PW, Gevaert P, Mc Donald M, Sih T, Halcken S, Ziegelmayer PU, Schmid-Grendelmeier P, Valovirta E, Pawankar R, Wahn U. Allergic Rhinitis in Childhood and the New EUFOREA Algorithm. *Front Allergy*. 2021 Jul 14;2:706589. doi: 10.3389/falgy.2021.706589. PMID: 35387065; PMCID: PMC8974858.
- Fauquert 2016** Fauquert JL, Jedrzejczak-Czechowicz M, Rondon C, Calder V, Silva D, Kvenshagen BK, Callebaut I, Allegri P, Santos N, Doan S, Perez Formigo D, Chiambaretta F, Delgado L, Leonardi A; Interest Group on Ocular Allergy (IGO) from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Conjunctival allergen provocation test : guidelines for daily practice. *Allergy*. 2016;72:43-54.
- Fornal 2015** Fornal R., Kurzawa R., Błażowski Ł., Sak I., Nieżyt nosa-najważniejsze fenotypy i endotypy oraz zasady leczenia, *Alergia Astma Immunologia*, 2015, 20 (4), 242-252.
- Garbut 2014** Garbutt JM, Sterkel R, Mullen KB, Conlon B, Leege E, Bloomberg G, Strunk RC. Using parental perceptions of childhood allergic rhinitis to inform primary care management. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014 Jul;53(8):758-63. doi: 10.1177/0009922814533590. Epub 2014 May 6. PMID: 24803628; PMCID: PMC4222999.
- Gawlik 2018** Gawlik R., Kliniczne przeciwwskazania do immunoterapii alergenowej - bezwzględne i względne oraz stałe i czasowe, *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2018, 5, 4, 180-185.
- GBD 2021** IHME. GBD Compare. Asthma. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> [dostęp: 20.08.2024 r.]
- Global Asthma Report 2022** The Global Asthma Report. *Int J Tuberc Lung Dis* 2022; 26: S1-S102. https://globalasthmanetwork.org/Global_Asthma_Report_2022.pdf [dostęp: 10.09.2024 r.]
- Gocki 2018** Gocki J., Bartuzi Z., Podskórna i podjęzykowa droga stosowania immunoterapii alergenowej. Schematy leczenia, *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2018, 5, 3, 137-144.
- GOLD 2020** GOLD, 2020. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD URL: <https://goldcopd.org/>
- Goniotakis 2023** Goniotakis I, Perikleous E, Fouzas S, Steiropoulos P, Paraskakis E. A Clinical Approach of Allergic Rhinitis in Children. *Children (Basel)*. 2023 Sep 19;10(9):1571. doi: 10.3390/children10091571. PMID: 37761533; PMCID: PMC10528841.
- Gough 2015** Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, Eckers N, Nitsche O, Schramm D, et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol*. (2015) 26:431- 7. doi: 10.1111/pai.12410
- Grabenhenrich 2015** Grabenhenrich LB, Keil T, Reich A, Gough H, Beschorner J, Hoffmann U, et al. Prediction and prevention of allergic rhinitis: a birth cohort study of 20 years. *J Allergy Clin Immunol*. (2015) 136:932-40. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.040
- GUS 2024** Główny Urząd Statystyczny (GUS). Powierzchnia i ludność w przekroju terytorialnym w 2024 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/powierzchnia-i-ludnosc-w-przekroju->

terytorialnym-w-2024-roku,7,21.html [dostęp: 19.08.2024 r.]

- HAS 2010** Haute Autorité de Santé (HAS). Grazax. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-07/grazax_-_ct-8228.pdf [dostęp: 21.10.2024 r.]
- HAS 2016** Haute Autorité de Santé (HAS). Ponowna ocena technologii medycznej. Grazax. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14681_GRAZAX_PIC_RI_REEV_SMR_Avis2_CT14681.pdf [dostęp: 21.10.2024 r.]
- Interna AIT** Rogala B, Cichocka-Jarosz E. Zasady swoistej immunoterapii alergenowej. Interna Szczeklika (mały podręcznik). 10 sierpnia 2022, <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrics/chapter/B42.167.21>. [dostęp: 27.08.2024 r.]
- Jutel 2014** Jutel M., Bartkowiak-Emeryk M., Bręborowicz A., Cichocka-Jarosz E., Emeryk A., Gawlik R., Gonerko P., Rogala B., Nowak-Węgrzyn A., Samoliński B., inni członkowie Sekcji IT PTA, Podjęzykowa immunoterapia alergenowa - stanowisko Sekcji Immunoterapii Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2014, 30-37.
- Jutel 2016** Jutel M., Bartkowiak-Emeryk M., Bręborowicz A., Cichocka-Jarosz E., Emeryk A., Gawlik R., Gonerko P., Rogala B., Nowak-Węgrzyn A., Samoliński B. and other members of IT Section, PTA, Sublingual immunotherapy (SLIT) - indications, mechanism, and efficacy, *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 2016, 23, 1, 44-53.
- Jutel 2018** Jutel M., Gajdanowicz P., Mechanizmy uruchamiane przez immunoterapię alergenową - stan wiedzy na 2018 r., *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2018, 5, 4, 175-179.
- Kim 2014** Kim JL, Brisman J, Aberg MA, Forslund HB, Winkvist A, Torén K. Trends in the prevalence of asthma, rhinitis, and eczema in 15 year old adolescents over an 8 year period. *Respir Med*. 2014 May;108(5):701-8. doi: 10.1016/j.rmed.2014.02.011. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24703830.
- Kolegium Lekarzy Rodziny 2012** Zasady Postępowania w Alergicznym Nieżycie Nosa, Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce, 2012, wyd. AKTIS.
- Kotulska 2022** Adamed. Alergie wziewne - jak sobie radzić w okresie pylenia i jak korzystać z kalendarza pyleń? <https://www.adamed.expert/pacjent/choroby-i-objawy/alergie/alergie-wziewne-jak-sobie-radzic-w-okresie-pylenia-i-jak-korzystac-z-kalendarza-pylen> [dostęp: 19.08.2024 r.]
- Kowal 2018** Kowal K. Strategia leczenia chorób współistniejących a decyzja o immunoterapii alergenowej. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 2018; 5, 3: 157-162.
- Kowalski 2018** Kowalski M. L., Wskazania do immunoterapii alergenowej - algorytm kwalifikacji, *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2018, 5, 3, 12-132.
- Krzych-Fałta 2016** Krzych-Fałta E., Samoliński B., Polskie standardy leczenia alergicznego nieżyty nosa, *Lekarz POZ*, 2016, 2(1), 58-60.
- Kuthan 2014** Kuthan R., Epidemiologia, immunologia i leczenie alergicznego nieżyty nosa, *Lek w Polsce*, 2014, 24, 07-08'14 (279), 6-13.
- Leonardi 2007** Leonardi A, De Dominicis C, Motterle L. Immunopathogenesis of ocular allergy: a schematic approach to diferent clinical entities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(5):429-35.
- Leonardi 2012** Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, Kowalski ML, Groblewska A, Jedrzejczak-Czechowicz M, Doan S, Marmouz F, Demoly P, Delgado L. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy*. 2012;67:1327-1337.

- Leru 2024** Leru PM, Anton VF, Chovancova Z, Baros J, Socha K, Petkova V, Kurowski M. Evaluation of respiratory allergies burden and management in primary care and comparative analysis of health care data from Romania, Poland, Czech Republic and Bulgaria - preliminary study. *Rom J Intern Med.* 2024 Apr 24;62(3):341-355. doi: 10.2478/rjim-2024-0018. PMID: 38656830.
- Licari 2014** Licari A, Ciprandi G, Marseglia A, et al. Current recommendations and emerging options for the treatment of allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(10):1337-1347. doi:10.1586/1744666X.2014.955476
- Licari 2023** Licari A, Magri P, De Silvestri A, Giannetti A, Indolfi C, Mori F, Marseglia GL, Peroni D. Epidemiology of Allergic Rhinitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023 Aug;11(8):2547-2556. doi: 10.1016/j.jaip.2023.05.016. Epub 2023 May 24. PMID: 37236349.
- Linneberg 2016** Linneberg A, Dam Petersen K, Hahn-Pedersen J, Hammerby E, Serup-Hansen N, Boxall N. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. *Clin Mol Allergy.* 2016 Sep 28;14:12. doi: 10.1186/s12948-016-0049-9. PMID: 27708552; PMCID: PMC5041537.
- Majkowska-Wojciechowska 2007** Majkowska-Wojciechowska B, Pełka J i wsp. Prevalence of allergy, patterns of allergic sensitization and allergy risk factors in rural and urban children. *Allergy* 2007; 62: 1044-50.
- Majkowska-Wojciechowska 2016** Majkowska-Wojciechowska B. Pyłek roślin i alergeny sezonowe w Polsce. *Alergia Astma Immunologia* 2016, 21 (1): 5-15.
- Marinex 2024** Marinex o alergii. Reakcja alergiczna-naukowo. <https://marinex.com.pl/specjalisci/marinex-o-alergii/> [dostęp: 18.07.2024 r.]
- Meltzer 2009** Meltzer EO, Blaiss MS, Derebery MJ, Mahr TA, Gordon BR, Sheth KK, Simmons AL, Wingertzahn MA, Boyle JM. Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies in America survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Sep;124(3 Suppl):S43-70. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.013. Epub 2009 Jul 9. PMID: 19592081.
- MP 2012** Medycyna Praktyczna. Lista leków refundowanych - 1 maja 2012. https://adst.mp.pl/s/www/lista_lekow_refundowanych_05_2012.pdf [dostęp: 23.08.2024 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: 23.05.2022 r.].
- Obwieszczenie MS** Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 16 stycznia 2024 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Dz.U. 2024 poz. 146
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r> [dostęp 21.10.2024 r.]
- Pałczyński 2017** Pałczyński C, Wittczak T, Pas-Wyroślak A. Zawodowe alergiczne zapalenie spojówek. *Alergia*, 2011, 1: 30-32.
- Pawliczak 2013** Pawliczak R. Alergologia - kompendium. Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2013.
- Prokopich 2018** Prokopich CL, Lee-Poyb M, Kimc H. Interprofessional management of allergic conjunctivitis. *Can J Optom.* 2018;80(3):11-27.

PTA, PTChP, PTMR 2023	Pawliczak R, et al. Standardy rozpoznawania i leczenia astmy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology</i> 2023; 10, 1: 1-14.
Rapiejko 2014	Rapiejko P. Pyłek traw. Odetchnij spokojnie. Jak żyć z astmą i alergią. https://www.odetchnijspokojnie.pl/pylek-traw/ [dostęp: 19.08.2024 r.]
Rapiejko 2019	Rapiejko P. Ziarna pyłku zbóż: fakty i mity. <i>Alergia</i> , 2019, 3; 6-7.
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 urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, 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. Dz.U. 2023 poz. 1893. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230001893/O/D20231893.pdf [dostęp: 26.08.2024 r.]
Rutkowski 2008	Rutkowski, R.; Koszytła-Hojna, B.; Rutkowska, J. Alergiczny nieżyt nosa—Problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku. <i>Adv. Respir. Med.</i> 2008, 76, 348-352. https://doi.org/10.5603/ARM.27876
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, <i>Otolaryngologia Polska</i> , 2009, 63, 4, 324-330.
Samoliński 2014	Samoliński B., Raciborski F., Lipiec A., Tomaszewska A., Krzych-Falta E., Samel-Kowalik P., Walkiewicz A., Lusawa A., Borowicz J., Komorowski J., Samolińska-Zawisza U., Sybilski A. J., Piekarska B., Nowicka A., <i>Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP)</i> , <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology</i> , 2014, 10-18.
Samoliński 2018	Samoliński B. Prof. Samoliński o alergii: Takiej dynamiki wzrostu wśród chorób cywilizacyjnych nie było w historii ludzkości. <i>Medexpress</i> . 14.12.2018 r.
Samoliński 2023	Samoliński B. Epidemia alergii i co dalej? <i>Strefa alergii</i> . 23.06.2023 r. https://strefaalergii.pl/wydarzenia/epidemia-alergii-i-co-dalej/ [dostęp: 13.09.2024 r.]
Sanchez-Hernandez 2015	Sanchez-Hernandez MC, Montero J, Rondon C, del Benitez Castillo JM, Velazquez E, Herreras JM, et al. Consensus document on allergic conjunctivitis (DECA). <i>J Investig Allergol Clin Immunol.</i> 2015;25(2):94-106.
Scaparrotta 2015	Scaparrotta A, Attanasi M, Petrosino MI, Di Filippo P, Di Pillo S, Chiarelli F. Critical appraisal of Timothy grass pollen extract GRAZAX in the management of allergic rhinitis. <i>Drug Des Devel Ther.</i> 2015 Nov 3;9:5897-909. doi: 10.2147/DDDT.S70432. PMID: 26604688; PMCID: PMC4639524.
Schuler 2019	Schuler C. F., Montejo J. M., <i>Allergic Rhinitis in Children and Adolescents</i> , <i>Pediatric Clinics of North America</i> , 2019, 66, 5, 981-993.
Small 2011	Small P, Kim H. Allergic rhinitis. <i>Allergy Asthma Clin Immunol.</i> 2011;7(Suppl 1):S3-1492
SMC 2013	Scottish Medicines Consortium (SMC). timothy grass pollen allergen

- (GRAZAX). <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/timothy-grass-pollen-allergen-grazax-nonsubmission-86813> [dostęp: 21.10.2024 r.]
- Synevo 2024** Synevo. Jak rozpoznać alergię u dzieci? <https://www.synevo.pl/jak-rozpoznać-alergie-u-dzieci/> [dostęp: 19.08.2024 r.]
- Szczeklik 2022** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2022.
- Śliwińska-Kowalska 2016** Śliwińska-Kowalska M., Leczenie alergicznego i infekcyjnego nieżyty nosa i zatok przynosowych w świetle konsensusów międzynarodowych, *Otarynolaryngologia*, 2016, 15(4), 145-151.
- Tenero 2023** Tenero L, Vaia R, Ferrante G, Maule M, Venditto L, Piacentini G, Senna G, Caminati M. Diagnosis and Management of Allergic Rhinitis in Asthmatic Children. *J Asthma Allergy*. 2023 Jan 5;16:45-57. doi: 10.2147/JAA.S281439. PMID: 36636703; PMCID: PMC9829985.
- URPL 2023** Rejest Produktów Medycznych. Grazax. Decyzje do pozwolenia. <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl> [dostęp: 21.10.2024 r.]
- Ustawa refundacyjna** Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 maja 2024 r. W sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2024 poz. 930 o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [dostęp: 19.07.2024 r.]
- Valero 2007** Valero A, Ferrer M, Sastre J, et al. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the allergic rhinitis and its impact on asthma severity items. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:359-65.
- Valero 2010** Valero A, Ferrer M, Baró E, et al. Discrimination between moderate and severe disease may be used in patients with either treated or untreated allergic rhinitis. *Allergy* 2010;65:1609-13.
- Valovirta 2008** Valovirta E, Myrseth SE, Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008 Feb;8(1):1-9. doi: 10.1097/ACI.0b013e3282f3f42f. PMID: 18188010.
- Villegas 2020** Villegas BV, Benitez-Del-Castillo JM. Current Knowledge in Allergic Conjunctivitis. *Turk J Ophthalmol*. 2021 Feb 25;51(1):45-54. doi: 10.4274/tjo.galenos.2020.11456. PMID: 33631915; PMCID: PMC7931656.
- 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.
- WHO 2007** World Health Organization. Prevalence of asthma and allergies in children. https://who-sandbox.squiz.cloud/_data/assets/pdf_file/0012/96996/3.1.pdf [dostęp: 19.08.2024 r.]