

**Acarizax[®] w leczeniu umiarkowanego
do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa
spowodowanego kurzem domowym,
utrzymującego się pomimo stosowania
leków łagodzących objawy u dzieci w
wieku 5-11 lat**

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2025

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[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	5
Słowa kluczowe.....	10
1 Cel analizy	11
2 Problem zdrowotny	13
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	13
2.1.1 Klasyfikacja.....	13
2.1.2 Etiologia i patogeneza	14
2.1.3 Rozpoznawanie.....	15
2.1.4 Obraz kliniczny.....	19
2.1.5 Przebieg naturalny i rokowanie.....	19
2.1.6 Epidemiologia	20
2.1.7 Obciążenie chorobą	30
2.1.8 Aktualne postępowanie medyczne	42
2.1.8.1 Immunoterapia alergenowa (AIT).....	45
2.1.9 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	52
2.1.9.1 Podsumowanie.....	67
2.1.10 Wybór populacji docelowej	68
3 Interwencja	69
3.1 Charakterystyka interwencji.....	69
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	70
3.1.2 Przeciwwskazania.....	71
3.1.3 Przedawkowanie	71
3.1.4 Działania niepożądane	71
3.2 Status refundacyjny w Polsce	74
3.2.1 Warunki refundacji dla standaryzowanego wyciągu 12 SQ-HDM.....	75
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla standaryzowanego wyciągu 12 SQ-HDM	75
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	77
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	85
3.3 Komparatory	87
3.3.1 Refundowane technologie medyczne	87
3.3.2 Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	87
3.3.3 Charakterystyka komparatora (Novo-Helisen Depot®)	89
3.3.3.1 Status rejestracyjny komparatora	92
3.3.3.2 Przeciwwskazania	93

3.3.3.3	Przedawkowanie	93
3.3.3.4	Działania niepożądane	93
4	Efekty zdrowotne	97
4.1	Rodzaj i jakość dowodów	99
5	Immunoterapia alergenowa w trakcie epidemii COVID-19.....	100
6	Podsumowanie	102
7	Aneks	104
7.1	Refundowane technologie medyczne	104
Spis rysunków		110
Spis tabel		111
Bibliografia		113

Wykaz skrótów i akronimów

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

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM (Acarizax®) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).

Wnioskowane wskazanie dla produktu Acarizax® jest węższe niż wskazanie rejestracyjne (ChPL Acarizax), tj. nie uwzględnia młodzieży w wieku 12-17 lat (refundacja od 1 lipca 2023 r.) oraz dorosłych w wieku 18-65 lat (refundacja od 1 stycznia 2025 r.).

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

Alergiczny nieżyt nosa (ANN/AR, ang. *allergic rhinitis*) to zespół objawów klinicznych, wywołanych przez reakcję zapalną błony śluzowej nosa, najczęściej zależną od immunoglobuliny E (IgE). Przyczyną reakcji zapalnej jest głównie działanie alergenów środowiskowych. Proces zapalny charakteryzuje się obecnością wielu komórek zapalnych w błonie śluzowej i warstwie podśluzowej (Brzoznowski 2009, Emeryk 2012a). Alergiczny nieżyt nosa (zwłaszcza przewlekły) wiąże się z 3-8-krotnie większym ryzykiem rozwoju astmy. Alergiczny nieżyt nosa często współwystępuje z alergicznym zapaleniem spojówek, astmą alergiczną i egzemą.

Czynnikami ryzyka rozwoju AR są dodatni wywiad rodzinny w kierunku AR oraz osobniczy w kierunku innych chorób atopowych - zwłaszcza alergii pokarmowej w dzieciństwie (Szczeklik 2024).

Rozpoznanie alergicznego nieżytu nosa można ustalić, gdy spełnione są następujące kryteria: zidentyfikowano alergen (wywiad, badania alergologiczne), ustalono związek przyczynowy między narażeniem na dany alergen, a wystąpieniem objawów choroby (wywiad, obserwacja), 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 oraz innymi schorzeniami nosa (Szczeklik 2024). W celu zdiagnozowania konkretnego alergenu wywołującego alergiczny nieżyt nosa konieczne jest wykonanie testów skórnych lub oznaczenie poziomu swoistych przeciwciał IgE (Brzoznowski 2009, Fornal 2015).

Główne **objawy** alergicznego nieżytu nosa zgłaszane w wywiadzie przez pacjenta to wyciek wodnistej lub śluzowej wydzieliny z nosa (częściej w sezonowym ANN); kichanie, często napadowe; zatkanie nosa i gęsta, śluzowa wydzielina (częściej w całorocznym ANN); spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, co może być przyczyną przewlekłego kaszlu; świąd nosa, często także spojówek, uszu, podniebienia lub gardła; niekiedy upośledzenie lub utrata węchu; rzadko objawy ogólnoustrojowe, takie jak niewielki wzrost temperatury

ciała, ból głowy, światłowstręt, zaburzenia snu, koncentracji i uczenia się, obniżenie nastroju, suchość błony śluzowej jamy ustnej. Przewaga wodnistego wycieku z nosa i kichanie sugeruje sezonowy ANN, natomiast zatkanie nosa - całoroczny ANN (Szczeklik 2024).

W Polsce na ANN cierpi około 20% dzieci (Willak-Janc 2013), przy czym roztocze kurzu domowego w krajach o klimacie umiarkowanym są przyczyną $\geq 50\%$ alergii wziewnych (Klain 2024, Nittner-Marszalska 2020, Stelmach 2023).

Na całkowite **obciążenie chorobą** w przypadku dzieci z AR wpływ mają:

- choroby współistniejące:
 - oko: zapalenie spojówek;
 - górne drogi oddechowe: przerost migdałka gardłowego, dysfunkcje trąbki słuchowej, zapalenie krtani, polipy nosa, zapalenie ucha środkowego z wysiękiem lub bez, zapalenie gardła, zapalenie zatok, infekcje górnych dróg oddechowych;
 - dolne drogi oddechowe: astma, zapalenie oskrzeli, świszczący oddech, infekcje dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie płuc);
 - skóra: atopowe zapalenie skóry/egzema, pokrzywka/wysypka skórna;
 - zaburzenia żołądkowo-jelitowe: eozynofilowe zapalenie przetyku, alergie pokarmowe, refluks żołądkowo-przetykowy, zespół pyłkowo-pokarmowy;
 - układ kostny: wady zgryzu;
 - ośrodkowy układ nerwowy: zaburzenia aktywności i uwagi, niepokój, depresja, ból głowy, ból ucha/twarzy, zaburzenia snu;
- zwiększone ryzyko infekcji (np. zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego);
- zwiększone ryzyko hospitalizacji (np. z powodu zaostrzenia astmy);
- zaburzenia snu (np. nocne przebudzenia, zaburzenia oddychania podczas snu);
- negatywny wpływ na zdrowie psychiczne i emocjonalne (np. depresja, niepokój);
- zaburzenia rozwoju i zachowania (np. autyzm, ADHD);
- zaburzenia funkcji poznawczych i uczenia się (np. słaba koncentracja);
- częstsza nieobecność w szkole i zmniejszona produktywność (np. gorsze wyniki egzaminów);
- ograniczenie codziennych aktywności (np. sportowych, społecznych) (Hamelmann 2024a).

Wymienione powyżej parametry istotnie wpływają na jakość życia dzieci, jak również ich opiekunów i całej rodziny. Nie należy również zapominać o istotnych kosztach społecznych choroby, wynikających z obniżonej produktywności dzieci i ich opiekunów.

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

AR. Optymalne leczenie uwzględnia aktualną klasyfikację AR, skuteczność i skutki uboczne stosowanych leków, ale również preferencje pacjenta (droga podania leku czy koszt terapii) (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

Opcje leczenia w przypadku alergicznych chorób oddechowych obejmują: leczenie nefarmakologiczne (tj. unikanie alergenów, co często jest niewykonalne), leczenie farmakologiczne oraz immunoterapię alergenową (Szczeklik 2024).

Metody stosowane w celu unikania ekspozycji na alergeny roztoczy kurzu domowego zmniejszają liczbę roztoczy, ale nie zawsze wpływają na nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i astmy (Szczeklik 2024).

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

Jedyną potwierdzoną metodą leczenia przyczynowego, która może zapobiegać pojawieniu się nadwrażliwości na kolejne alergeny oraz rozwojowi astmy oskrzelowej u chorych na alergiczny nieżyt nosa jest immunoterapia swoista (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012). Immunoterapia alergenowa (AIT), polegająca na **podskórnym (SCIT) lub podjęzykowym (SLIT)** podaniu alergenu (alergenów), może nie tylko odczulić pacjenta, a tym samym złagodzić objawy AR, ale także przynieść długoterminowe korzyści kliniczne, które mogą utrzymywać się przez lata po odstawieniu leczenia. Immunoterapia alergenowa stanowi obecnie jedyne dostępne leczenie, które jest ukierunkowane na podłoże patofizjologiczne choroby i może modyfikować przebieg choroby (EAACI 2018). Zmniejsza liczbę zaostrzeń, poprawia kontrolę choroby 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 (Pawliczak 2023).

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

Bez względu na rodzaj stosowanego alergenu oraz drogę podawania szczepionki (podskórną lub podjęzykową) mechanizmy AIT są podobne i wiążą się z działaniem przeciwzapalnym poprzez modyfikację funkcji limfocytów Th2, regulatorowych T (Treg), oraz B (Breg), komórek dendrytycznych, komórek ILC (i innych), komórek nabłonkowych i makrofagów biorących udział w patogenezie zapalenia alergicznego (Szczeklik 2024).

Wśród zalet SLIT w wytycznych europejskich wymieniono m.in. brak zastrzyków i możliwość przyjęcia preparatu od drugiej dawki w domu. Z kolei do wad SLIT należą: konieczność obserwacji w klinice po podaniu pierwszej dawki; rzadko występujące umiarkowane do ciężkich reakcje ogólnoustrojowe (<1:500 szans w ciągu 3 lat); większość chorych doświadcza niewielkich, miejscowych działań niepożądanych, zwykle samoograniczających się; trzeba pamiętać o codziennym przyjmowaniu dawek w domu. Do 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 2018).

Obecnie dzieci w wieku 5-11 lat z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy w Polsce nie mają dostępu do finansowanej ze środków publicznych podjęzykowej terapii odczulającej, tj. terapii o skuteczności klinicznej udowodnionej w wysokiej jakości badaniu klinicznym, zalecanej w wytycznych praktyki klinicznej. Refundowane są jedynie preparaty SCIT (Novo-Helisen Depot®) – wyciągi alergenowe przeznaczone do odczulania (immunoterapii swoistej) w schorzeniach alergicznych (IgE-zależnych), takich jak: alergiczny katar (nieżyt nosa), alergiczna astma oskrzelowa itd., wywoływane przez alergeny niemożliwe do wyeliminowania ze środowiska pacjenta.

W związku z 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 refundowane preparaty Novo-Helisen Depot® będą stanowiły, jako alternatywna forma immunoterapii alergenowej, naturalny, główny, komparator dla analizowanej interwencji.**

Pomimo, że wnioskowane wskazanie dla analizowanej interwencji obejmuje konkretnie umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, **utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, stosowanie AIT wpływa na zmniejszenie dawek leków objawowych, stąd leczenie objawowe stanowi komparator dodatkowy w analizie.**

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy 12 SQ-HDM) u dzieci w wieku 5-11 lat w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E).

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dzieci w wieku od 5 do 11 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).
Interwencja (I)	Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i> , zawierający 12 SQ-HDM w liofilizacie podjęzykowym.
Komparator (C)	• Novo-Helisen Depot® (komparator główny), • leczenie objawowe (komparator dodatkowy)
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: • nasilenie objawów i/lub zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa i/lub zapaleniu spojówek i/lub astmie, • odsetek dni bez objawów AR i/lub z łagodnymi objawami AR lub z zaostrzeniem AR, • parametry związane z funkcjonowaniem dróg oddechowych (rynometria, spirometria, itp.), • odsetek zaostrzeń astmy, odsetek nocnych wybudzeń z powodu astmy, odsetek dni bez objawów astmy, • zużycie leków doraźnych i/lub leków stosowanych przewlekłe w astmie, • jakość życia, • stężenie przeciwciał IgE, IgG4, czynników blokujących IgE. Ocena bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane łącznie, • zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu dla oceny bezpieczeństwa immunoterapii (m.in. reakcje anafilaktyczne, ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, zdarzenia leczone adrenaliną/epinefryną, ciężki miejscowy obrzęk, obrzęk jamy ustnej i/lub gardła, eozynofilowe zapalenie przetyku), • miejscowe zdarzenia niepożądane, • zgony.
Typ badań (S)	• Badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Słowa kluczowe

12 SQ-HDM, wyciąg alergenowy, Acarizax, alergiczny nieżyt nosa, roztocze kurzu domowego, dzieci, analiza problemu decyzyjnego

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM (Acarizax®) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).

Wnioskowane wskazanie dla produktu Acarizax® jest węższe niż wskazanie rejestracyjne (ChPL Acarizax), tj. nie uwzględnia młodzieży w wieku 12-17 lat (refundacja od 1 lipca 2023 r.) oraz dorosłych w wieku 18-65 lat (refundacja od 1 stycznia 2025 r.).

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

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

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

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

- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

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

Alergiczny nieżyt nosa (ANN/AR, ang. *allergic rhinitis*) to zespół objawów klinicznych, wywołanych przez reakcję zapalną błony śluzowej nosa, najczęściej zależną od immunoglobuliny E (IgE). Przyczyną reakcji zapalnej jest głównie działanie alergenów środowiskowych. Proces zapalny charakteryzuje się obecnością wielu komórek zapalnych w błonie śluzowej i warstwie podśluzowej (Brzoznowski 2009, Emeryk 2012a). Szacunkowa częstość występowania alergicznego nieżytu nosa w polskiej populacji pediatrycznej wynosi około 20% (Willak-Janc 2013). **Zachorowalność jest większa w krajach rozwiniętych, wśród mieszkańców aglomeracji miejskich oraz u dzieci i młodzieży, ale choroba może rozpocząć się w każdym wieku (Szczeklik 2024).** 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 2012a, Szczeklik 2024). Wraz z ANN bardzo często występują inne choroby alergiczne, w tym alergiczne zapalenie spojówek i astma (Szczeklik 2024). Zgodnie z Linneberg 2002 ponad 50% chorych z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocze kurzu domowego ma również współwystępującą astmę alergiczną.

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 2024).

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

Tab. 2. Podział alergicznego nieżytu nosa wg ARIA (Szczeklik 2024, 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.

2.1.2 Etiologia i patogeneza

Czynnikami ryzyka rozwoju AR są dodatni wywiad rodzinny w kierunku AR oraz osobniczy w kierunku innych chorób atopowych - zwłaszcza alergii pokarmowej w dzieciństwie (Szczeklik 2024).

Do czynników etiologicznych alergicznego nieżytu nosa należą (Szczeklik 2024):

- alergeny wziewne:
 - pyłki roślin (zwłaszcza wiatropylnych) - trawy użytkowe, rośliny uprawne i drzewa;
 - roztocze - najważniejsze są alergeny roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*) oraz roztoczy magazynowych (np. *Acarus siro*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Lepidoglyphus destructor*); roztocze kurzu domowego żywią się złuszczonej naskórką i są szczególnie liczne w materacach, pościeli, dywanach i tapicerce mebli;

chorzy mają objawy całoroczne z zaostrzeniem w szczytowym okresie występowania roztoczy (wrzesień-październik i kwiecień-maj); objawy nasilają się podczas odkurzania, po kontakcie z zakurzonymi przedmiotami i ubraniami;

- 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: rzadko i raczej nie w postaci izolowanej;
- alergeny zawodowe:
 - lateks;
 - 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.

W Polsce więcej chorych uczulonych jest na roztocze kurzu domowego niż na pyłki. Ekspozycja na alergeny może wywołać objawy nieżytu nosa (Brzoznowski 2009).

Objawy alergicznego nieżytu nosa występują po ekspozycji na określony alergen najczęściej u osób, które w przeszłości zetknęły się z tym alergenem i wytworzyły skierowane przeciwko niemu przeciwciała klasy IgE. Połączenie się alergenu z IgE obecnymi na powierzchni mastocytów w błonie śluzowej nosa lub bazofilów we krwi obwodowej jest przyczyną uwolnienia histaminy i innych mediatorów zapalenia. Po upływie kilku do kilkadziesiąt 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.). Uwalnianie czynników chemotaktycznych i cytokin powodują również gromadzenie się w błonie śluzowej nosa, m. in. eozynofiliów, 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 2024).

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 2024).

2.1.3 Rozpoznawanie

Podstawą rozpoznania AR jest wywiad oraz dodatni wynik punktowych testów skórnych lub oznaczenia sIgE (Szczeklik 2024).

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

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

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

Do badań pomocniczych należą:

- badania potwierdzające rozpoznanie alergii:
 - punktowe testy skórne z alergenami wziewnymi - czułość i swoistość ~80%; ujemny wynik nie wyklucza rozpoznania, a dodatni nie oznacza objawowego AR (u 30-50% osób wyniki testów skórnych są dodatnie, mimo że nie występują u nich objawy alergii);
 - stężenie swoistej IgE (sIgE) w surowicy (nie wykonuj jako badania przesiewowego) - czułość 67-96%, swoistość 80-100%; w razie rozbieżności między objawami klinicznymi a wynikami testów skórnych i oznaczeń sIgE w surowicy oraz w celu odróżnienia pierwotnego uczulenia od reakcji krzyżowej (np. przed planowaną swoistą immunoterapią alergenową) lub w celu oceny ryzyka ciężkiej anafilaksji rozważ oznaczenie sIgE przeciwko komponentom alergenowym naturalnym i rekombinowanym (diagnostyka molekularna); nie zaleca się oznaczania IgE całkowitych w surowicy jako badania przesiewowego przy podejrzeniu AR, ze względu na zbyt małą czułość i swoistość;
 - swoista donosowa próba prowokacyjna - rozważ w razie sprzecznych wyników punktowych testów skórnych i sIgE, podejrzenia miejscowego ANN, różnicowania dominującego alergenu w polialergii lub bezobjawowej alergizacji z klinicznie istotnym AR;
- rynoskopia przednia i endoskopia nosa:
 - obustronny, nie zawsze symetryczny obrzęk błony śluzowej pokrytej wodnistą lub śluzową wydzieliną (gęstą w przewlekłym AR), błona śluzowa

ślada lub sinawa, może być przekrwiona, niekiedy polipy, nie jest rutynowym badaniem w diagnostyce AR;

- 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 bazofilów, komórek kubkowych $>50\%$; wyniki nie są swoiste dla AR i są podobne w nieżycie niealergicznym;
 - badania drożności nosa - przednia aktywna rymomanometria w celu oceny oporów w jamie nosowej, rymometria akustyczna (ocena m.in. pól przekroju w jamach nosa), szczytowy wdechowy przepływ nosowy;
 - TK (tomografia komputerowa) nosa i zatok przynosowych - wskazana w diagnostyce współistniejącego zapalenia zatok przynosowych;
 - spirometria podstawowa - w kierunku współistnienia astmy, konieczna u wszystkich chorych z AR (Szczeklik 2024).

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

- nieżyt nosa o innej etiologii:
 - infekcyjny - wirusowy, 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 jatrogena - 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 (Szczeklik 2024).

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

Tab. 3. Cechy różnicujące przeziębienie i alergiczny nieżyt nosa (Szczeklik 2024).

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 nieżytu nosa odgrywa donosowa próba prowokacyjna z alergenem. Donosowa próba prowokacyjna definiowana jest jako „metoda stosowania do odtworzenia odpowiedzi górnych dróg oddechowych na naturalną ekspozycję na alergeny lub czynniki drażniące oraz w celu prowadzenia badań nad patofizjologią chorób górnych dróg oddechowych przez testowanie potencjalnych mediatorów biochemicznych”. Donosowa próba prowokacyjna 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 nieżytem nosa (Rapiejko 2019, Samoliński 2018).

U wszystkich chorych na alergiczny nieżyt nosa należy wykonać badanie w kierunku astmy (Szczeklik 2024).

2.1.4 Obraz kliniczny

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

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

Przewaga wodnistego wycieku z nosa i kichania sugeruje sezonowy AR, natomiast zatkanie nosa - przewlekły AR. U 70% chorych objawy nasilają się w nocy i wczesnych godzinach porannych. W ocenie nasilenia objawów można wykorzystać skalę VAS (0-10) - wartości ≥ 5 wskazują na AR stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Cechą sezonową AR jest okresowy charakter (szybkie pojawianie się po kontakcie z alergenami, np. podczas spaceru w wietrzny, słoneczny dzień, ustępowanie po deszczu i końcu sezonu pylenia), chorobie często towarzyszy zapalenie spojówek (Szczeklik 2024).

Objawy przedmiotowe AR:

- zaczerwienienie nosa, obecność wodnistej lub śluzowej wydzieliny w nosie, spływanie 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 (Szczeklik 2024).

2.1.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Obecność swoistych przeciwciał klasy IgE jest wykrywana za pomocą testów skórnych lub *in vitro*. Pojawienie się objawów alergicznego nieżytu nosa zwykle poprzedza obecność

tych przeciwciał. U 60-95% chorych na AR współistnieje alergiczne zapalenie spojówek. Alergicznemu nieżytowi nosa może również towarzyszyć wyprysk atopowy i objawy alergii pokarmowej. AR często współwystępuje z astmą oskrzelową (u 10-40% chorych), suchym kaszlem, atopowym zapaleniem skóry, zapaleniem zatok obocznych nosa, polipami nosa oraz zapaleniem ucha środkowego. AR może również powodować zaburzenia funkcji trąbki Eustachiusza, uszkodzenia słuchu, upośledzenie węchu, zaburzenia rozwoju u małych dzieci, zaburzenia rozwojowe twarzoczaszki (wydłużenie twarzy), nieprawidłowy zgryz oraz oddychanie przez otwarte usta (Szczeklik 2024, 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 2024).

Alergiczny nieżyt nosa (zwłaszcza przewlekły) wiąże się z 3-8-krotnie większym ryzykiem rozwoju astmy. Współwystępowanie nieżytu nosa i astmy oskrzelowej potwierdzają badania epidemiologiczne, wskazujące na mniejszy odsetek pacjentów z astmą bez kataru niż chorych z nieżytem nosa i astmą. Istnieje silna korelacja pomiędzy objawami alergii górnych i dolnych dróg oddechowych, a jednocześnie występowanie astmy może mieć wpływ na przebieg alergicznego nieżytu nosa (i odwrotnie), jak również wpływać na leczenie i uzyskanie pełnej kontroli obu chorób (Szczeklik 2024, Fornal 2015). **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 2024).

2.1.6 Epidemiologia

W ostatnich kilku dekadach choroby alergiczne stały się problemem społecznym. Wynika to ze znacznego wzrostu zachorowalności na schorzenia alergiczne, w tym także na alergiczny nieżyt nosa (ANN), który dotyka na świecie 10-25% populacji ogólnej (Rutkowski 2008), w tym 10-40% dzieci (Willak-Janc 2013, Willak-Janc 2024). Zgodnie z danymi producenta leku Acarizax® ponad 10 milionów dzieci w wieku 5-11 lat na świecie ma niekontrolowane objawy alergii ze strony układu oddechowego (ALK 2024).

Alergiczny nieżyt nosa jest uznawany za najczęstszą chorobę alergiczną na świecie. Osoby z alergicznym nieżytem nosa stanowią 30-60% wszystkich przypadków nieżytu nosa. Obecnie choroba ta jest powszechna na wszystkich kontynentach, a częstość jej występowania zwiększa się (Rutkowski 2008). Zachorowalność jest większa w krajach rozwiniętych, wśród mieszkańców aglomeracji miejskich, w młodszych grupach wiekowych (dzieci i młodzież, ale może wystąpić w każdym wieku) oraz u mężczyzn (Szczeklik 2024). Na częstość występowania choroby wpływają także czynniki środowiskowe, takie jak stopień uprzemysłowienia i związane z tym zanieczyszczenie powietrza (Kuthan 2014).

Dane dotyczące częstości występowania AR są zróżnicowane, 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 oceny podczas wizyty lekarskiej) (Kuthan 2014).

Chorobowość i zachorowalność na świecie

W pierwszej fazie międzynarodowego badania ISAAC (*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), przeprowadzonego w latach 1992-1995, na podstawie danych 257 800 dzieci w wieku 6-7 lat pochodzących z 91 ośrodków w 38 krajach, częstość występowania ARC oszacowano na 0,8%-14,9% w zależności od ośrodka. Najniższą częstość występowania ARC stwierdzono w ośrodkach z Europy Wschodniej oraz Azji Południowej i Środkowej, natomiast najwyższą - w ośrodkach z Pacyfiku, Ameryki Południowej oraz pojedynczych ośrodkach w Kanadzie, Portugalii i Polsce (Strachan 1997). W ramach badania zidentyfikowano znaczne różnice pomiędzy polskimi ośrodkami u dzieci w wieku 6-7 lat - patrz tabela poniżej.

Tab. 4. Częstość występowania objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek w Krakowie i Poznaniu u dzieci w wieku 6-7 lat w ramach badania ISAAC fazy 1 (Strachan 1997).

Ośrodek	Objawy AR kiedykolwiek	Objawy AR w ostatnim roku	Świąd oczu	Ograniczenie aktywności	Katar sienny
Kraków	29,0%	25,0%	10,2%	22,7%	15,6%
Poznań	13,0%	11,3%	4,6%	13,8%	4,9%

AR - alergiczny nieżyt nosa.

W drugiej fazie badania ISAAC udział wzięły dzieci w wieku 9-11 lat z 30 ośrodków z 22 krajów. Częstość występowania ARC oszacowano na 1,5%-24,5% (Aït-Khaled 2009).

W trzeciej fazie badania ISAAC, przeprowadzonego w latach 2000-2003 u ok. 1,2 mln dzieci w 233 ośrodkach w 98 krajach, na podstawie danych niemal 400 tys. dzieci w wieku 6-7 lat oszacowano, że ARC występuje u 8,5% dzieci w wieku 6-7 lat, przy czym zidentyfikowano znaczną zmienność wyników nie tylko pomiędzy regionami i krajami, ale również pomiędzy ośrodkami w danym kraju i mieście. Pomimo powszechnej opinii, zgodnie z którą częstość występowania ARC jest wyższa w krajach wysoko rozwiniętych, w badaniu ISAAC wykazano, że rozpowszechnienie ARC może być bardzo wysokie również w niezamożnych regionach, gdzie warunki społeczno-ekonomiczne są słabe. W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania alergicznego nieżytu nosa z współwystępującym alergicznym zapaleniem spojówek w różnych regionach świata u dzieci w wieku 6-7 lat na podstawie wyników badania ISAAC fazy 3 (Mallol 2013).

Tab. 5. Częstość występowania ARC w różnych regionach świata u dzieci w wieku 6-7 lat na podstawie wyników fazy 3 badania ISAAC (Mallol 2013).

Region	Płeć	N	ARC	
			N	%
Afryka	Mężczyźni	2979	223	7,5
	Kobiety	2886	230	8
Azja i Pacyfik	Mężczyźni	30509	3712	12,2

Region	Płeć	N	ARC	
			N	%
	Kobiety	29470	2615	8,9
Region Wschodniego Morza Śródziemnego	Mężczyźni	20769	1130	5,4
	Kobiety	19804	968	4,9
Subkontynent Indyjski	Mężczyźni	25867	1166	4,5
	Kobiety	24225	917	3,8
Ameryka Łacińska	Mężczyźni	45926	6017	13,1
	Kobiety	47848	5914	12,4
Ameryka Północna	Mężczyźni	2011	176	8,8
	Kobiety	2001	136	6,8
Europa Północna i Wschodnia	Mężczyźni	21444	1277	6
	Kobiety	21104	1064	5
Oceania	Mężczyźni	7028	879	12,5
	Kobiety	6860	742	10,8
Europa Zachodnia	Mężczyźni	39328	3247	8,3
	Kobiety	38394	2491	6,5
Mężczyźni łącznie		195861	17827	9,1
Kobiety łącznie		192592	15077	7,8
Łącznie		388811	32928	8,5

ARC - alergiczny nieżyt nosa + zapalenie spojówek; * w tym 358 pacjentów z nieznaną płcią.

W Europie Północnej i Wschodniej częstość występowania ARC stwierdzono u 3,0% dzieci w wieku 6-7 lat, natomiast ARC i astmy - u 1,3% dzieci w wieku 6-7 lat.

Tab. 6. Częstość występowania ARC i astmy w różnych regionach świata u dzieci w wieku 6-7 lat na podstawie wyników fazy 3 badania ISAAC (Aït-Khaled 2009).

Płeć	N	ARC		ARC+astma	
		N	%	N	%
Afryka	5 876	215	3,7	89	1,5
Azja i Pacyfik	60 052	3 520	6,2	1 117	2,0
Region Wschodniego Morza Śródziemnego	40 573	1 200	3,0	505	1,2
Subkontynent Indyjski	50 106	1 183	2,4	554	1,1
Ameryka Łacińska	93 851	5 425	5,8	3 518	3,7
Ameryka Północna	4 014	111	2,8	100	2,5
Europa Północna i Wschodnia	42 583	1 266	3,0	569	1,3
Oceania	13 888	568	4,1	487	3,5
Europa Zachodnia	77 868	2 810	3,6	1 508	1,9

ARC - alergiczny nieżyt nosa + zapalenie spojówek.

W trzeciej fazie badania ISAAC rozpowszechnienie ARC było wyraźnie niższe w krajach o niskich dochodach oraz porównywalne w krajach o średnich i wysokich dochodach. Odsetki w ośrodku w Poznaniu były niższe w porównaniu do ośrodka z Krakowa, ale obserwowane różnice nie były aż tak duże, jak w badaniu ISAAC fazy I.

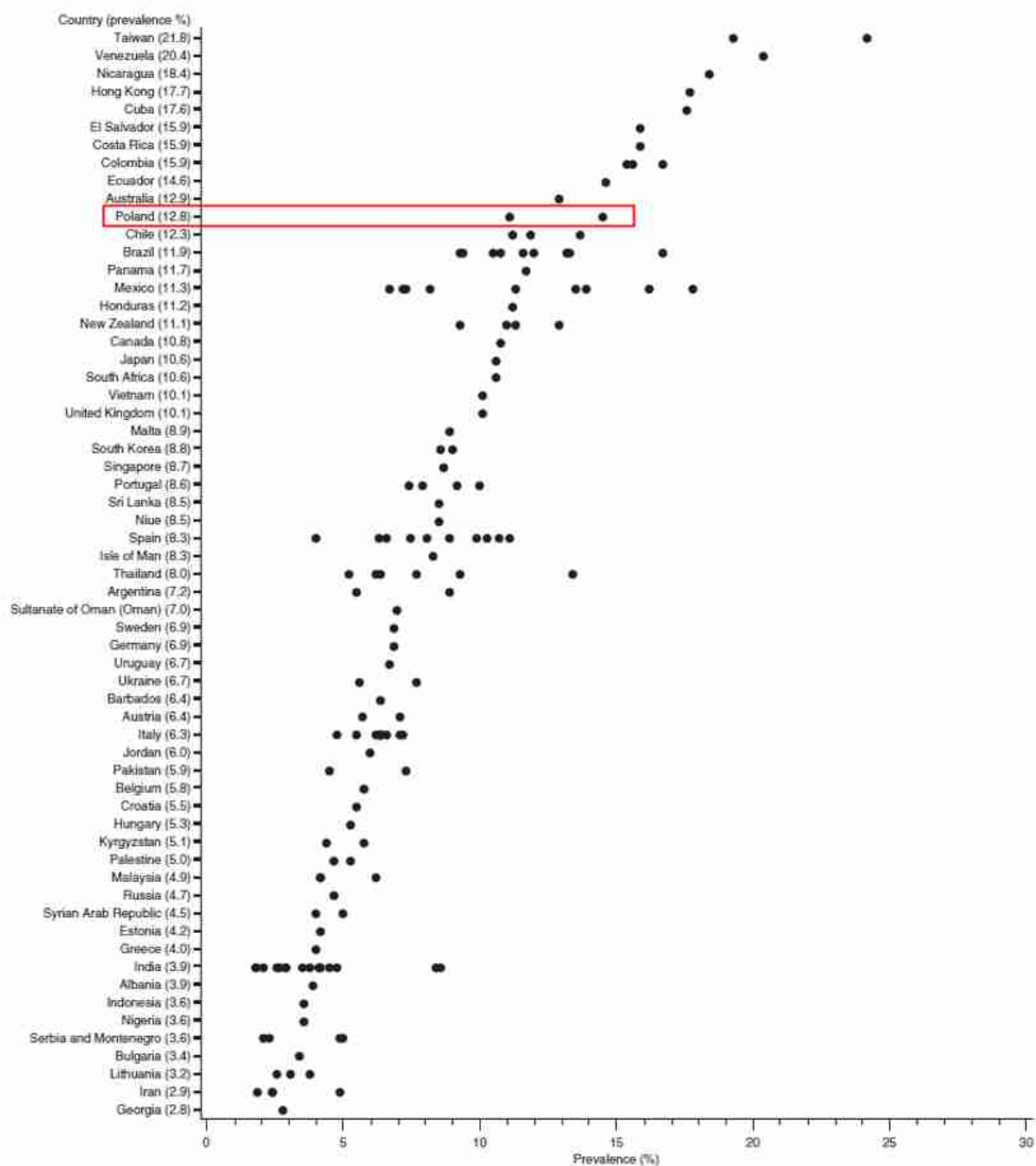
Tab. 7. Częstość występowania objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek u dzieci w wieku 6-7 lat w ramach badania ISAAC fazy 3 (Aït-Khaled 2009, Björkstén 2008).

Region	Objawy w obrębie nosa (AR)	Objawy w obrębie nosa i oczu	Katar sienny	ARC	Ciężki ARC
Kraje w zależności od poziomu dochodów					
Kraje o niskich dochodach	14,7%	5,2%	13,7%	4,6%	0,3%
Kraje o średnich dochodach	23,4%	10,0%	13,4%	9,3%	0,9%
Kraje o wysokich dochodach	21,9%	9,9%	12,2%	9,4%	0,5%
Kraje o nieznanych dochodach	15,7%	5,2%	5,2%	5,0%	0,7%
Polska					
Kraków 2001	28,3%	15,1%	21,1%	14,5%	1,6%
Poznań 2002	25,4%	11,8%	19,5%	11,1%	1,4%

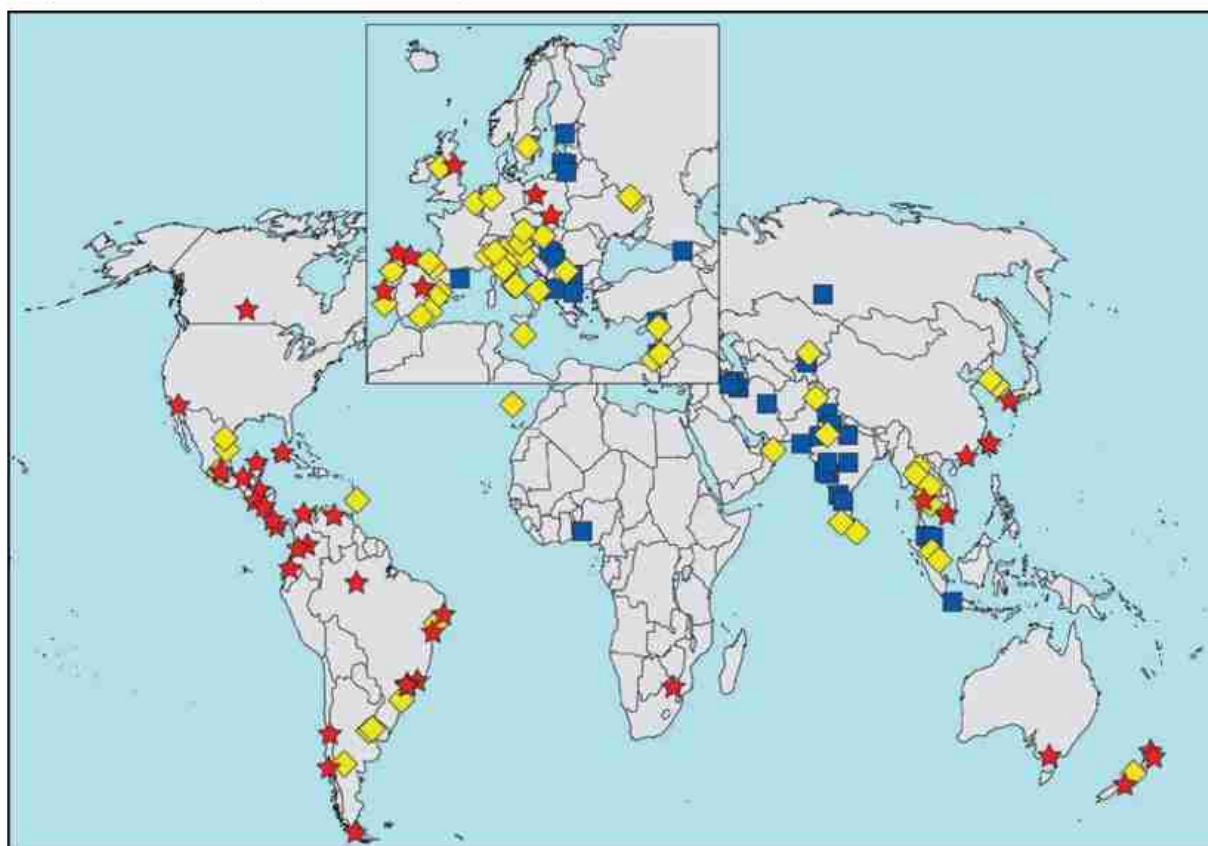
ARC - alergiczny nieżyt nosa + zapalenie spojówek.

Na wykresie i mapie poniżej przedstawiono częstość występowania ARC u dzieci w wieku 6-7 lat w Polsce (12,8%) na tle innych krajów na podstawie wyników 3 fazy badania ISAAC (Aït-Khaled 2009).

Rys. 1. Częstość występowania ARC u dzieci w wieku 6-7 lat w Polsce na tle innych krajów na podstawie wyników fazy 3 badania ISAAC (Aït-Khaled 2009).



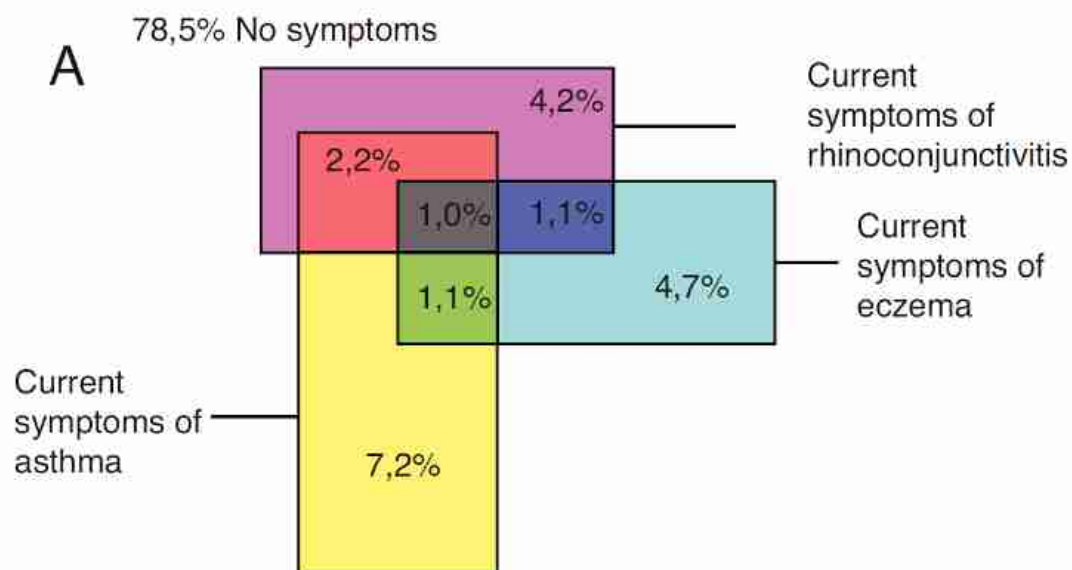
Rys. 2. Częstość występowania ARC u dzieci w wieku 6-7 lat na świecie na podstawie wyników 3 fazy badania ISAAC (Aït-Khaled 2009).



Niebieski kwadrat - <5%, żółty romb - od ≥5% do <10%, czerwona gwiazda - ≥10%.

Zgodnie z wynikami badania ISAAC fazy 3 u 2,2% dzieci w wieku 6-7 lat obserwowane jest współwystępowanie ARC z astmą, a u 1 % dzieci stwierdzono współwystępowanie ARC, astmy i egzemy - patrz rysunek poniżej (Mallol 2013).

Rys. 3. Współwystępowanie alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek z astmą i egzemą u dzieci w wieku 6-7 lat w badaniu ISAAC (Mallol 2013).



W fazie I badania *Global Asthma Network* (GAN) oceniono częstość występowania objawów ARC, astmy i egzemy w latach 2015-2020 za pomocą takich samych kwestionariuszy, co w fazie I (1992-1995) i fazie III (2000-2003) badania ISAAC. W badaniu uczestniczyło 101 777 dzieci w wieku 6-7 lat z 44 ośrodków w 16 krajach. Aktualna częstość występowania objawów ARC wynosiła 7,7% (García-Marcos 2022).

Tab. 8. Częstość występowania objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek u dzieci w wieku 6-7 lat w ramach badania GAN fazy I (García-Marcos 2022).

Region	ARC obecnie	Katar sienny kiedykolwiek	Ciężki ARC
Kraje o wysokich dochodach	10,2%	15,2%	6,9%
Kraje o wyższych średnich dochodach	8,8%	11,0%	7,7%
Kraje o niższych średnich i niskich dochodach	3,9%	8,0%	6,8%
Łącznie	7,7%	11,1%	7,6%

ARC - alergiczny nieżyt nosa + zapalenie spojówek.

Badanie ISAAC-3 wykazało wzrost rozpowszechnienia ARC u dzieci w wieku 6-7 lat w porównaniu do wyników badania ISAAC-1, które przeprowadzono co najmniej 5 lat wcześniej (zakres: 5-10 lat, średnio 7 lat) (Asher 2006). Z kolei, zgodnie z wynikami badania GAN fazy I (2015-2020), które przeprowadzono 15,4 lat po badaniu ISAAC-3 (2000-2003) na podstawie takich samych kwestionariuszy, jak w ISAAC-3, w oparciu o dane dla 45 434 dzieci w wieku 6-7 lat pochodzących z 27 ośrodków w 14 krajach wykazano, że częstość występowania ARC nieznacznie zmalała w ciągu ostatnich 15 lat (-0,44% [95% CI: -1,29; +0,42%] na 10 lat). Z powodu wysokiego zróżnicowania wyników zarówno pomiędzy krajami, jak i w obrębie jednego kraju, trudno wyciągnąć ogólne wnioski, niemniej wydaje się, że rozpowszechnienie ARC nie ulega dalszemu wzrostowi tak, jak to obserwowano w poprzednich latach (Strachan 2022).

Chorobowość i zachorowalność w Polsce

W Polsce na alergiczny nieżyt nosa choruje 28% populacji ogólnej. U 60%-90% chorych z przewlekłym ANN diagnozowane jest również alergiczne zapalenie spojówek (Szczeklik 2024, Emeryk 2019b), natomiast w 50-60% przypadkach - astma oskrzelowa (Willak-Janc 2013).

W Polsce na alergię cierpi ponad 20% populacji dziecięcej. Przyjmuje się, że u około 20% dzieci występują objawy ANN (Willak-Janc 2013). Przewlekły alergiczny nieżyt nosa jest jedną z najczęstszych (w Polsce u 13% 6-7-latków) przewlekłych chorób u dzieci, która wpływa na funkcje poznawcze, sen, wyniki w nauce, wydajność w szkole, zachowanie dziecka i jakość życia. Ostatnio przedstawione dane szacują występowanie nieżytów nosa w połączeniu z zapaleniem spojówek w Europie na aż 48,9% w grupie dzieci 6-7-letnich i 58,3% u dzieci 13-14-letnich (Góra 2020). Z kolei, na podstawie danych Śląskiego Oddziału NFZ w Katowicach w województwie śląskim od 2010 (20 076) do 2017 roku (27 685) wśród dzieci pomiędzy 5. a 14. rokiem życia zachorowalność na naczynioruchowy i alergiczny nieżyt nosa wzrastała, a od 2018 roku - malała i w 2019 roku wynosiła 25 002 (Góra 2020).

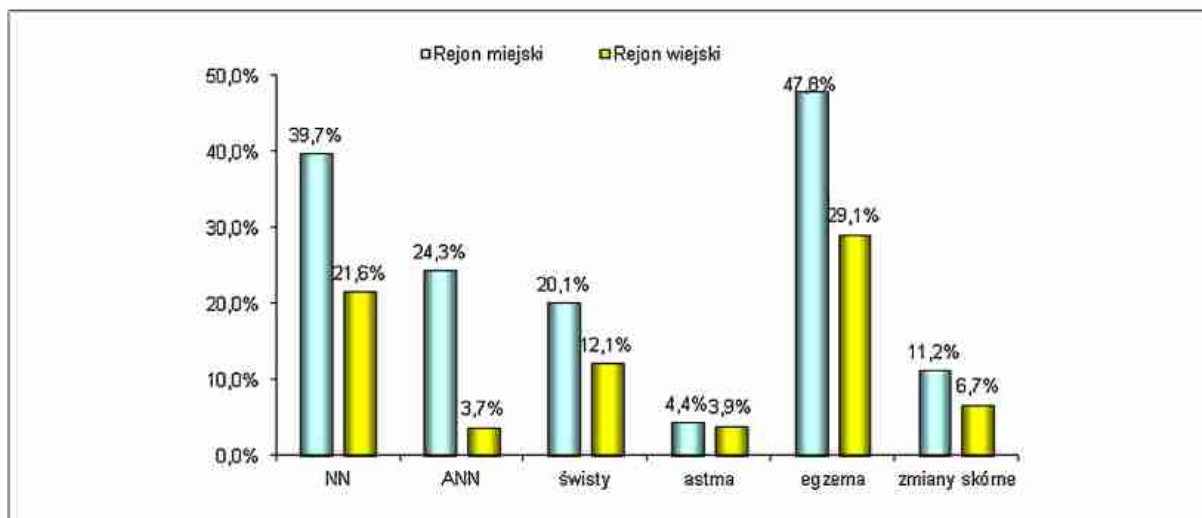
Badanie ECAP

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

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

Alergiczny nieżyt nosa zgodnie z danymi kwestionariuszowymi występował u 24,3% dzieci w wieku 6-7 lat pochodzących z rejonu miejskiego i 3,7% dzieci w wieku 6-7 lat pochodzących z rejonu wiejskiego - patrz rysunek poniżej. Z kolei zgodnie z rozpoznaniem w badaniach lekarskich ANN zdiagnozowano u 24% dzieci w wieku 6-7 lat.

Rys. 4. Występowanie nieżytów nosa (NN), alergicznych nieżytów nosa (ANN), astmy, objawów świszczącego oddechu oraz egzemy i zmian skórnych u dzieci w wieku 6-7 lat wg danych kwestionariuszowych programu ECAP (n = 4510).



ANN - alergiczny nieżyt nosa; NN - nieżyt nosa.

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

mimo pozytywnych wyników testów skórnych u 23,4% pacjentów z rozpoznaniem choroby alergicznej (N=4 783) (Samoliński 2014).

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

W badaniu ambulatoryjnym, ponad 40% badanych miało dodatnie testy na występujące powszechnie alergeny, a u prawie 50% rozpoznano jedną lub więcej cech alergii. Alergiczny nieżyt nosa rozpoznawano z częstością 24% u dzieci (6-7 lat).

Wyniki badania ECAP pod kątem częstości występowania nieżytów nosa omówiono również w pracy opublikowanej w 2009 roku. Objawy alergicznego nieżytu nosa w badaniu ankietowym zgłaszało 22,5% ankietowanych. Częstość występowania objawów AR u dzieci w wieku 6-7 lat była równa 23,7%. W badaniu ambulatoryjnym AR zdiagnozowano u 24,4% w populacji pacjentów w wieku 6-7 lat (Samoliński 2009).

W badaniu ECAP w przypadku całorocznego ANN częstość występowania choroby w grupie dzieci w wieku 6-7 lat mieściła się w przedziale od 2,7% do 22,6% - patrz tabela poniżej. Okazało się przy tym, że okresowy ANN występuje tak samo często jak przewlekły ANN, a uczulenie na alergeny pyłkowe dotyka chorych na ANN w podobnym stopniu co uczulenie na alergeny całoroczne (Emeryk 2012a).

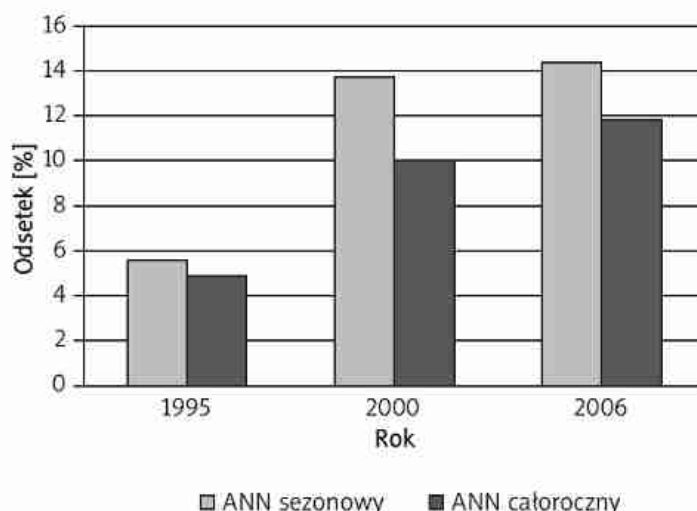
Tab. 9. Częstość występowania całorocznego alergicznego nieżytu nosa w Polsce u dzieci na podstawie rozpoznania lekarskiego w badaniu ECAP (Emeryk 2012a).

Miasto	Dzieci w wieku 6-7 lat
Warszawa	22,6%
Kraków	10,0%
Wrocław	2,7%
Poznań	16,7%
Gdańsk	13,0%
Białystok	11,4%

Inne badania epidemiologiczne

Na rycinie poniżej przedstawiono wyniki badań nad częstością występowania ANN u dzieci w wieku szkolnym (8-14 lat) przeprowadzonych w Lublinie w latach 1995-2006 opartych na zmodyfikowanym kwestionariuszu ankiety ECRHS. Analizowano tylko przypadki, w których chorobę potwierdzono diagnozą postawioną przez lekarza, a więc są to odsetki niższe niż w badaniu ISAAC. W 1995 roku na całoroczny ANN chorowało ok. 5% dzieci, po 5 latach odsetek ten wzrósł do 10%, a po dalszych 6 latach chorobę stwierdzono u niemal 12% badanej grupy.

Rys. 5. Występowanie alergicznych nieżytów nosa (ANN) u dzieci w Lublinie w latach 1995-2006 (Emeryk 2012a).



Wieloośrodkowe badanie PMSEAD (*Polish Multicenter Study of the Epidemiology of Allergic Diseases*) przeprowadzono w latach 1998-1999 pod patronatem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w populacji 16 238 osób w wieku 3-80 lat, w tym 3268 dzieci w wieku 9,4 lat. Chorobowość w przypadku przewlekłego alergicznego nieżytu nosa w grupie dzieci oszacowano na 2,1%, w tym 2,6% w grupie chłopców i 1,5% w grupie dziewcząt (Liebhart 2014).

Szacunki ekspertów dotyczące liczby chorych odczulanych w Polsce

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

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

Mając na uwadze powyższe szacunkowe dane liczbę chorych odczulanych w Polsce można oszacować w zakresie od 130 do 200 tys. chorych.¹ Około 20% jest odczulanych z powodu roztoczy kurzu domowego, co daje zakres od 26 do 40 tys. chorych.

Zgodnie z nowszymi oszacowaniami prof. dr hab. n. med. Jahnz-Różyk (oszacowania własne i na podstawie sprawozdań konsultantów wojewódzkich, dokonane głównie na

¹ W okresie COVID-19 problem stanowiła stabilność i ciągłość dostaw i liczba osób odczulanych zmniejszyła się z 16-200 tysięcy do 80-90 tysięcy (Jakubiak 2023).

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

W krajach o klimacie umiarkowanym ponad połowa osób z alergią jest uczulona na HDM, a nawet do 85% dzieci chorych na astmę oskrzelową jest uczulonych na główne gatunki *Dermatophagoides* (Klain 2024).

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

2.1.7 Obciążenie chorobą

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

Przewlekły alergiczny nieżyt nosa jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób u dzieci, która wpływa na funkcje poznawcze, sen, wyniki w nauce, wydajność w szkole, zachowanie dziecka i jakość życia (Mallol 2013, Góra 2020).

Zgodnie z wynikami badania *Pediatric Allergies in America*, w którym udział wzięło 500 dzieci w wieku 7,9 lat (4-17), obciążenie AR u dzieci jest znacznie niedoszacowane, a satysfakcja dzieci i rodziców ze stosowanego leczenia jest zazwyczaj przeszacowywana przez lekarzy. W badaniu wykazano, że AR ma bardzo niekorzystny wpływ na zdrowie fizyczne i emocjonalne, jakość snu oraz codzienne życie dzieci. Rodzice dzieci z AR częściej opisywali u swoich dzieci problemy ze zdrowiem fizycznym, psychicznym i emocjonalnym oraz problemy społeczne w porównaniu z rodzicami dzieci zdrowych. Nie obserwowano znaczących różnic pomiędzy dziećmi z AR i dziećmi zdrowymi pod względem absenteizmu (nieobecność w szkole lub innym ośrodku opieki dziennej), przy czym wykazano, że w ciągu ostatnich 12 miesięcy ok. 2/3 dzieci opuściło szkołę z powodu alergii lub innych problemów zdrowotnych w obu grupach. Wykazano natomiast znaczące różnice pomiędzy grupami dzieci z AR i zdrowych pod względem prezenteizmu (obniżone wyniki w szkole) - aż 40% rodziców dzieci z AR zgłosiło, że stan ich dzieci wpływa negatywnie na wyniki w szkole ($p<0,001$). W przypadku codziennych aktywności, 28% rodziców dzieci z AR zgłosiło, że ich dzieci unikają niektórych codziennych aktywności w związku z AR ($p<0,0001$), 21% rodziców uznało, że stan zdrowia ich dzieci wpływa na ograniczenie rodzaju pracy lub aktywności, które mogą wykonywać (vs 11% rodziców dzieci zdrowych, $p<0,001$), 23% rodziców zauważyło trudności w wykonywaniu prac przez dzieci i ich kończeniu, co przekłada się na 22% redukcję ilości czasu poświęcanego na codzienne

aktywności. Rodzice wskazali na 30% redukcję wydajności w szkole i w domu ich dzieci, kiedy objawy AR są najgorsze (Meltzer 2009).

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

U dzieci alergii górnych dróg oddechowych, w tym AR, niosą za sobą duże obciążenie chorobowe i ekonomiczne oraz mają znaczący negatywny wpływ na wiele aspektów codziennego życia dziecka (Hamelmann 2024a). W polskim badaniu u dzieci z AR w wieku 6-17 lat (N=208) odnotowano spadek ogólnej jakości życia (Sikorska-Szaflik 2020). Objawy AR mogą prowadzić do ciągłych wyzwań fizycznych, społecznych i emocjonalnych (Bosnic-Anticevich 2020); 33,3% dzieci z HDM AR/C zgłosiło objawy, które poważnie wpłynęły na ich jakość życia, tj. jakość życia została uznana za „bardzo pogorszoną” (de Gabory 2023). Bez odpowiedniego i terminowego leczenia, obciążenie chorobą może wpływać na przyszłe samopoczucie dziecka (Hamelmann 2024a).

Na całkowite obciążenie chorobą w przypadku dzieci z AR wpływ mają:

- choroby współistniejące:
 - oko: zapalenie spojówek;
 - górne drogi oddechowe: przerost migdałka gardłowego, dysfunkcje trąbki słuchowej, zapalenie krtani, polipy nosa, zapalenie ucha środkowego z wysiękiem lub bez, zapalenie gardła, zapalenie zatok, infekcje górnych dróg oddechowych;
 - dolne drogi oddechowe: astma, zapalenie oskrzeli, świszczący oddech, infekcje dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie płuc);
 - skóra: atopowe zapalenie skóry/egzema, pokrzywka/wysypka skórna;
 - zaburzenia żołądkowo-jelitowe: eozynofilowe zapalenie przelyku, alergie pokarmowe, refluks żołądkowo-przelykowy, zespół pytkowo-pokarmowy;
 - układ kostny: wady zgryzu;
 - ośrodkowy układ nerwowy: zaburzenia aktywności i uwagi, niepokój, depresja, ból głowy, ból ucha/twarzy, zaburzenia snu;
- zwiększone ryzyko infekcji (np. zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego);
- zwiększone ryzyko hospitalizacji (np. z powodu zaostrzenia astmy);
- zaburzenia snu (np. nocne przebudzenia, zaburzenia oddychania podczas snu);
- negatywny wpływ na zdrowie psychiczne i emocjonalne (np. depresja, niepokój);
- zaburzenia rozwoju i zachowania (np. autyzm, ADHD);
- zaburzenia funkcji poznawczych i uczenia się (np. słaba koncentracja);

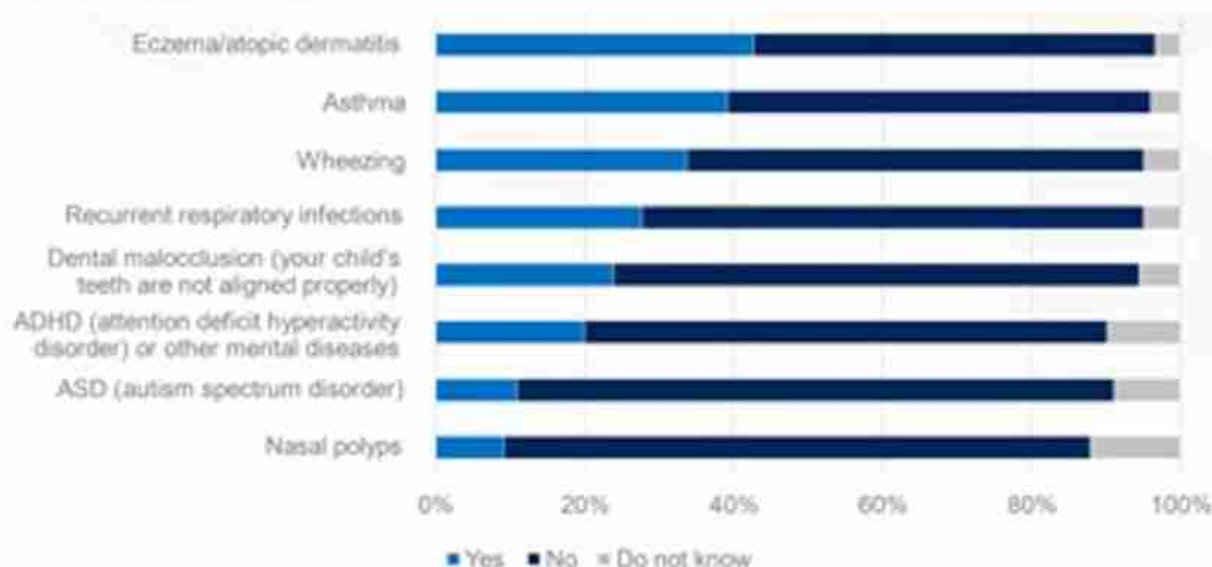
- częstsza nieobecność w szkole i zmniejszona produktywność (np. gorsze wyniki egzaminów);
- ograniczenie codziennych aktywności (np. sportowych, społecznych) (Hamelmann 2024a).

Choroby współistniejące

Dzieci z AR są narażone na ryzyko wystąpienia różnych chorób współistniejących, co zwiększa obciążenie chorobą. U dzieci z AR częste choroby współistniejące obejmują astmę (do 50%) i atopowe zapalenie skóry (do 40%) (Izquierdo-Dominguez 2017, Fritzsche 2023). Co więcej, u dzieci z AR współwystępująca astma jest bardziej nasilona i słabiej kontrolowana (de Groot 2012, Deliu 2014). Badanie przekrojowe przeprowadzone w wybranych szkołach podstawowych na Węgrzech wykazało istotny statystycznie związek między rozpoznaniem astmy, alergii pokarmowej i egzemy, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia AR (w dowolnym momencie) (Sultész 2020). Szczególnie w przypadku alergii na HDM, statystycznie istotną korelację między utrzymywaniem się astmy a obecnością uczulenia na HDM zaobserwowano w prospektywnym badaniu obejmującym 80 dzieci w wieku 7-10 lat, u których astmę oskrzelową zdiagnozowano w wieku <5 lat (OR dla remisji astmy=0,39 [95% CI: 0,15, 1,00]; p=0,0497) (Brzozowska 2022).

Na poniższym rysunku przedstawiono częstość współwystępowania poszczególnych chorób z AR u dzieci z Kanady i Wielkiej Brytanii (Romano 2023).

Rys. 6. Częstość współwystępowania poszczególnych chorób z AR u dzieci z Kanady i Wielkiej Brytanii (Romano 2023).



Ograniczenie codziennych aktywności

Często objawy AR ze strony nosa i oczu, w tym objawy spowodowane alergią związaną z HDM, mogą zakłócać wiele aspektów typowego codziennego życia dziecka. Badania przeprowadzone na dzieciach i młodzieży wykazały, że AR wpływa na codzienne funkcjonowanie i jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) (Bosnic-Anticevich 2020, Silva 2009). Dzieci z AR angażują się w zajęcia na świeżym powietrzu, zabawy z przyjaciółmi lub w zorganizowane zajęcia sportowe około 3-5 razy rzadziej niż dzieci bez AR (Meltzer 2009). Co więcej, dzieci z alergią wykazują niższe preferencje do

uczestniczenia w różnych aktywnościach (społecznych, fizycznych, opartych na umiejętnościach itp.) niż ich rówieśnicy, którzy nie mają alergii (Engel-Yeger 2010). Obecność chorób współistniejących, w szczególności chorób atopowych, takich jak egzema i/lub astma, może również powodować ograniczenia aktywności i izolację społeczną u dzieci (Chamlin 2004, van Gent 2008).

Wpływ na sen

Zidentyfikowano specyficzny związek między AR i/lub astmą a zaburzeniami snu (Sherrey 2022) i istnieje coraz więcej dowodów na związek między brakiem snu a obniżoną HRQoL u dzieci (Taylor 2023). Francuskie badanie obserwacyjne dzieci z HDM AR (n=843) wykazało wysoką częstość występowania zaburzeń snu, przy czym 65,8% dzieci stwierdziło, że zaburzenia snu były głównym powodem poszukiwania opieki medycznej (Leger 2017). Jednakże, pomimo regularnego leczenia, dzieci z utrzymującym się umiarkowanym do ciężkiego AR doświadczają więcej zaburzeń snu niż dzieci niealergiczne, w szczególności nocnych zaburzeń oddychania i senności w ciągu dnia (Loekmanwidjaja 2018). Dodatkowo, źle kontrolowana astma wiąże się ze zwiększoną częstością występowania problemów ze snem u małych dzieci, dotykając 51,9% dzieci w porównaniu do odpowiednio 24,8% i 12,2% dzieci z dobrze kontrolowaną astmą i bez astmy (Meltzer 2017). Zatkany nos może wpływać na wzrost kości twarzy u dzieci (Stenner 2014) i jest częstą przyczyną oddychania przez usta, które może powodować chrapanie u dzieci z alergią (Meltzer 2009). Oddychanie przez usta u dzieci może również prowadzić do wad zgryzu, które, jak wykazano, mają związek z AR (Luzzi 2013, Lin 2021). Co więcej, AR jest powszechne u dzieci z zaburzeniami oddychania podczas snu i obturacyjnym bezdechem sennym (Cao 2018).

We francuskim badaniu MOEPHEE, w którym udział wzięło 843 dzieci, wykazano wysoką częstotliwość zaburzeń snu oraz ich znaczny wpływ na pacjentów, w szczególności w przypadku przewlekłego i ciężkiego AR. W przypadku większości dzieci (65,8%) zaburzenia snu były powodem do konsultacji z lekarzem. Najczęściej obserwowanymi dolegliwościami związanymi ze snem były: zła jakość snu (37,3% dzieci), chrapanie (41,4% dzieci) i nocne przebudzanie (28,2% dzieci). Trudności z zasypianiem raportowano u 24,7% dzieci (Leger 2017).

Wpływ na wyniki w szkole

Objawy AR mogą skutkować opuszczaniem dni szkolnych z powodu złego samopoczucia i/lub zmniejszoną produktywnością/wydajnością w szkole (Bosnic-Anticevich 2020, Meltzer 2009, Canonica 2007). W prospektywnym hiszpańskim badaniu oceniano wpływ HDM AA, z lub bez AR, na wyniki w nauce i frekwencję dzieci i młodzieży w wieku szkolnym (w wieku 5-17 lat; n=113). Badanie wykazało, że w ciągu 7 dni 52,2% badanych wykazywało pogorszenie wyników w nauce i/lub frekwencji, 26,5% doświadczyło nieobecności w szkole (≥ 1 dzień), a 47,8% wykazywało trudności w klasie. Ponadto 45,1% badanych doświadczyło obniżonej aktywności (Gómez 2022). Niedawno w Kanadzie, Danii i Wielkiej Brytanii przeprowadzono ankietę wśród opiekunów dzieci w wieku 5-17 lat z umiarkowanym do ciężkiego całorocznym AR w celu oceny wpływu współistniejącej astmy. Badanie wykazało, że znacznie więcej dzieci z astmą współistniejącą doświadczyło ograniczeń w nauce niż dzieci z samą astmą oskrzelową (zgłoszone przez opiekunów odpowiednio 32% [n=116/356] w porównaniu do 22% [n=116/521]; p=0,001) oraz że astma współistniejąca spowodowała znacznie więcej opuszczonych godzin szkolnych niż sama astma oskrzelowa (odpowiednio 7,2 w porównaniu do 4,6 godzin/miesiąc; p=0,001) (Vahlkvist 2025). Pogorszenie wyników w

szkole spowodowane AR mogą mieć wpływ na relacje z rówieśnikami i przyszłe ścieżki zatrudnienia (Roger 2016).

Innym ważnym aspektem, który może przyczyniać się do pogorszenia wyników w szkole jest negatywny wpływ objawów AR na sen, powodując zmęczenie w ciągu dnia, a następnie wpływając na koncentrację i funkcjonowanie poznawcze (Meltzer 2009, Jáuregui 2009). Co więcej, dzieci z alergiami oddechowymi mają trudności z nauką, a trudności są większe przy słabej kontroli objawów (Bosnic-Anticevich 2020, Meltzer 2009, Walker 2007), przy czym należy pamiętać, że leki łagodzące objawy mogą mieć negatywny wpływ na uczenie się (Walker 2007) i dlatego ważne jest, aby odpowiednio dobrać rodzaj leczenia u dzieci z AR w wieku szkolnym.

U dzieci z niekontrolowanym AR, problemy z nauką mogą wystąpić w godzinach lekcyjnych w wyniku bezpośredniej ingerencji albo pośrednio w wyniku utraty snu nocnego (Izquierdo-Domínguez 2013).

Zwiększone ryzyko infekcji dróg oddechowych i hospitalizacji z powodu zaostrzeń astmy

Dzieci z astmą oskrzelową mogą częściej cierpieć na infekcje dróg oddechowych, w tym zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, zapalenie ucha środkowego i infekcje wirusowe (Fritzsche 2023). Dowody wskazują, że dzieci atopowe są bardziej podatne na wirusowe infekcje dróg oddechowych niż dzieci nieatopowe, a podatność ta jest najwyższa u dzieci w wieku 2-5 lat (Stamataki 2023).

AR i astma często współistnieją u dzieci (Feng 2012, Lindqvist 2024, Pakkasela 2020), a dzieci z obiema chorobami mają większe prawdopodobieństwo hospitalizacji niż dzieci z astmą bez AR (Sazonov Kocevar 2005). Ekspozycja na HDM jest czynnikiem ryzyka przyjęcia do szpitala pacjenta z ostrą astmą (Murray 2006).

Wpływ na zdrowie psychiczne i emocjonalne oraz zaburzenia rozwoju i zachowania

AR może mieć negatywny wpływ na zdrowie psychiczne i emocjonalne dzieci - depresję i lęk odnotowano u 24% dzieci w wieku 1-7 lat (N=546) z AR i u 36% dzieci z AR i innymi chorobami alergicznymi (Nanda 2016). Wielochorobowość jest również związana z gorszym zdrowiem emocjonalnym w porównaniu z dziećmi bez chorób alergicznych, jak wykazano w duńskim badaniu dzieci w wieku 3, 6, 11 i 15 lat (n=9,215) (Hammer-Helmich 2016a). Odrębne badanie wykazało, że u dzieci w wieku 6-15 lat (n=1,111), AR była związana z 2,14 dniami złego stanu zdrowia emocjonalnego w poprzednim miesiącu w porównaniu do 0,67 dni u dzieci bez AR (Bosnic-Anticevich 2020). Co więcej, w polskim badaniu badającym jakość życia u dzieci z AR (w wieku 6-17 lat; n=208) zaobserwowano spadek wyniku w zakresie emocjonalnej (kwestionariusza KINDL-R) u starszych i młodszych dzieci (Sikorska-Szaflik 2020). W przypadku HDM AR, chińskie badanie wykazało, że 14,3% (n=20/140) dzieci (w wieku 10-17 lat) doświadczyło umiarkowanego lub poważnego wpływu AR na emocje, co istotnie różniło się od grupy kontrolnej bez AR (p=0,003) (Song 2015).

Istnieją dowody sugerujące wyższy poziom nadpobudliwości i problemów z zachowaniem u dzieci z chorobami alergicznymi w porównaniu z dziećmi niealergicznymi (Hammer-Helmich 2016a). Dodatkowo, ryzyko rozwoju zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi i prawdopodobnie zaburzeń ze spektrum autyzmu jest zwiększone u osób, u których w dzieciństwie zdiagnozowano chorobę atopową. Sugeruje się, że mechanizmy

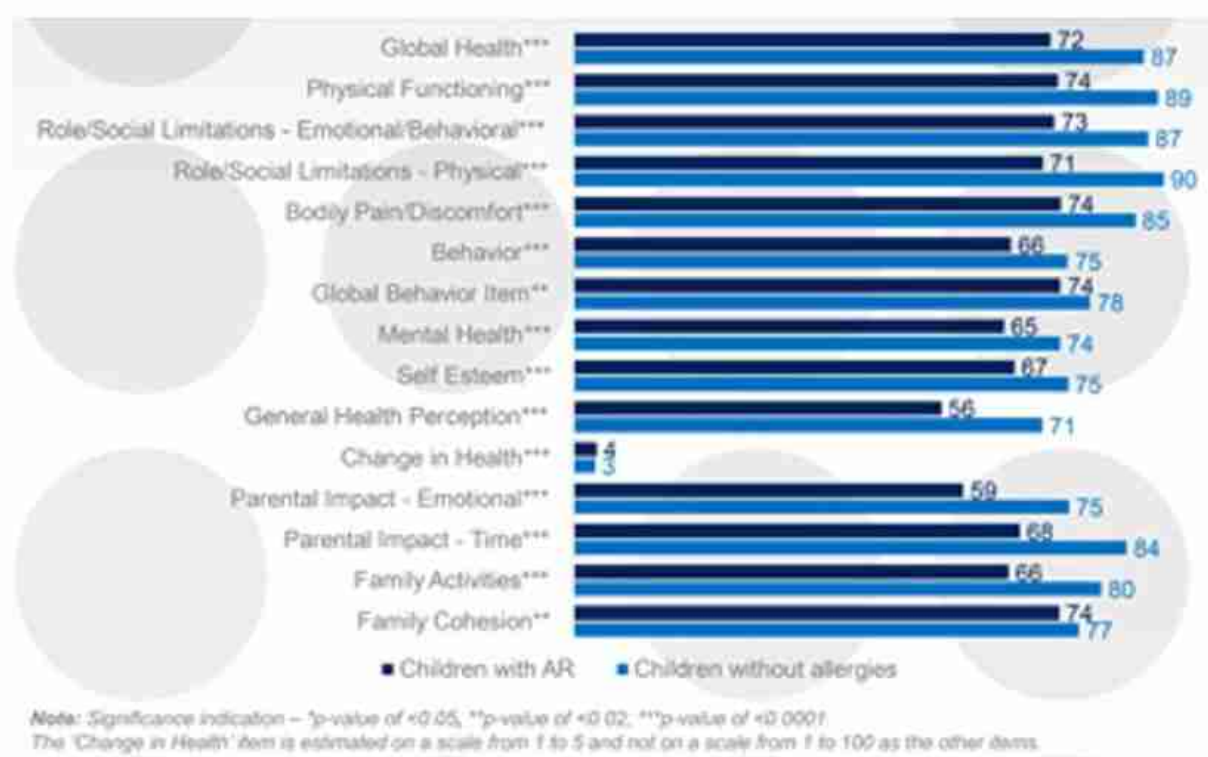
genetyczne i zapalne odgrywają rolę w rozwoju zaburzeń zachowania u dzieci z alergią oddechową (Nemet 2022).

Dzieci z AR są zazwyczaj nieśmiałe, przygnębione, niespokojne lub przestraszone. W amerykańskim badaniu wykazano, że zatłoczony nos jest najbardziej dokuczliwym objawem dla dzieci z AR (Izquierdo-Domínguez 2013).

Obniżona jakość życia

Wyniki kwestionariusza *Child Health Questionnaire - Parent Form 50* (CHQ-PF50, wyniki mieszczą się w zakresie 0-100), przeprowadzonego od stycznia do marca 2023 r. wśród 626 opiekunów dzieci z umiarkowanym do ciężkiego AR i 723 opiekunów dzieci bez alergii w Wielkiej Brytanii i Kanadzie (średnia wieku dzieci to 11 lat, 89% dzieci było uczulonych na HDM, 79% dzieci uczulonych na pyłki) wskazują, że tylko 14% opiekunów dzieci z AR postrzega zdrowie swoich dzieci jako doskonałe w porównaniu z 41% opiekunów dzieci bez alergii. Wyniki całkowite kwestionariusza ($p < 0,02$) oraz w podziale na zdrowie fizyczne (41 vs 51) i psychospołeczne (43 vs 49) były istotnie statystycznie niższe u dzieci z AR vs dzieci bez alergii. Wyniki w grupie dzieci z AR są istotnie niższe w przypadku współwystępowania astmy (11 na 15 pozycji; $p < 0,02$).

Rys. 7. Wyniki kwestionariusza CHQ u dzieci z AR i bez alergii (Romano 2023)



Obciążenie opiekunów dzieci chorych

W badaniu Romano 2024 w okresie od stycznia do marca 2023 r. ankietę dotyczącą obciążenia opiekunów wypełniło łącznie 877 opiekunów dzieci z całorocznym AR i 855 opiekunów dzieci bez alergii. Najczęstszą alergią całoroczną były roztocza kurzu domowego (91%), ponadto 41% dzieci miało współistniejącą astmę.

Opiekunowie dzieci z AR doświadczają zarówno stresu, jak i obaw związanych z AR ich dziecka. 58% opiekunów wyraziło obawy dotyczące wpływu AR na różne aspekty przyszłego

życia ich dziecka, takie jak edukacja, życie zawodowe oraz życie społeczne/rodzinne. 3 na 4 opiekunów zgłosiło również, że AR ich dziecka ogranicza rodzaj aktywności, które mogą wykonywać wspólnie jako rodzina.

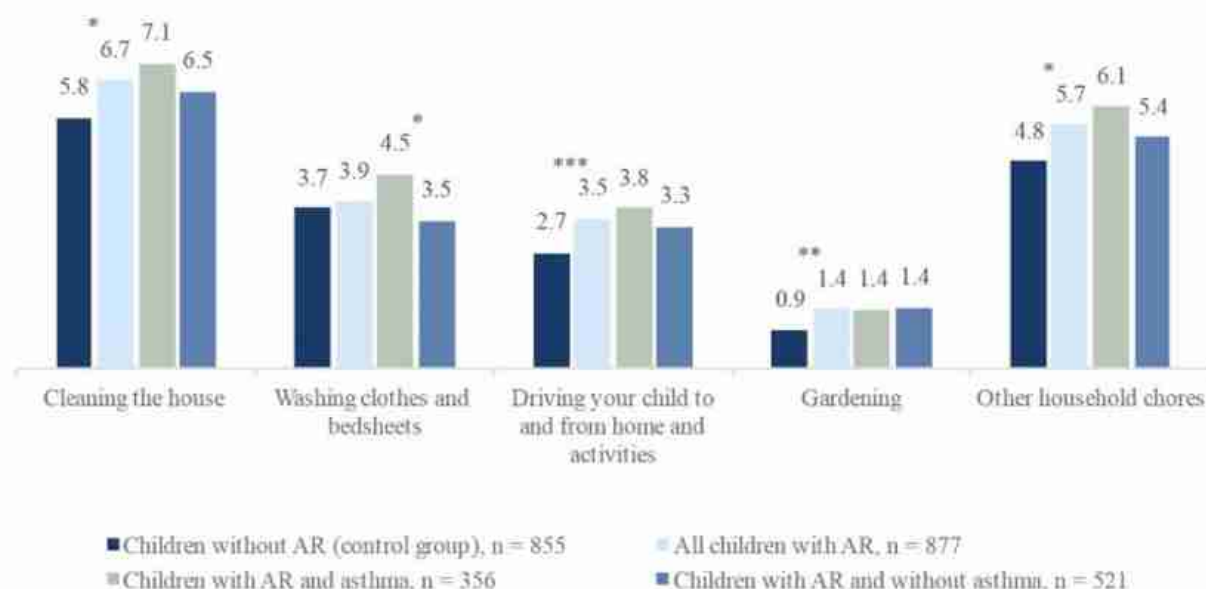
Opiekunowie dzieci z AR nie tylko doświadczają stresu i niepokoju, ale także stają przed praktycznymi wyzwaniami w życiu codziennym. W poprzednim roku 33% opiekunów musiało wziąć wolne w pracy z powodu AR swojego dziecka na średnio 6,8 dni, przy czym opiekunowie dzieci z AR i astmą częściej brali wolne w pracy w porównaniu z opiekunami dzieci z samym AR (46% vs 24%) i mieli wyższą średnią liczbę dni wolnych od pracy (7,1 vs 6,6, $p=0,704$).

Tab. 10. Dni wolne od pracy wśród opiekunów dziecka z AR (Romano 2024).

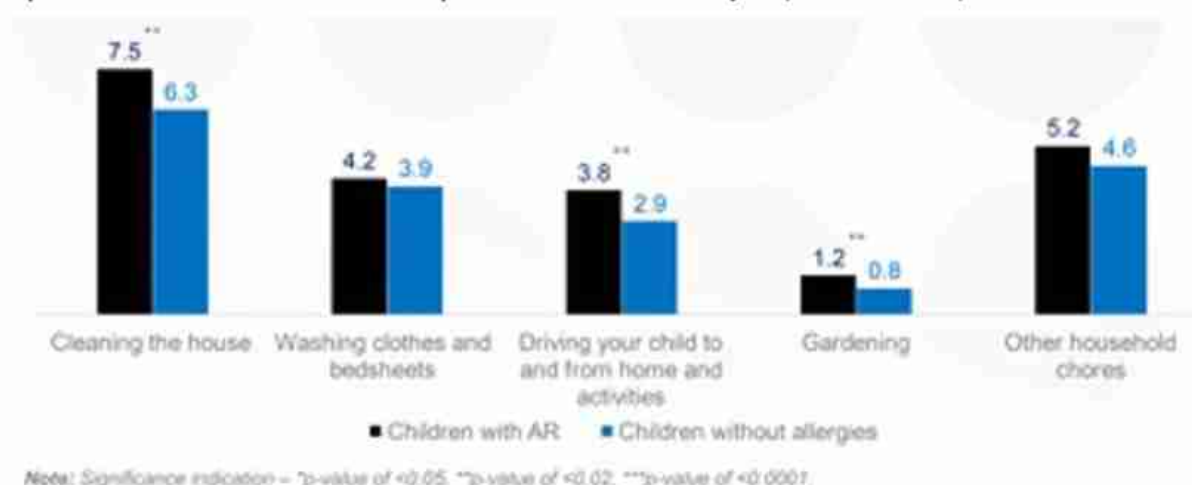
	Wszyscy (N=877)	AR+astma (N=356)	AR bez astmy (N=521)	Astma vs bez astmy, p
Liczba opiekunów, którzy wzięli wolne w pracy z powodu AR dziecka w ciągu ostatniego roku, n (%)				
Tak	290 (33)	164 (46)	126 (24)	<0,001
Nie	543 (62)	168 (47)	375 (72)	<0,001
Nie wiem	44 (5)	24 (7)	20 (4)	<0,001
Liczba dni wolnych od pracy w ciągu ostatniego roku z powodu AR dziecka, średnia				
Liczba dni	6,8	7,1	6,6	ns

Co więcej, opiekunowie dzieci z AR poświęcali tygodniowo więcej czasu na prace domowe, takie jak sprzątanie domu (6,7 godziny vs 5,8 godziny, $p<0,03$), w porównaniu z opiekunami dziecka bez alergii. Opiekunowie dziecka z AR i współistniejącą astmą poświęcali więcej czasu na wszystkie prace domowe z wyjątkiem ogrodnictwa w porównaniu z opiekunami dziecka z AR i bez współistniejącej astmy - patrz rysunek poniżej.

Rys. 8. Średnia liczba godzin w ciągu minionego tygodnia poświęconych na prace domowe przez opiekunów dzieci z AR±astma vs opiekunów dzieci zdrowych (Romano 2024).

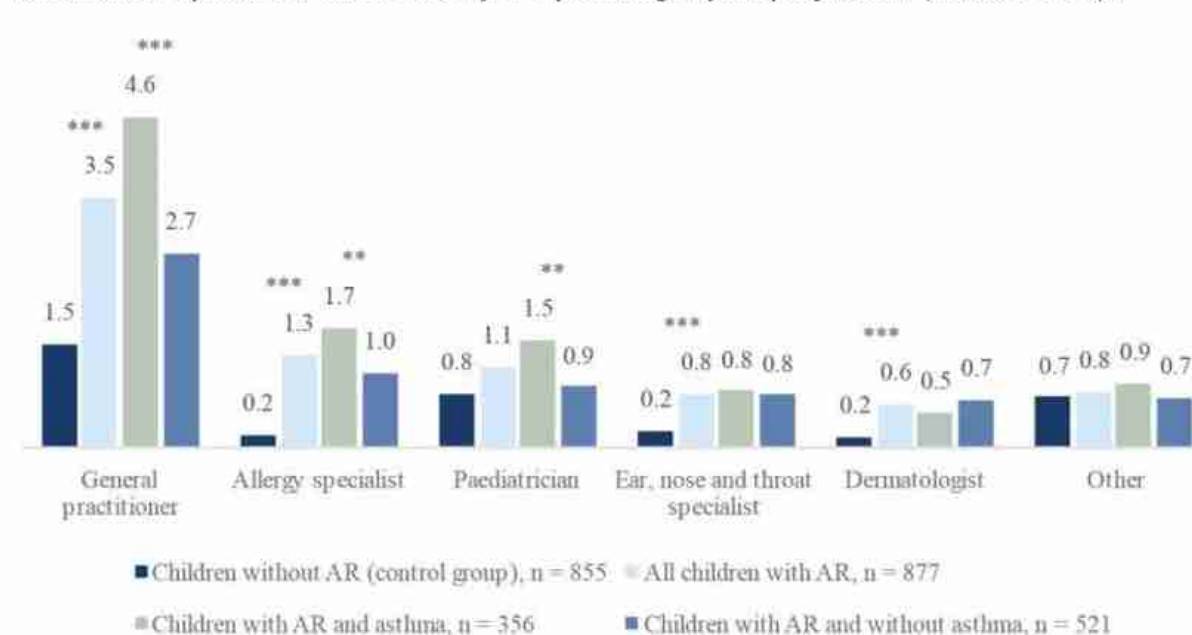


Rys. 9. Średnia liczba godzin w ciągu minionego tygodnia poświęconych na prace domowe przez opiekunów dzieci z AR±astma vs opiekunów dzieci zdrowych (Romano 2023)

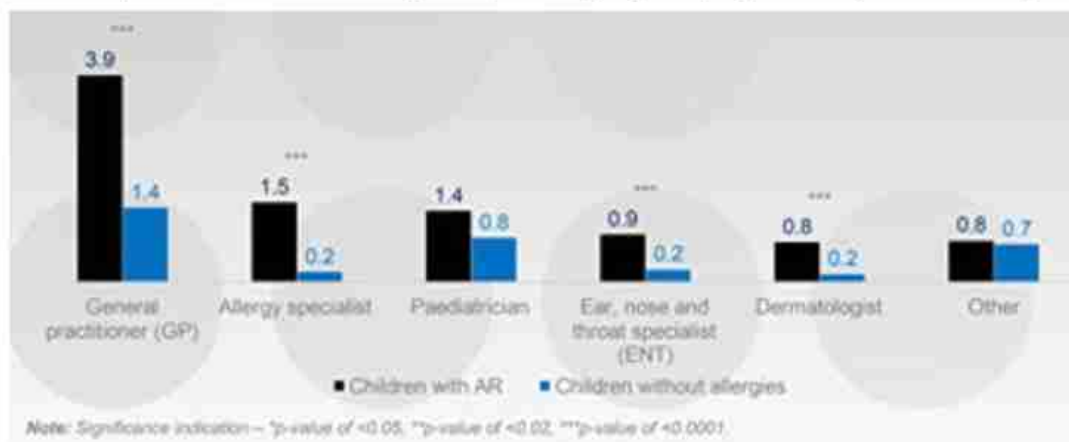


Opiekunowie dzieci z AR szukali opieki medycznej dla dziecka częściej niż opiekunowie dzieci bez alergii. Było to istotne statystycznie w przypadku wizyt u lekarzy rodzinnych, alergologów, laryngologów oraz dermatologów ($p < 0,001$) - trend ten występował również w przypadku pediatrów ($p = 0,223$). Wyniki te są w dużej mierze wynikają z uwzględnienia dzieci z towarzyszącą astmą, które szukały opieki medycznej u lekarza ogólnego, alergologa lub pediatry znacznie częściej niż dzieci z AR bez astmy ($p < 0,005$).

Rys. 10. Roczna częstość poszukiwania pomocy medycznej przez opiekunów dzieci chorych na AR±astma vs opiekunów dzieci zdrowych u poszczególnych specjalistów (Romano 2024).



Rys. 11. Roczna częstość poszukiwania pomocy medycznej przez opiekunów dzieci chorych na AR±astma vs opiekunów dzieci zdrowych u poszczególnych specjalistów (Romano 2023).



Wyniki przedstawione w posterach Romano 2023 i Romano 2024 pokazują, że AR ± astma w znacznym stopniu obciążają nie tylko dzieci, ale również ich opiekunów oraz całą rodzinę.

Obciążenie ekonomiczne

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

Wpływ AR na produktywność i jakość życia - nie wspominając o kosztach leczenia objawów - jest dobrze znany i wskazuje, że obciążenie ekonomiczne związane z AR jest znaczne. Istnieje natomiast niewiele kompleksowych analiz szacujących całkowity koszt AR u dzieci, a jeszcze mniej jest analiz kosztów AR u dzieci z HDM AR.

W Europie obciążenie ekonomiczne związane z AR jest znaczne. W badaniu TOTALL (TOTAL costs of ALLergic rhinitis) przeprowadzonym w Szwecji całkowity koszt AR oszacowano na 1,3 mld EUR rocznie, tj. 961 EUR na osobę z AR rocznie w oparciu o wskaźnik chorobowości wynoszący 24% (Cardell 2016). W hiszpańskim badaniu FERIN całkowity koszt AR oszacowano na 2326,70 EUR (SD=3013,93 EUR) na pacjenta rocznie (Colás 2017). Większość kosztów AR wynika z utraty produktywności (koszty pośrednie) i dlatego są one w dużej mierze niewidoczne. Koszty pośrednie stanowią 76-79% kosztów całkowitych, przy czym proporcje te są niezwykle podobne w trzech krajach europejskich, tj. Szwecji, Hiszpanii i Holandii (Cardell 2016, Colás 2017, Avdeeva 2020). Koszt AR wzrasta wraz ze wzrostem nasilenia AR - 3,8 razy wyższy w przypadku umiarkowanego/ciężkiego przewlekłego AR niż w przypadku łagodnego AR w badaniu szwedzkim i 1,4-1,9 razy wyższy w badaniu hiszpańskim (Cardell 2016, Colás 2017).

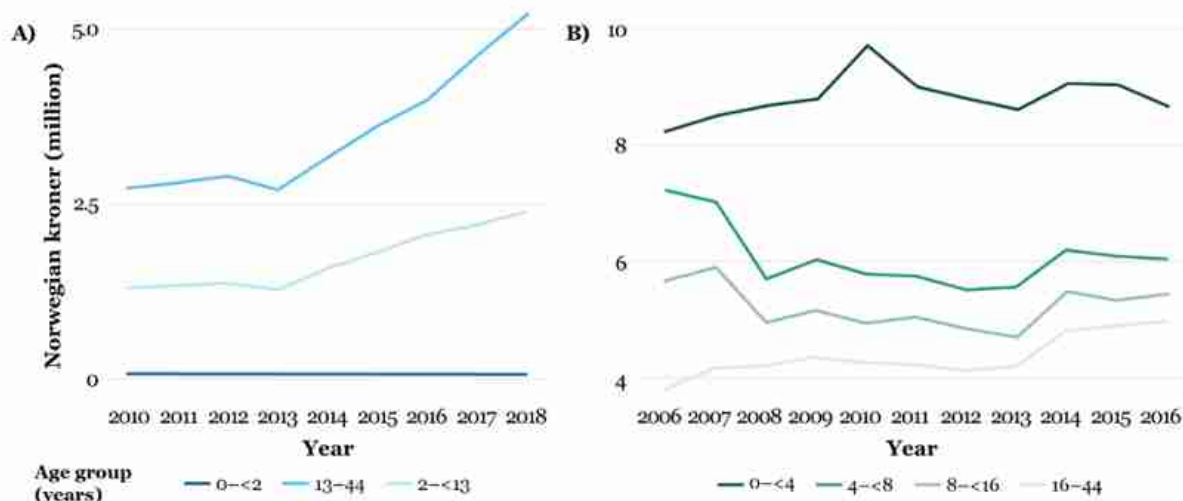
Spśród ograniczonych dowodów dotyczących dzieci, w badaniu przeprowadzonym w USA roczny koszt AR/C oszacowano na 2,3 mld USD u dzieci w wieku ≤ 12 lat (dane z 1996 r.) (Ray 1999). Obecność AR (i innych chorób atopowych) znacznie zwiększa wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej, co z kolei przekłada się na koszty. W duńskim badaniu obejmującym cztery kohorty zebrano dane dotyczące 9 720 dzieci w wieku 3, 6, 11 lub 15 lat. Badanie wykazało, że roczne zużycie zasobów i koszty były zwiększone u dzieci z obecnymi objawami AR, astmy i egzemy w porównaniu z dziećmi bez choroby atopowej. Astma wiązała się z większym zużyciem zasobów niż nieżyt nosa i egzema, ale największy wpływ na zużycie zasobów i koszty zaobserwowano u dzieci z dwoma lub więcej chorobami atopowymi (Hammer-Helmich 2016b). Dzieci z AR mogą doświadczać różnych chorób współistniejących, a wielochorobowość z innymi chorobami alergicznymi (np. astmą) jest szczególnie częstym zjawiskiem.

Tab. 11. Roczne zużycie zasobów medycznych i koszty u dzieci z nieżytem nosa, astmą i egzemą w porównaniu z dziećmi bez tych schorzeń (Hammer-Helmich 2016b).

	Dodatkowe zużycie zasobów u dzieci atopowych vs dzieci nieatopowe, średnia różnica na rok (95% CI)		Koszt (EUR), średnia różnica na rok (95% CI)
	Wizyty u lekarza	Leki	
AR	1,21 (0,74; 1,67)	1,13 (0,65; 1,62)	77 (-142, 297)
Astma	2,53 (2,08; 2,98)	1,69 (1,36; 2,01)	586 (240, 932)
Egzema	1,77 (1,29; 2,26)	1,33 (0,97; 1,70)	459 (48, 871)
1 choroba vs 0	1,60 (1,28; 1,93)	1,03 (0,76; 1,30)	188 (46, 329)
≥ 2 choroby vs 0	3,20 (2,48; 3,92)	2,40 (1,83; 2,96)	897 (237, 1,555)

W norweskim badaniu oszacowano zmiany rocznych kosztów AR i astmy w czasie u 3 mln osób w wieku 0-44 lat w latach 2010-2018. W przypadku dzieci z AR w wieku 2 do <13 lat, od 2013 r. nastąpił gwałtowny wzrost średnich rocznych wydatków na leki. Średni koszt konsultacji z lekarzem rodzinnym był wyższy w przypadku dzieci z chorobami atopowymi (AR, astma i egzema) w porównaniu z dorosłymi; koszt był najwyższy w przypadku dzieci w wieku od 0 do <4 lat, co wskazuje, że młodsze dzieci mają więcej kontaktów z lekarzem rodzinnym niż inne grupy wiekowe (Parr 2022).

Rys. 12. Zmiany średnich rocznych wydatków na leki na AR według grup wiekowych (A) oraz średnich rocznych kosztów wizyt u lekarza rodzinnego w związku z AR, astmą i egzemą w podziale na grupy wiekowe (B) w latach 2010-2018 w Norwegii (Parr 2022).



Jak opisano wcześniej, AR jest czynnikiem ryzyka rozwoju astmy. Dowody z francuskiego badania pokazują, że leczenie współistniejącej AR i AA wiąże się z większymi kosztami w porównaniu z samym AR. Mediana rocznego kosztu na pacjenta dla kohorty AR wynosiła 124,79-198,88 EUR (w zależności od ciężkości) w porównaniu z 270,97-394,14 EUR dla kohorty AR i AA (w zależności od poziomu kontroli astmy). Koszt leczenia farmakologicznego był większy w kohorcie pacjentów ze współistniejącymi AR i AA (42-55% wydatków) niż w kohorcie pacjentów z samym AR (20-29% wydatków) (Belhassen 2017).

Koreańskie badanie wykazało, że dzieci z astmą oskrzelową odbywają więcej wizyt ambulatoryjnych, więcej wizyt na oddziałach ratunkowych i więcej hospitalizacji niż dzieci bez astmy oskrzelowej. Koszty były wyższe u dzieci z AR i współistniejącą astmą ze względu na wzrost wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej (wizyty w szpitalu i na oddziale ratunkowym), wdrożenie bardziej kosztownego leczenia oraz leczenie w placówkach opieki zdrowotnej wyższego szczebla (Kang 2008).

Koszty związane z AR nie odnoszą się wyłącznie do dziecka, ale także do opiekunów dzieci z HDM AR, którzy sami mogą doświadczać zmniejszonej produktywności w pracy (Gómez 2022) lub muszą wziąć wolne w pracy, gdy dziecko opuszcza szkołę z powodu objawów AR. Wyniki przedstawionych badań dostarczają dowodów na to, że AR u dzieci jest bardzo kosztowną chorobą dla opieki zdrowotnej i społeczeństwa, przy czym obciążenie ekonomiczne jest zwiększone w przypadku współwystępowania AR i AA.

Zgodnie z danymi bazy NFZ LEK recepty na Acarizax® i Novo-Helisen Depot® w 2023 r. zrealizowało niemal 16 tys. pacjentów pediatrycznych, tj. dzieci i młodzieży (4,4 tys. - NHD do leczenia początkowego, 9,0 tys. - NHD do leczenia podtrzymującego i 2,5 tys. - Acarizax® (wyłącznie młodzież)). Łączne wydatki NFZ wyniosły 15,2 mln PLN, natomiast wydatki pacjenta - 1,5 mln PLN (AWA Acarizax 2024).

Tab. 12. Liczba dzieci i młodzieży stosujących Novo-Helisen Depot i Acarizax na podstawie danych z bazy NFZ LEK (AWA Acarizax 2024).

Rok	Alergen	Liczba pacjentów	Liczba opakowań	Wydatki NFZ (PLN)	Wydatki pacjentów (mln PLN)
2023	NHD - l. początkowe	4 431	4 488	1 733 125	68 371
	NHD - l. podtrzymujące	8 965	10 323	11 231 447	630 257
	Acarizax	2 463	7 994	2 251 984	831 196
	Łącznie	15 859	22 805	15 216 556	1 529 824
I-III 2024	NHD - l. początkowe	1 139	1 141	454 551	4 370
	NHD - l. podtrzymujące	2 076	2 088	2 339 670	55 866
	Acarizax	2 586	6 618	2 564 393	113 867
	Łącznie	5 801	9 847	5 358 615	174 104

W poniższej tabeli przedstawiono informacje o realizacji recept na wyciągi alergenów w Polsce w latach 2014-2019. W 2019 roku recepty na leki refundowane z grupy V01AA (wyciągi alergenów) – zrealizowało 11,3 tys. pacjentów (1,2 tys. mniej niż w 2014 roku), w tym 3,4 tys. pacjentów uczulonych na HDM. W 2019 roku pacjenci zrealizowali recepty na blisko 20 tys. opakowań, w tym 5,6 tys. opakowań zawierających wyciągi HDM. Wartość refundacji wyniosła w 2019 roku 51 mln zł (18 mln zł więcej niż w 2014 roku), w tym 16,9 mln zł na pacjentów uczulonych na HDM, a wartości dopłat pacjentów - 7 mln zł (6 mln zł mniej niż w 2014 roku), w tym 3,6 mln zł wydali pacjenci uczuleni na HDM. 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 (NFZ 2020).

Tab. 13. Liczba pacjentów, liczba opakowań oraz wartości refundacji i wartości dopłat pacjentów związanych z realizacją recept na refundowane w Polsce w latach 2014-2019 środki lecznicze z grupy ATC V01AA – wyciągi alergenów (NFZ 2020).

Rok	Alergen	Liczba pacjentów łącznie (tys.)	Liczba opakowań łącznie (tys.)	Wartość refundacji (mln zł)	Wartość dopłat pacjentów (mln zł)
2014	pyłki traw	7,06	11,45	18,83	9,97
	roztocze 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
	roztocze 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
	roztocze kurzu	3,43	5,42	13,19	2,37

Rok	Alergen	Liczba pacjentów łącznie (tys.)	Liczba opakowań łącznie (tys.)	Wartość refundacji (mln zł)	Wartość dopłat pacjentów (mln zł)
2017	domowego				
	pozostałe	0,58	0,60	0,91	0,02
	Łącznie	11,44	20,44	48,40	6,01
	pyłki traw	8,21	14,06	33,62	3,78
2018	roztocze 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
	pyłki traw	8,29	14,18	34,14	4,02
2019	roztocze 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
	pyłki traw	8,37	14,21	34,13	3,83
2020	roztocze 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
	pyłki traw	8,37	14,21	34,13	3,83

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

2.1.8 Aktualne postępowanie medyczne

Opcje leczenia w przypadku alergicznych chorób oddechowych obejmują: leczenie niefarmakologiczne, leczenie farmakologiczne oraz immunoterapię alergenową (Szczeklik 2024).

Leczenie niefarmakologiczne to przede wszystkim unikanie ekspozycji na alergeny, a w przypadku alergicznego nieżytu nosa również płukanie nosa lub rozpylanie soli fizjologicznej, hipertonicznej lub jałowej wody morskiej, które ma na celu wypłukanie alergenów, oczyszczenie nosa i łagodzenie objawów nieżytu nosa (Szczeklik 2024).

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

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

- środki roztaczobójcze,
- odkurzacze o dużej skuteczności filtrowania pyłów (HEPA lub wodne) (Szczeklik 2024).

Metody te stosowane osobno zmniejszają liczbę roztoczy, ale nie zawsze wpływają na nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i astmy (Szczeklik 2024).

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

W leczeniu farmakologicznym w celu zmniejszania objawów alergicznego nieżyty nosa stosuje się: glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe (H₁-blokery), leki przeciwleukotrienowe, kromony, leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa, leki przeciwcholinergiczne stosowane miejscowo, omalizumab i swoista immunoterapia alergenowa (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012, Szczeklik 2024).

Wybór farmakoterapii w alergicznym nieżycie nosa zależy od (ARIA 2020):

- 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 beklometazonu, budezonid, furoinian i proponian flutykazonu, furoinian mometazonu) są najskuteczniejszymi lekami w alergicznym nieżycie nosa. Działają na wszystkie stadia IgE-zależnej reakcji w AR. Korzystnie wpływają również na wszystkie objawy (także ze strony oczu), zwłaszcza blokadę nosa i wdech, oraz zmniejszają nasilenie objawów skuteczniej niż inne leki stosowane w AR. GKS poprawiają jakość życia chorych, zdolność koncentracji oraz zmniejszają zaburzenia snu związane z blokadą nosa. Początek działania donosowych GKS występuje po 2-8 h od podania leku, a maksymalny efekt uzyskuje się do 2 tygodni. Długotrwałe stosowanie wydaje się bezpieczne, a głównymi objawami ubocznymi są suchość i krwawienie z błony śluzowej nosa (Szczeklik 2024, Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

GKS podawane doustnie stosuje się w wyjątkowych sytuacjach. Stosowanie przez kilka dni może być korzystne u chorych na AR o szczególnie ciężkim przebiegu, u których dotychczasowe leczenie było nieskuteczne lub niedrożność nosa uniemożliwia leczenie miejscowe (Szczeklik 2024).

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

Najskuteczniejsze jest stosowanie leków przeciwhistaminowych profilaktyczne, przed narażeniem na alergen, działają na objawy zależne od histaminy (wodnista wydzielina, świąd, kichanie, towarzyszące objawy ze strony spojówek czy skóry). Leki doustne są podobnie skuteczne jak podawane donosowo (Szczeklik 2024).

Leki przeciwhistaminowe doustne (p.o.) w monoterapii są mniej skuteczne niż GKS donosowe w opanowywaniu objawów ze strony nosa, ale ze względu na systemowe działanie są przydatne u chorych z towarzyszącymi objawami ze strony skóry lub innych narządów. Preferuje się leki lepiej tolerowane, niesedatywne (tj. niewywołujące senności), nieupośledzające koncentracji, niezwiększające apetytu, niekardiotoksyczne oraz w mniejszym stopniu wchodzące w interakcje z innymi lekami i pokarmami. Dołączenie doustnego leku przeciwhistaminowego do GKS donosowego nie jest skuteczniejsze niż stosowanie samego GKS (Szczeklik 2024).

Leki przeciwhistaminowe donosowe (azelastyna, olopatadyna) działają tylko w obrębie nosa i są zalecane w okresowym, łagodnym ANN, jako leczenie doraźne lub przewlekłe. Skuteczniej niż GKS donosowe opanowują towarzyszące objawy ze strony oczu i działają szybciej. U chorych z bardziej nasilonymi objawami można zastosować łącznie z GKS donosowym. Dostępne są również preparaty donosowe złożone z GKS i leku przeciwhistaminowego (Szczeklik 2024).

Ponadto dostępne są leki przeciwhistaminowe podawane do worka spojówkowego – azelastyna, emedastyna, epinastyna, ketotifen, olopatadyna (Szczeklik 2024).

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 (Brzoźnowski 2009). Można je stosować w okresowym ANN, zwłaszcza z towarzyszącą astmą, ale preferuje się GKS donosowe i leki przeciwhistaminowe (zwłaszcza w ANN całorocznym; Szczeklik 2024).

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 (Brzoźnowski 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 2024).

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 nieżytu nosa. Nie powinny być stosowane przewlekłe ani nie są lekami pierwszego wyboru w rozpoczynaniu terapii ANN (Szczeklik 2024).

Preparaty podawane doustnie (efedryna, fenylefryna, pseudoefedryna) również szybko zmniejszają niedrożność nosa, ale powinny być stosowane tylko doraźnie. Nie zaleca się ich stosowania u kobiet w ciąży, u chorych na nadciśnienie tętnicze, choroby serca, nadczynność tarczycy, przerost gruczołu krokowego, jaskrę, choroby psychiczne, u leczonych B-blokerami i inhibitorami monoaminooksydazy (MAO). Dostępne są preparaty złożone zawierające lek obkurczający naczynia błony śluzowej nosa i lek przeciwhistaminowy (Szczeklik 2024).

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 nieżytu nosa. W Polsce dostępny jest jako preparat złożony z ksylometazoliną (stosowanie maks. przez 5-7 dni; Szczeklik 2024).

Omalizumab (Xolair)

Przeciwciało przeciwko IgE, skuteczny w leczeniu AR; w Polsce nie jest stosowany w tym wskazaniu (Szczeklik 2024).

Swoista immunoterapia alergenowa (odczulanie):

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

Leczenie operacyjne

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

2.1.8.1 Immunoterapia alergenowa (AIT)

Jedyną potwierdzoną metodą leczenia przyczynowego, która może zapobiegać pojawieniu się nadwrażliwości na kolejne alergeny oraz rozwojowi astmy oskrzelowej u chorych na alergiczny nieżyt nosa jest immunoterapia swoista. Immunoterapia alergenowa (syn. odczulanie) polega na wielokrotnym podawaniu szczepionki alergenowej. Postępowanie to powoduje złagodzenie lub ustąpienie objawów związanych z naturalną ekspozycją na alergen(y), które są przyczyną choroby. Celem immunoterapii swoistej (SIT, ang. *specific immunotherapy*) jest wywołanie tolerancji immunologicznej prowadzącej do

złagodzenia objawów klinicznych oraz zmniejszenia zapotrzebowania na leki, a także zapobiegającej rozwojowi nowych uczuleń i astmy oskrzelowej (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012, Szczeklik 2024). Obecnie immunoterapia alergenowa (AIT, ang. *allergen immunotherapy*) alergenem swoistym jest jedyną metodą leczenia chorób o podłożu alergicznym (IgE-zależnych) (Jutel 2018).

Immunoterapię na alergeny całoroczne można rozpocząć w dowolnym momencie, natomiast w przypadku alergenów sezonowych 4-24 tygodni przed sezonem ekspozycji. Czas trwania immunoterapii zamyka się w granicach 3-5 lat² (Gocki 2018).

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

AIT długotrwale zmienia przebieg naturalny alergii, stosowana u dzieci i dorosłych chorych na alergiczny nieżyt nosa zmniejsza ryzyko rozwoju astmy alergicznej, poprawia jakość życia, pozwala na zmniejszenie dawek, a nawet odstawienie leków objawowych (Szczeklik 2024).

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 2019a):

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

² 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).

- rodzaj stosowanego preparatu,
- faza AIT (okres wstępny lub podtrzymujący).

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

Wskazania i przeciwwskazania

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

Kryteria bezwzględne kwalifikujące do rozpoczęcia leczenia za pomocą AIT to:

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

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

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

Immunoterapia alergenowa powinna być zalecana przez specjalistę alergologa. Podejmowanie decyzji wspólnie z pacjentem jest niezbędnym elementem leczenia (ARIA 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 (Szczeklik 2024).

Tab. 14. Przeciwwskazania do AIT (Szczeklik 2024).

Przeciwwskazania bezwzględne	Przeciwwskazania względne
• wiek <2 lat • astma niekontrolowana	• wiek 2-5 lat • astma częściowo kontrolowana

Przeciwwskazania bezwzględne	Przeciwwskazania względne
- choroby autoimmunizacyjne wielonarządowe lub niekontrolowana łuszczyca - nowotwory złośliwe (przeciwwskazanie względne w alergii na jady owadów błonkoskrzydłych)	- jednonarządowe choroby autoimmunizacyjne w okresie remisji (np. cukrzyca typu I, choroba Hashimoto) - zaburzenia psychiczne - nawracające zakażenia - niedobory odporności - leczenie immunosupresyjne

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

Drogi podania immunoterapii

Ze względu na sposób podania szczepionki alergenowej możemy wyróżnić (Gocki 2018, Szczeklik 2024):

- 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 odczulenia się na alergen, indukcji długotrwałej swoistej tolerancji immunologicznej czy supresji alergicznej odpowiedzi zapalnej. W przypadku alergicznego nieżytu nosa immunoterapia alergenowa aktywuje komórki tuczne i eozynofile zależne od przeciwciał klasy IgE. Przeciwciała te mogą być ustrojowe oraz produkowane *de novo* przez limfocyty B w nabłonku dróg oddechowych. Aktywacja komórek zależna od przeciwciał IgE wykrywana jest zazwyczaj przed upływem 60 minut od momentu prowokacji alergenem. W ciągu kilku sekund zachodzi usieciowienie alergenu przez receptory IgE na powierzchni komórek efektorowych, a następnie w ciągu kilku minut do uwolnienia mediatorów zapalnych. Syntetyzowane są również mediatory *de novo*, zwiększa się przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz dochodzi do powstania obrzęku, lokalnej stymulacji neurogenicznej oraz produkcji śluzu. W procesie nadwrażliwości typu I biorą udział: komórki tuczne, przeciwciała IgE, limfocyty Th₂, komórki ILC2, komórki dendrytyczne i komórki nabłonka

dróg oddechowych. Zarówno SCIT jak i SLIT powoduje przejściowe podwyższenie poziomu alergenowo swoistych przeciwciał zaburzających zmiany stężeń w czasie naturalnej ekspozycji (Jutel 2018). **Bez względu na rodzaj stosowanego alergenu oraz drogę podawania szczepionki (podskórną lub podjęzykową) mechanizmy AIT są podobne (Szczeklik 2024).**

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

Immunoterapia podjęzykowa (SLIT)

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

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

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

Skuteczność SLIT

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

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

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

Bezpieczeństwo SLIT

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

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

Standaryzacja

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

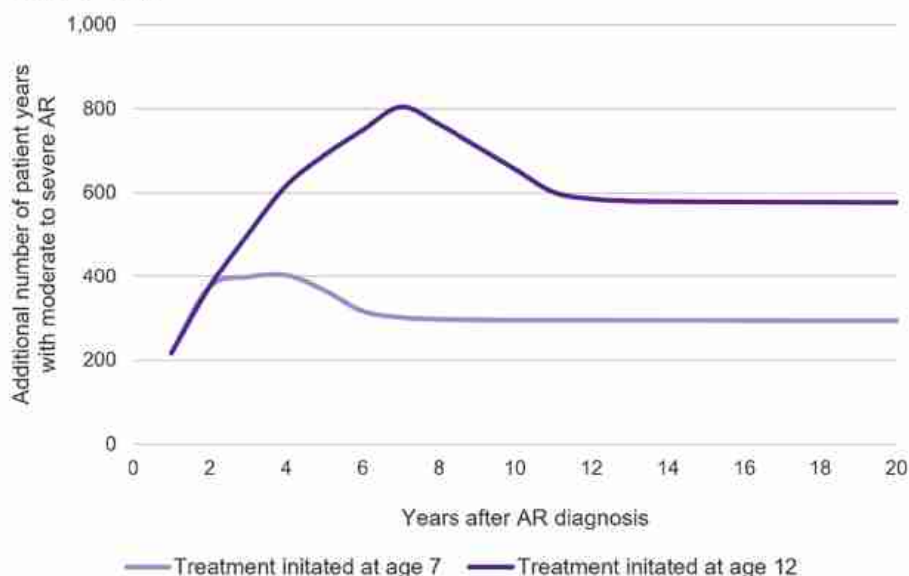
Produkty lecznicze do immunoterapii alergenowej stosowane u pacjentów z nadwrażliwością na alergeny roztoczy kurzu domowego powstają z naturalnych surowców w postaci wodnych wyciągów alergenów pozyskiwanych z czystych kultur *Dermatophagoides farinae* i *Dermatophagoides pteronyssinus*. W procesie wytwarzania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

frakcjonowania (Lyseng-Willimson 2016). Rutynowa analiza 20 partii produktu Acarizax® wykazała porównywalną zawartość alergenów głównych i alergenowość szczepionek, ze zmiennością nie przekraczającą 15% (Henmar 2016).

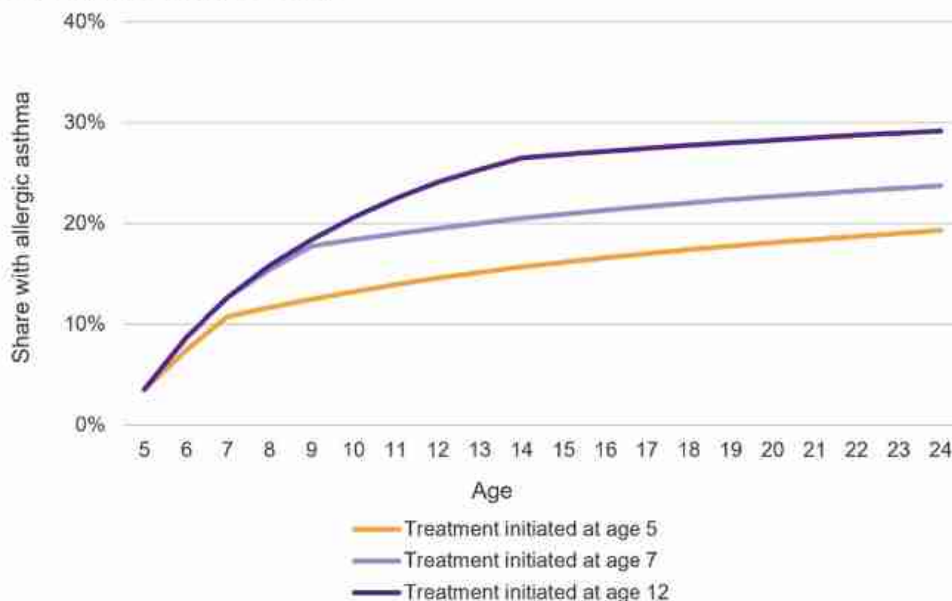
Wczesne podanie AIT u dzieci

Zgodnie z modelem BEAT (*Benefits of Early Allergen Immunotherapy Initiation*) wczesne podanie AIT dzieciom z sezonowym AR spowodowało redukcję częstości występowania AR o umiarkowanym do ciężkiego nasileniu, redukcję ryzyka rozwoju astmy oraz zmniejszenie kosztów leczenia w horyzoncie 20 lat - patrz tabele i rysunki poniżej (Hamelmann 2024b).

Rys. 13. Liczba dodatkowych pacjentolat z umiarkowanym do ciężkiego AR u dzieci, u których AIT rozpoczęto w wieku 7 i 12 lat w porównaniu do dzieci, u których AIT rozpoczęto w wieku 5 lat (Hamelmann 2024b).



Rys. 14. Odsetek dzieci z AR, u których rozwinęła się astma w zależności od wieku, w którym rozpoczęto AIT (Hamelmann 2024b).



Tab. 15. Liczba przypadków astmy i koszty na pacjenta w ciągu 20 lat w kohorcie 1000 dzieci z umiarkowanym do ciężkiego AR w zależności od wieku, w którym rozpoczęto AIT - model BEAT (Hamelmann 2024b).

Parametr	Wiek dziecka, w którym rozpoczęto AIT		
	5 lat	7 lat	12 lat
Liczba przypadków astmy	193 (118-319)	237 (155-356)	292 (199-404)
Pacjentolata z astmą	2 973 (1 856-4 861)	3 802 (2 646-6 102)	4 594 (3 293-6 926)
Koszty, EUR/pacjent	20 429 (19 116-21 776)	21 050 (19 904-22 182)	22 379 (21 273-23 487)

2.1.9 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 (opublikowanych w 2018 r. i później) wytycznych polskich, światowych i europejskich (pominięto wytyczne z pojedynczych krajów lub tylko kilku krajów) oraz amerykańskich (towarzystw obejmujących całe USA, nie pojedyncze stany).

W przypadku polskich opracowań opublikowanych w 2018 r. lub w latach późniejszych odnaleziono publikację dotyczącą zintegrowanej opieki nad pacjentem (ang. *integrated care for patients*, ICPs) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa na podstawie najnowszych wytycznych ARIA z 2019 r. – „ARIA 2019 - zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa - Polska” (ARIA 2019 PL), którą opisano w niniejszym rozdziale (patrz Tab. 16). Została ona opublikowana na stronie kwartalnika Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology). Ponadto na stronie tej odnaleziono również publikacje na temat immunoterapii alergenowej, które, w związku z ich publikacją przez jednego lub dwóch autorów, nie można zakwalifikować jako wytycznych krajowych (Kowal 2018, Gocki 2018, Kowalski 2018, Gawlik 2018) – publikacje te opisano w rozdz. 2.1.8.1. W przypadku astmy+AR odnaleziono standardy rozpoznawania i leczenia astmy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (STAN3T) z 2023 r. (STAN3T 2023 - publikacja Pawliczak 2023) oraz ich uzupełnienie o algorytmy postępowania (publikacja Majak 2023). Dodatkowo, uwzględniono zalecenia Konsultantów Krajowych w dziedzinie alergologii i medycyny rodzinnej oraz przewodniczących towarzystw naukowych (Polskiego Towarzystwa Alergologicznego oraz Sekcji Rekomendacji i Wytycznych Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej) dotyczące diagnostyki i leczenia astmy w Polsce, w których również uwzględniono zapisy dotyczące stosowania AIT.

Pominięto wytyczne nakierowane na opiekę nad chorymi w dobie pandemii SARS-CoV-2 jako sytuację szczególną. Należy jednak zauważyć, że zgodnie ze Stanowiskiem grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na

astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2 (aktualizacja 1.06.2020), nie ma żadnych danych wskazujących na możliwe niekorzystne związki AIT z podatnością na COVID-19 lub przebiegiem choroby (Kowalski 2020). Stanowisko to opisano w rozdz. 5.

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

- światowe wytyczne *Allergic Rhinitis and its impact on Asthma* (ARIA) – 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy (Bosquet 2019 - w bibliografii pod ARIA 2019);
- światowe wytyczne *Allergic Rhinitis and its impact on Asthma* (ARIA) - Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence (Bosquet 2020 - w bibliografii pod ARIA 2020);
- ścieżki terapeutyczne połączonych towarzystw światowych (ARIA) i europejskich (EAACI) z 2021 r. – ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy (Bosquet 2021 - w bibliografii pod ARIA-EAACI 2021);
- europejskie wytyczne *the European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) z 2020 r. - *Allergen Immunotherapy in Children User's Guide* (EAACI 2020);
- europejskie wytyczne *the European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) z 2018 r. - *EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis* (EAACI 2018);
- 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);
- światowe wytyczne *ICAR-Allergic Rhinitis 2023* (ICAR 2023) - *International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023*;
- *the Joint Task Force on Practice Parameters* (JTFPP) – połączone wytyczne towarzystw amerykańskich (*the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology* (AAAAI) i *the American College of Asthma, Allergy, and Immunology* (ACAAI)) z 2020 r. – *Rhinitis 2020: A practice parameter update* (Dykiewicz 2020);
- wytyczne amerykańskiego towarzystwa *the National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP) 2020 – 2020 FOCUSED UPDATES TO THE Asthma Management Guidelines. A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group, w tym AT-A-GLANCE GUIDE i CLINICIAN'S GUIDE (NAEPP 2020).

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

Tab. 16. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące immunoterapii alergenowej w leczeniu ANN*.

Organizacja, rok	Rekomendacje
Alergiczny nieżyt nosa ± alergiczne zapalenie spojówek ± astma	
ARIA 2019 PL	<i>Zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa w Polsce na podstawie wytycznych Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) z 2019 r.:</i> Immunoterapia alergenowa (AIT) 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. Immunoterapia alergenowa (AIT) to sprawdzona metoda leczenia ANN 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. 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. 15). Jednak w polskich warunkach AIT rekomenduje się jako metodę równoważną i równoległą do farmakoterapii. 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. 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. 16. 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. Immunoterapia alergenowa nie powinna być brana pod uwagę u pacjentów z ciężką i/lub niekontrolowaną astmą. <i>Global Initiative for Asthma (GINA) zatwierdziła SLIT dla astmy wywoływanej roztoczą kurzu domowego. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego preparatu w formie tabletek SLIT w uczuleniu na roztocze kurzu domowego jest on przeciwwskazany w następujących grupach: 1) pacjenci, u których w czasie ostatnich 3 miesięcy wystąpiło ciężkie zaostrzenie astmy, 2) pacjenci z astmą i ostrym zapaleniem dróg oddechowych - w takiej sytuacji rozpoczęcie leczenia należy odłożyć do czasu ustąpienia infekcji, 3) pacjenci, u których na początku leczenia natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV₁) wynosi poniżej 70% oczekiwanej wartości (po właściwym leczeniu farmakologicznym). Immunoterapia alergenowa nie jest przeznaczona do leczenia zaostrzeń, a pacjenci muszą być informowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w razie nagłego pogorszenia się kontroli astmy. Początkowo AIT powinna być stosowana jako leczenie uzupełniające terapię lekami z grupy tzw. kontrolerów, a ich redukcja powinna następować stopniowo, pod nadzorem lekarza, zgodnie</i>

Organizacja, rok	Rekomendacje
	z wytycznymi. Żaden inny produkt do AIT nie został zatwierdzony w Unii Europejskiej jako główne wskazanie do leczenia astmy. Immunoterapia alergenowa umożliwia kontrolę ANN oraz zapalenia spojówek i astmy jednocześnie. W dokumentach rejestracyjnych preparatu w formie tabletek do SLIT w uczuleniu na roztocze kurzu domowego wielochorobowość została uznana za wskazanie do terapii. Immunoterapia alergenowa u dzieci jest skuteczna, a jej efekty utrzymują się długo po zakończeniu terapii. Najnowsze badania dostarczyły dowodów na to, że AIT może opóźniać lub zapobiegać rozwojowi astmy u dzieci z nieżytem nosa. Immunoterapię alergenową można zastosować u dzieci z umiarkowaną lub ciężką postacią ANN, która nie jest kontrolowana za pomocą farmakoterapii. U dzieci bez objawów astmy należy wziąć pod uwagę możliwość zapobiegania jej wystąpieniu, chociaż konieczne są dalsze badania w tym zakresie. Podsumowując, immunoterapia swoista jest równoległym postępowaniem mającym charakter prewencji lub profilaktyki, a nie metody wskazanej u chorych, którzy nie reagują na farmakoterapię.
ARIA 2019	<i>Wytyczne Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) dotyczące AIT:</i> Immunoterapia alergenowa (AIT) jest sprawdzoną opcją terapeutyczną w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i/lub astmy. Decyzja o przepisaniu pacjentowi AIT powinna być zindywidualizowana i oparta na istotności alergenów, utrzymywaniu się objawów pomimo odpowiednich leków zgodnie z wytycznymi oraz dostępności dobrej jakości i skutecznych ekstraktów. Ekstrakty alergenów nie mogą być uważane za leki generyczne. Immunoterapia powinna być oferowana pacjentom podlegającym stratyfikacji - patrz Rys. 16. Nie ma obecnie dostępnych zatwierdzonych biomarkerów, które mogłyby przewidzieć sukces AIT. Krople lub tabletki alergenowe (SLIT) charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje. Po przyjęciu pierwszej dawki pod nadzorem lekarza SLIT można stosować w domu. Przestrzeganie planu AIT ma decydujące znaczenia dla jej skuteczności. Immunoterapia alergenowa u dzieci jest skuteczna, a jej efekty utrzymują się długo po zakończeniu terapii. U dzieci AIT należy rozpocząć u pacjentów z umiarkowanym/ciężkim AR, niekontrolowanym pomimo stosowania odpowiedniej farmakoterapii. Należy wziąć pod uwagę, że AIT u dzieci z AR może zapobiegać wystąpieniu astmy. Immunoterapia może być jeszcze bardziej korzystna u pacjentów z wielochorobowością. 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. MACVIA (ang. <i>fighting chronic diseases for active and healthy ageing</i>) opracowała prosty algorytm postępowania stopniowego w ANN - patrz Rys. 15 (chorzy wcześniej leczeni). Algorytm dla astmy nie jest jeszcze dostępny. Niekontrolowana astma jest przeciwwskazaniem do AIT. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu AIT u starszych pacjentów, lekarze muszą mieć mocne przesłanki co do roli określonych alergenów w ANN lub astmie u tych pacjentów oraz wziąć pod uwagę niealergiczne choroby współistniejące, które mogą mieć

Organizacja, rok	Rekomendacje
	wpływ na bezpieczeństwo AIT. Narzędzia mHealth są obiecujące w przypadku stratyfikacji i obserwacji pacjentów. 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.
ARIA 2020	<i>Wytyczne Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) dotyczące leczenia AR na podstawie GRADE i dowodów RWE:</i> Algorytm oparty na wizualnej skali analogowej (VAS) został opracowany przez grupę ekspertów ARIA w celu doboru farmakoterapii dla chorych na ANN oraz intensyfikacji lub deintensyfikacji leczenia (patrz Rys. 15). Algorytm ARIA dotyczący alergicznego nieżytu nosa został zrewidowany przez grupę ekspertów i zaproponowano klasyfikację leczenia alergicznego nieżytu 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. 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 nieżytu nosa oraz klasyfikację leczenia alergicznego nieżytu nosa zaproponowaną przez ARIA, a algorytm zaproponowany na Rys. 15 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.
ARIA-EAACI 2021	<i>Wytyczne Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) i European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) dotyczące AIT:</i> AIT jest sprawdzoną opcją terapeutyczną w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, zapalenia spojówek i/lub astmy przy użyciu SLIT lub SCIT. AIT jest jednak droższa niż leczenie objawowe chorób alergicznych (z wyłączeniem leków biologicznych). Uzasadnione jest jego zastosowanie: (i) u pacjentów z nieżytem nosa niekontrolowanym w inny sposób za pomocą leczenia objawowego lub (ii) jako uzupełnienie regularnego leczenia astmy u pacjentów z astmą kontrolowaną lub częściowo kontrolowaną, uczulonych na roztocza kurzu domowego, w celu zmniejszenia zaostrzeń astmy, ograniczenia leczenia objawowego i poprawy jakości życia. 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. W chorobach alergicznych stratyfikacja pacjentów jest wymagana w celu: - zaproponowania odpowiedniej farmakoterapii, - zidentyfikowania najbardziej odpowiednich kandydatów do AIT, - zmniejszenia ilości czasu i zasobów potrzebnych do dopasowania odpowiedniego pacjenta do optymalnego programu

Organizacja, rok	Rekomendacje
	zarządzania opieką, - optymalizacji kosztów, ponieważ drogie interwencje terapeutyczne nie są konieczne lub odpowiednie dla wszystkich pacjentów. Immunoterapia powinna być oferowana pacjentom podlegającym stratyfikacji - patrz Rys. 16. Nie ma obecnie dostępnych zatwierdzonych biomarkerów, które mogłyby przewidzieć sukces AIT. Narzędzia mHealth są obiecujące w przypadku stratyfikacji i oceny pacjentów. Algorytmy stosowania AIT u chorych z ANN i astmą przedstawiono odpowiednio na Rys. 17 i Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.. AIT w ANN została uwzględniona dopiero w przypadku istotnego nasilenia objawów (VAS 5 i więcej) przy nieskuteczności farmakoterapii. U pacjentów ze współistniejącym AR i uczuleniem na roztocza kurzu domowego, z utrzymującymi się objawami astmy pomimo stosowania małych i umiarkowanych dawek GKS wziewnych - można rozważyć SLIT, jeśli FEV₁ >70% wartości należnej. SLIT przeciw roztoczom kurzu domowego należy początkowo rozważyć jako terapię dodatkową do leczenia kontrolującego, a zmniejszanie leków kontrolujących astmę należy przeprowadzać stopniowo pod nadzorem lekarza. Immunoterapia nie jest wskazana w leczeniu ostrych zaostrzeń, a pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zwrócenia się o pomoc lekarską w przypadku nagłego pogorszenia astmy. Krople lub tabletki alergenowe charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje alergenów. U dzieci AIT jest skuteczna, ma długoterminowe korzystne skutki nawet po zaprzestaniu AIT i może opóźnić lub zapobiec wystąpieniu astmy. AIT można rozpocząć u dzieci z umiarkowanym/ciężkim nieżytem nosa, który nie jest kontrolowany za pomocą odpowiedniego leczenia objawowego.
EAACI 2020	Wytyczne <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)</i> dotyczące AIT u dzieci: AIT można rozważyć u dzieci, jeśli wszystkie poniższe kryteria zostały spełnione: • objawy silnie sugerujące ANN, z zapaleniem spojówek lub bez; • istnieją dowody na uczulenie IgE (dodatni wynik testu skórny i/lub swoiste IgE w surowicy) na jedno lub więcej istotnych klinicznie alergenów; • występują umiarkowane do ciężkich objawy, które utrudniają wykonywanie zwykłych codziennych czynności lub sen pomimo regularnej i odpowiedniej farmakoterapii i/lub strategii unikania ekspozycji na alergeny; • AIT można także rozważyć w przypadku mniej ciężkiego AR, gdzie: pacjent chce skorzystać z jej długoterminowego wpływu na AR i potencjału zapobiegania astmie (dowody tylko w przypadku alergii na pyłki traw); • należy stosować tylko standaryzowane produkty AIT o udowodnionej skuteczności klinicznej. Przeciwwskazania bezwzględne do AIT: ciężka astma, aktywny nowotwór, aktywna niekontrolowana ogólnoustrojowa choroba autoimmunologiczna, ciąża.

Organizacja, rok	Rekomendacje
	Przeciwwskazania względne do AIT: częściowo kontrolowana astma, pierwotne lub wtórne niedobory odporności, ciężka reakcja ogólnoustrojowa na AIT w wywiadzie. W przypadku uczulenia na alergeny całoroczne zalecane są: ciągły SCIT (korzyść krótkoterminowa, tj. w czasie terapii, stopień C), modyfikowane i niemodyfikowane wyciągi alergenowe SCIT (korzyść krótkoterminowa - stopień B), tabletki SLIT na HDM (korzyść krótkoterminowa - stopień A i długoterminowa - stopień C), natomiast wodne roztwory SLIT na HDM nie są rekomendowane.
EAACI 2018	Wytyczne <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) dotyczące leczenia ARC</i>: - AIT u dzieci 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; z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego pomimo stosowania leczenia objawowego i/lub unikania alergenów. - AIT u dzieci można również rozważyć w mniej nasilonym ANN, gdy pacjent chce skorzystać z jej długoterminowego wpływu na nieżyt nosa i możliwości zapobiegania astmie za pomocą AIT na pyłki traw. - Potrzebne są bardziej wystandaryzowane produkty z udokumentowanymi dowodami skuteczności w badaniach klinicznych. - Standaryzowane produkty AIT, których skuteczność została potwierdzona w dokumentacji klinicznej, powinny być stosowane, gdy są dostępne. - Przed rozpoczęciem leczenia określonym produktem zaleca się indywidualną ocenę dowodów dla danego produktu w odniesieniu do skuteczności. - Głównymi przeciwwskazaniami są: ciężka lub niekontrolowana astma; czynne, ogólnoustrojowe zaburzenia autoimmunologiczne; aktywny nowotwór złośliwy. Wymagana jest uważna ocena korzyści i ryzyka w przypadku ciężkich reakcji, leczenia beta-adrenolitykiem, ciężkiej choroby sercowo-naczyniowej, innych zaburzeń autoimmunologicznych, ciężkiej choroby psychicznej, słabego przestrzegania zaleceń i niedoboru odporności w wywiadzie. Przy podejmowaniu decyzji o przepisaniu AIT należy rozważyć indywidualne warunki pacjenta, a charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) należy przejrzeć pod kątem konkretnych przeciwwskazań do stosowania poszczególnych preparatów. - W przypadku każdego zalecenia przed rozpoczęciem leczenia określonym produktem zaleca się indywidualną ocenę dowodów na skuteczność produktu, biorąc pod uwagę niejednorodność wyników metaanalizy: - o Ciągłe leczenie SCIT w przypadku całorocznego ANN wywołanego HDM jest zalecane w celu krótkoterminowej korzyści (stopień C dla dzieci na podstawie wyników badań dla dorosłych). - o Modyfikowane (alergoidy) i niemodyfikowane ekstrakty alergenów SCIT są zalecane w ANN wywołanym przez kurz domowy w celu uzyskania krótkoterminowej korzyści (stopień B dla dzieci). - o Ciągłe leczenie tabletkami SLIT w przypadku całorocznego ANN wywołanego HDM jest zalecane w celu krótkoterminowej korzyści (stopień A dla dzieci). - o Ciągłe leczenie tabletkami SLIT w przypadku całorocznego ANN wywołanego HDM można zalecić ze względu na długoterminowe korzyści (stopień C dla dzieci na podstawie wyników badań dla dorosłych). - o Wodne roztwory SLIT nie mogą być rekomendowane w przypadku całorocznego ANN wywołanego HDM w celu uzyskania

Organizacja, rok	Rekomendacje
	krótkotrwałej korzyści (stopień A dla dzieci). - Wraz z AIT rekomendowane jest wstrzyknięcie przeciwciał IgE w celu redukcji skutków ubocznych (stopień A u dzieci). - Pacjentom z wieloma uczuleniami, którzy są polialergiczni na alergeny homologiczne pokrewne taksonomicznie, można zalecić otrzymywanie pojedynczego alergenu lub mieszaniny alergenów homologicznych z tej rodziny biologicznej, która obejmuje wszystkie główne alergeny (stopień A). - Pacjentom z polialergią na alergeny niehomologiczne można zalecić rozpoczęcie AIT albo od alergenu odpowiedzialnego za większość objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, albo oddzielne leczenie dwoma klinicznie najważniejszymi alergenami (stopień C). - Można zalecić, aby pacjenci stosujący SLIT byli kontrolowani co 3 miesiące, aby zmaksymalizować przestrzeganie zaleceń (stopień B). - Aby osiągnąć długotrwałą skuteczność, zaleca się stosowanie terapii przez minimum 3 lata (stopień A). - Zalecana jest premedykacja lekiem przeciwhistaminowym, ponieważ zmniejsza to częstość i nasilenie miejscowych i ogólnoustrojowych reakcji skórnych, ale nie eliminuje ryzyka innych ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym anafilaksji (stopień A). - Zaleca się, aby pacjenci odczekali w klinice co najmniej 30 minut po wstrzyknięciu SCIT (stopień C). - Zaleca się, aby SCIT był podawany przez kompetentny personel, przeszkolony w rozpoznawaniu objawów wczesnych reakcji ogólnoustrojowych lub anafilaksji, z natychmiastowym dostępem do sprzętu resuscytacyjnego i lekarza przeszkolonego w postępowaniu w przypadku anafilaksji (stopień C). - Zaleca się, aby pacjenci odczekali w klinice co najmniej 30 minut po początkowej dawce SLIT, a personel i sprzęt byli dostępni w celu opanowania każdej ciężkiej miejscowej lub ogólnoustrojowej reakcji lub anafilaksji (stopień C). - Zaleca się, aby pacjenci otrzymujący SLIT byli informowani o sposobach rozpoznawania i postępowania w przypadku działań niepożądanych, szczególnie ciężkich (stopień D). Podsumowując, AIT należy rozważyć, jeśli wszystkie następujące kryteria są spełnione: - Umiarkowane do ciężkich objawy alergicznego nieżytu 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. W wytycznych przedstawiono również porównanie SCIT vs SLIT. Wśród zalet SLIT wymieniono m.in. brak zastrzyków i możliwość przyjęcia preparatu od drugiej dawki w domu. Z kolei do wad SLIT należą: konieczność obserwacji w klinice po podaniu pierwszej 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

Organizacja, rok	Rekomendacje
	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. <u>Stopień rekomendacji:</u> A - zgodne badania poziomu I; B - zgodne badania poziomu II lub III lub ekstrapolacje z badań poziomu I; C - badania poziomu IV lub ekstrapolacje z badań poziomu II lub III; D - dowody na poziomie V lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie. <u>Poziom dowodów:</u> I - przeglądy systematyczne, metaanalizy, randomizowane badania kontrolowane; II - dwie grupy, badania nierandomizowane (np. kohorta, kontrola przypadku); III - jedna grupa, nierandomizowane (np. przed i po, przed testem i po teście); IV - badania opisowe obejmujące analizę wyników (projekt z pojedynczym obiektem, seria przypadków); V - opisy przypadków i opinie ekspertów obejmujące literaturę opisową, przeglądy i oświadczenia konsensusu. <u>Siła rekomendacji:</u> Mocna/silna - dowody z badań o niskim ryzyku błędu systematycznego („jest zalecane”). Umiarkowana - dowody z badań o umiarkowanym ryzyku błędu systematycznego („może być zalecane”). Słaba - dowody z badań o wysokim ryzyku błędu systematycznego („może być zalecane pod pewnymi warunkami”). Negatywna - „nie jest zalecane”.
EUFORA 2021	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. 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 podania 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. 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.
ICAR 2023	<i>International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023 - międzynarodowy konsensus ekspertów dotyczący leczenia AR:</i> Silna rekomendacja dla SCIT w porównaniu z brakiem terapii. Opcja zamiast SLIT. SCIT jest odpowiednią metodą leczenia u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej ulgi w wyniku leczenia objawowego

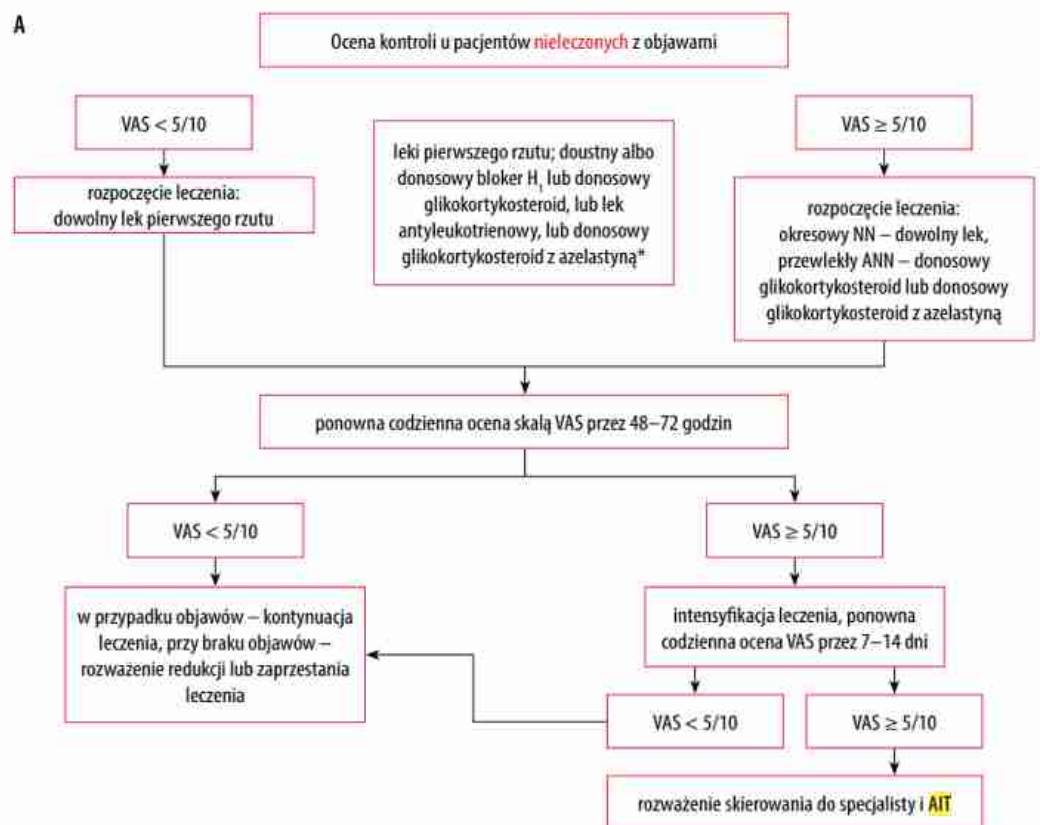
Organizacja, rok	Rekomendacje
	lub którzy preferują tę terapię jako podstawową opcję leczenia, wymagają przedłużonych tygodni leczenia w ciągu roku i/lub chcą rozpocząć leczenie w celu uzyskania korzyści SCIT w odniesieniu do potencjalnej modyfikacji przebiegu choroby. Silna rekomendacja dla SLIT u pacjentów niezdolnych uzyskać właściwą ulgę na leczeniu farmakoterapią. Zalecane stosowanie preparatu SLIT w postaci tabletek lub roztworu wodnego u pacjentów (dorosłych i dzieci) z sezonowym i/lub całorocznym ANN, którzy chcą zmniejszyć objawy i stosowanie leków, a także ewentualnie zmniejszyć skłonność do rozwoju astmy lub nowych uczuleń na alergeny. Silna rekomendacja dla SLIT w postaci tabletek w opornym ANN. Tabletki SLIT zalecane są pacjentom z ciężkim lub opornym na leczenie ANN. Opcje leczenia AR są podobne u dzieci i dorosłych. AIT (SLIT i SCIT) można stosować u dzieci w przypadku uporczywych objawów AR. AIT stosowane u dzieci może zmniejszyć ryzyko rozwoju astmy. U dzieci, które mogą być niezdolne do tolerowania powtarzających się zastrzyków i które mogą nie być w stanie zgłosić wczesnych objawów reakcji alergicznej, można rozważyć SLIT ze względu na łatwość podawania i lepszy profil bezpieczeństwa.
Dykiewicz 2020	<i>The Joint Task Force on Practice Parameters (JTFPP) – połączone wytyczne towarzystw amerykańskich (the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) i the American College of Asthma, Allergy, and Immunology (ACAAI)) dotyczące diagnostyki i leczenia nieżytu nosa za pomocą AIT:</i> Zalecenie 34 (CBS - oświadczenie oparte na konsensusie): Sugeruje się, aby AIT (podanie podskórne lub tabletki podjęzykowe) oferować poprzez wspólne podejmowanie decyzji z pacjentami z umiarkowanym/ciężkim ANN, (1) u których unikanie alergenów i/lub farmakoterapia nie pozwalają na kontrolę choroby, lub (2) którzy wybierają immunoterapię jako preferowaną metodę leczenia (np. ze względu na chęć uniknięcia działań niepożądanych, kosztów lub długotrwałego stosowania farmakoterapii), i/lub (3) którzy chcą potencjalnej korzyści z immunoterapii w zapobieganiu lub zmniejszaniu nasilenia chorób współistniejących, takich jak astma (siła zalecenia warunkowa, pewność dowodów umiarkowana). Zalecenie 35 (CBS - oświadczenie oparte na konsensusie): Sugeruje się rozważenie AIT (podanie podskórne lub tabletki podjęzykowe) u pacjentów z kontrolowaną łagodną/umiarkowaną astmą ze współistniejącym ANN (siła zalecenia warunkowa, pewność dowodów umiarkowana) Inne: Podstawą obecnego leczenia miejscowego alergicznego nieżytu nosa jest unikanie alergenu i farmakoterapia. Jednak ostatnie dobrze kontrolowane badania sugerują, że jeśli można dokładnie zidentyfikować konkretny alergen wywołujący, rozsądną opcją może być SCIT lub SLIT. Nie ma wystarczających dowodów, aby określić skuteczność lub bezpieczeństwo SCIT w wybranych subpopulacjach, takich jak osoby starsze, kobiety w ciąży, mniejszości rasowe i etniczne, mieszkańcy śródmieść, mieszkańcy wsi, pacjenci z niedoborem odporności i chorobami autoimmunologicznymi oraz osoby z ciężką astmą. Jednak eksperci są zgodni co do tego, że nie ma bezwzględnej dolnej lub górnej granicy wieku dla rozpoczęcia AIT, że AIT można kontynuować, ale generalnie nie należy jej rozpoczynać w czasie ciąży, oraz że SCIT można rozważyć u pacjentek z niedoborem odporności i chorobami autoimmunologicznymi. Gdy istnieją wskazania kliniczne, decyzja o rozpoczęciu AIT zależy od wielu czynników, w tym między innymi od

Organizacja, rok	Rekomendacje
	preferencji/akceptacji 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. Podczas przyjmowania AIT pacjentów należy oceniać co najmniej co 12 miesięcy. Podczas gdy wielu pacjentów doświadcza trwałej klinicznej remisji choroby alergicznej po odstawieniu AIT, u innych może dojść do nawrotu choroby. Decyzję o kontynuacji skutecznej AIT należy z reguły podjąć po początkowym okresie 3-5 lat leczenia. Na tym etapie decyzja o kontynuacji lub przerwaniu leczenia powinna być podejmowana w przypadku indywidualnego pacjenta na podstawie ciężkości choroby, korzyści uzyskanych z leczenia oraz wygody leczenia. Podsumowując, SCIT i tabletki SLIT są skuteczne w leczeniu AR i mogą pomóc w zapobieganiu i/lub leczeniu astmy alergicznej. Wskazania kliniczne do AIT w przypadku AR i astmy są podobne u dorosłych i dzieci. Badania dzieci otrzymujących AIT wykazały znaczną poprawę kontroli objawów astmy i AR oraz zmniejszenie reaktywności dróg oddechowych na alergeny kota i roztoczy kurzu domowego oraz zmniejszenie kosztów aptecznych, ambulatoryjnych i całkowitych kosztów opieki zdrowotnej.
KK-PTA-PTMR 2024	<i>Zalecenia Konsultantów Krajowych w dziedzinie alergologii i medycyny rodzinnej oraz przewodniczących towarzystw naukowych (Polskiego Towarzystwa Alergologicznego oraz Sekcji Rekomendacji i Wytycznych Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej) dotyczące diagnostyki i leczenia astmy u dorosłych w Polsce:</i> Dołączenie swoistej immunoterapii alergenowej (SIT) do leczenia objawowego u chorych uczulonych na roztocze kurzu domowego możliwe jest w przypadku astmy stopnia 2 lub 3 ze współistniejącym ANN i FEV₁ >70%.
STAN3T - Pawliczak 2023, Majak 2023	<i>Wytyczne Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (STAN3T) dotyczące rozpoznawania i leczenia astmy w Polsce:</i> Immunoterapia swoista, prowadzona pod kontrolą alergologa, powinna być stosowana u pacjentów, którzy chorują na alergiczny nieżyt nosa i astmę oskrzelową. Może być stosowana u pacjentów z astmą dobrze kontrolowaną. Zmniejsza liczbę zaostrzeń, poprawia kontrolę astmy oraz zmniejsza zapotrzebowanie na leki doraźne. Pozwala także na zmniejszenie dawek leków kontrolujących chorobę. Immunoterapia swoista stosowana u pacjentów, którzy chorują na alergiczny nieżyt nosa, a nie chorują na astmę, może znacząco zmniejszyć ryzyko zachorowania na astmę. Wydaje się, że największą skuteczność ma immunoterapia podskórna. Dane dotyczące immunoterapii podjęzykowej są mniej pewne. Ewentualna kwalifikacja do odczulania wymieniana jest w ramach prewencji w opiece koordynowanej w POZ. U dzieci w wieku 6-11 lat, oprócz farmakoterapii, kluczową rolę w leczeniu astmy odgrywa edukacja dziecka i jego opiekunów, eliminacja czynników zaostrzających przebieg oraz immunoterapia alergenowa.
NAEPP 2020	<i>Wytyczne amerykańskiego towarzystwa the National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) dotyczące leczenia astmy:</i> Osoby z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek, które również mają astmę, mogą odnieść korzyść ze stosowania SLIT, a jeśli tak, to korzyść ta najprawdopodobniej przybierze formę ograniczenia stosowania leków doraźnych

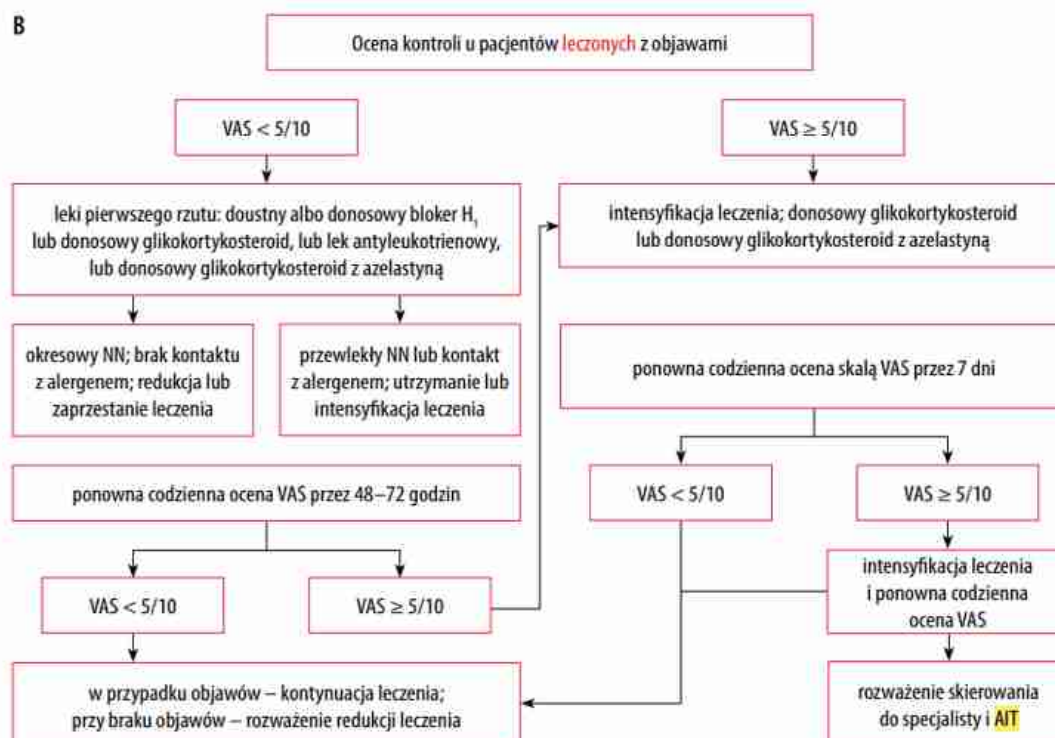
Organizacja, rok	Rekomendacje
	i/lub długoterminowych leków objawowych. Dla osób z astmą, które odnoszą korzyści z zastosowania SLIT (w przypadku współistniejącego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek), panel ekspertów oferuje następujące sugestie: - Klinicysta powinien podać pierwszą dawkę SLIT w gabinecie, a chory z astmą powinien odczekać w gabinecie co najmniej 30 minut po otrzymaniu dawki. Jeśli nie wystąpią żadne problemy, chory może kontynuować dawkowanie SLIT w domu. Chorzy otrzymujący SLIT powinni otrzymać receptę na epinefrynę do wstrzykiwań i otrzymać informacje na temat podawania tego leku. - Obecnie tylko preparaty SLIT w tabletkach do mieszanki ambrozji i roztoczy kurzu domowego oraz trawy północnej zostały zarejestrowane przez FDA do leczenia alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek lub bez. SLIT nie jest zatwierdzony przez FDA specyficznie do leczenia astmy.

AIT - immunoterapia alergenowa; AR - alergiczny nieżyt nosa; ARC - alergiczny nieżyt nosa z towarzyszącym zapaleniem spojówek; CBS - oświadczenie oparte na konsensusie (ang. *consensus based statement*); GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; SCIT - immunoterapia podskórna; SLIT - immunoterapia podjęzykowa; VAS - wizualna skala analogowa (ang. *visual analogue scale*); * i leczenia alternatywnego, jeśli dotyczy.

Rys. 15. Algorytm typu step-up u pacjentów nieleczonych (A; ARIA 2019 PL, ARIA 2020)/leczonych (B; ARIA 2019 PL, ARIA 2020, ARIA 2019), z użyciem wizualnej skali analogowej (VAS) (młodzież w wieku dojrzewania i osoby dorosłe).

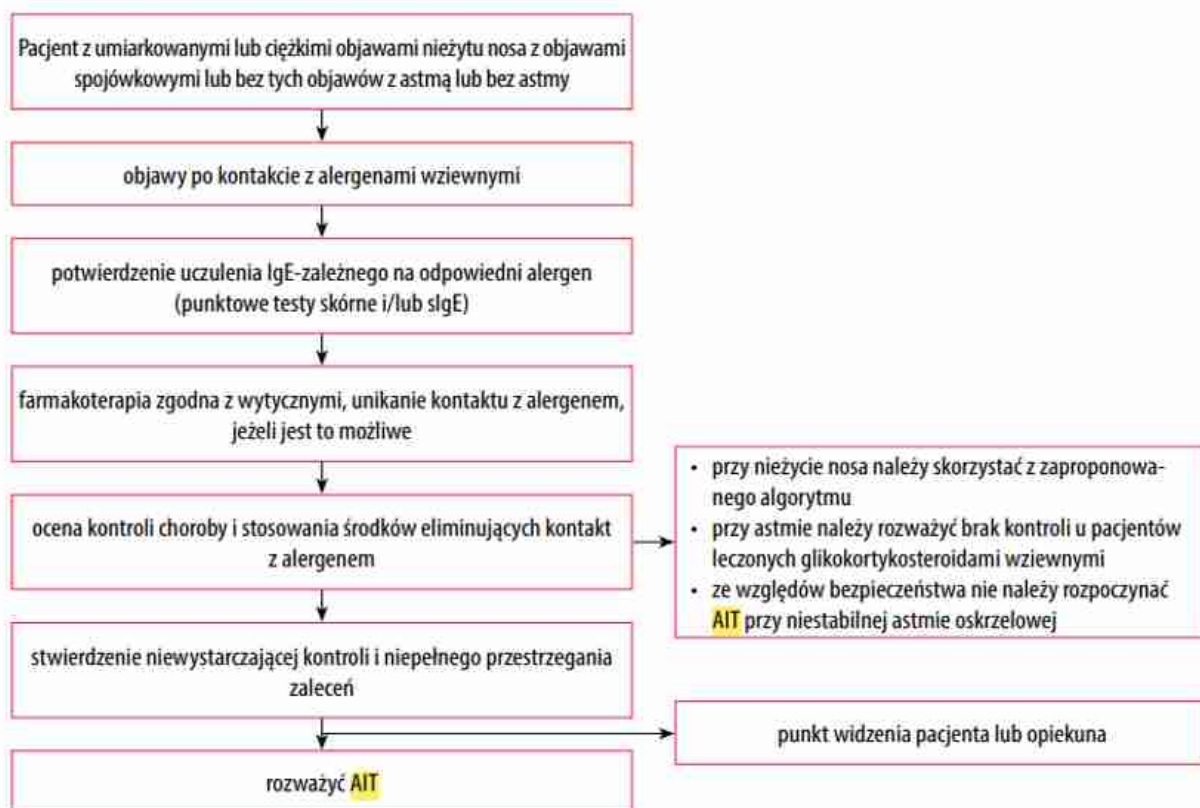


*Rozważenie donosowego glikokortykosteroidu z azelastyną, gdy wcześniejsze leczenie było nieskuteczne.



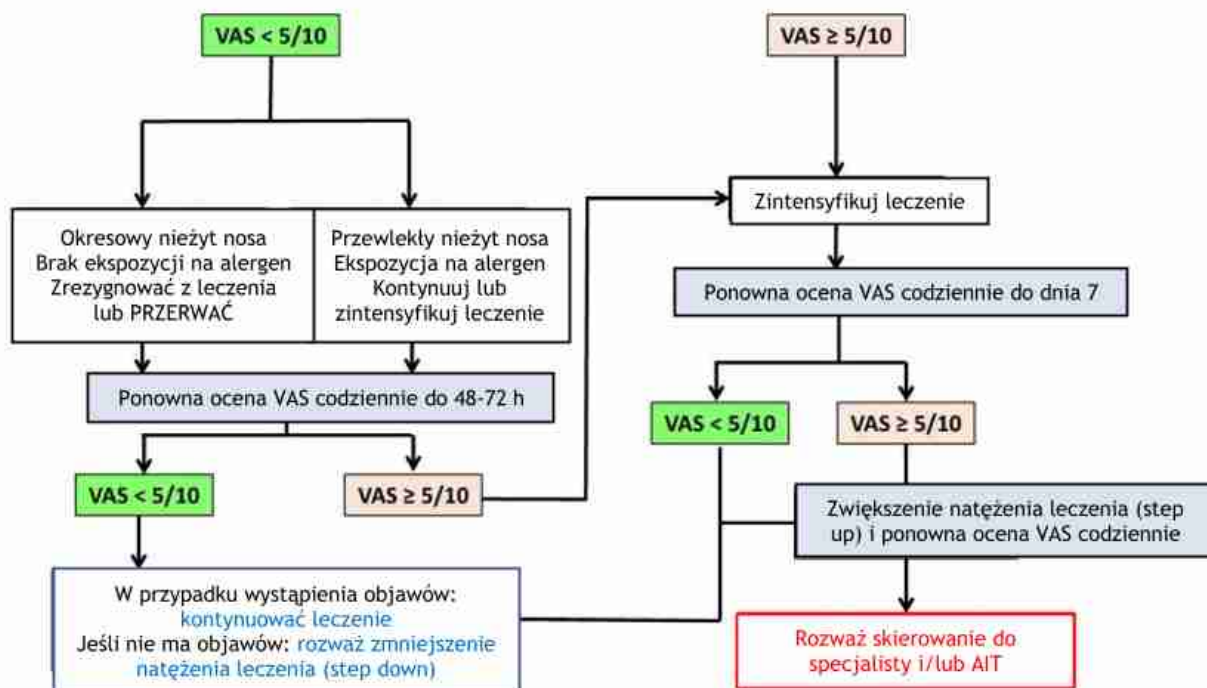
Proponowany algorytm uwzględnia etapy leczenia i preferencje pacjenta. Poziomy VAS we współczynniku. Jeśli po rozpoczęciu leczenia utrzymują się objawy oczne, należy uzupełnić postępowanie o leczenie dośpojówkowe.

Rys. 16. Schemat medycyny precyzyjnej (spersonalizowanej) w immunoterapii alergenowej (ARIA 2019 PL, ARIA 2019, ARIA-EAACI 2021*).

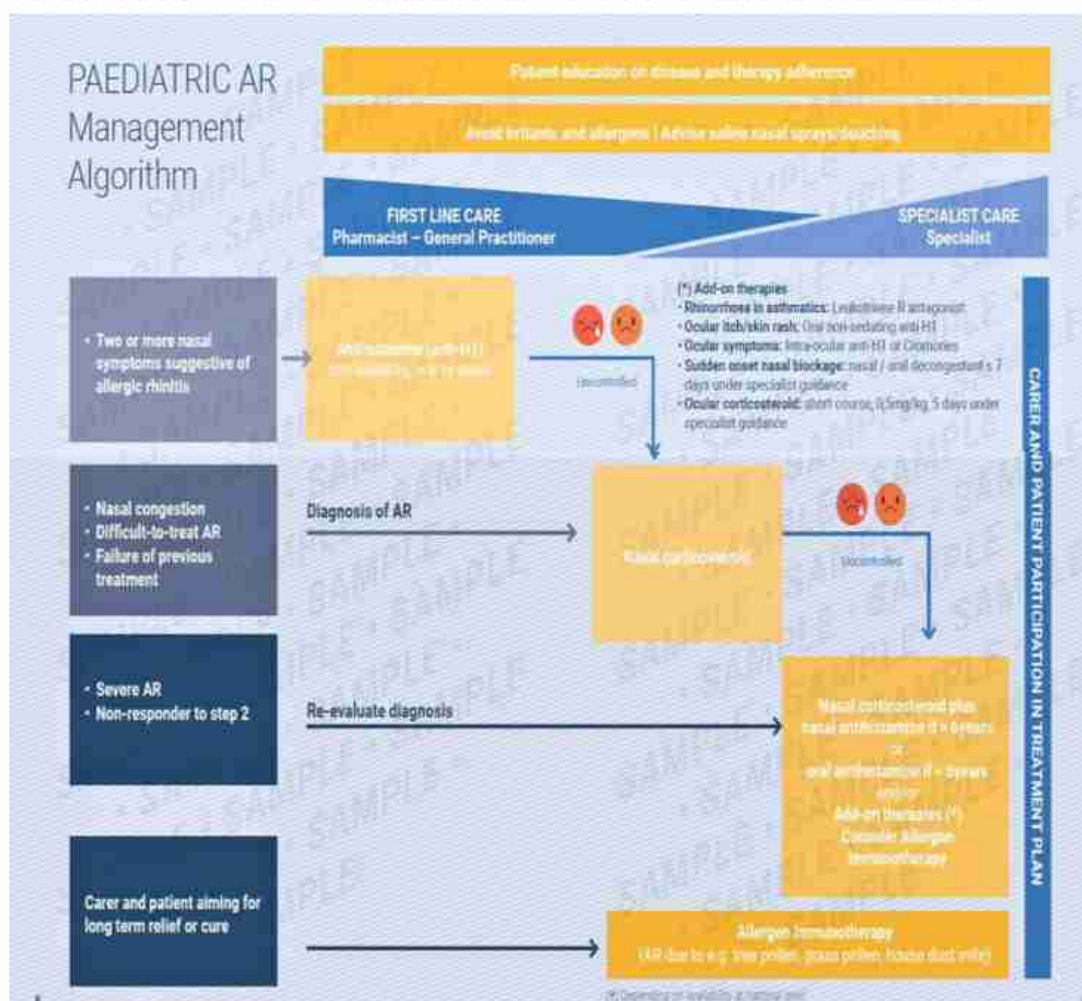


* dla ARIA-EAACI 2021 w przypadku HDM-astmy (HDM - roztocze kurzu domowego) patrz Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.

Rys. 17. Algorytm leczenia z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (VAS) młodzieży i dorosłych (ARIA-EAACI 2021).



Rys. 18. Algorytm leczenia alergicznego nieżytu nosa u dzieci (EUFOREA 2021).



2.1.9.1 Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wiele wytycznych dotyczących stosowania AIT w AR/C ± astmie, przy czym tylko 1 publikacja dotyczyła wyłącznie dzieci (EAACI 2020), w szczególności nie odnaleziono rekomendacji dla dzieci w wieku 5-11 lat. Niemniej, w większości wytycznych uwzględniono odrębne rekomendacje dla dzieci, natomiast w pozostałych założono, że rekomendacje ogólne, dla których nie wskazano wieku pacjentów, dotyczą również dzieci w wieku 5-11 lat.

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

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

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

W wytycznych ARIA immunoterapia alergenowa w ANN została uwzględniona dopiero w przypadku istotnego nasilenia objawów (VAS 5 i więcej) przy nieskuteczności farmakoterapii (ARIA 2020, ARIA-EAACI 2021). Z kolei w wytycznych polskich stwierdzono, że immunoterapia swoista jest równoległym postępowaniem mającym charakter prewencji lub profilaktyki, a nie metody wskazanej u chorych, którzy nie reagują na farmakoterapię (ARIA 2019 PL). Zgodnie z wytycznymi europejskimi EAACI AIT należy rozważyć w ANN w przypadku umiarkowanych do ciężkich objawów ANN, u chorych z potwierdzonym klinicznie istotnym uczuleniem IgE oraz z niewystarczającą kontrolą objawów pomimo leków przeciwhistaminowych i/lub miejscowych kortykosteroidów oraz unikania alergenów i/lub niedopuszczalnych skutków ubocznych leków (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 (Dykiewicz 2020). Podsumowując, w wytycznych leczenia ANN i astmy alergicznej wywołanych przez kurz domowy można stosować SLIT i SCIT (jedynie w niektórych wytycznych zalecane jest stosowanie jednego z nich), stanowiące metodę leczenia przyczynowego. Poniżej przytoczono najważniejsze zalety i wady SCIT i SLIT.

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

W związku z powyższym SLIT wydaje się technologią o lepiej udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie oraz lepiej odpowiadającą preferencjom pacjenta w wieku 5-11 lat, z uwagi na brak konieczności wstrzyknięć, częstych wizyt lekarskich, lepszą tolerancję leczenia oraz rzadsze występowanie reakcji systemowych.

2.1.10 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dzieci w wieku od 5 do 11 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).

Populacja wnioskowana różni się od populacji, w której zarejestrowany jest produkt leczniczy Acarizax® (ChPL Acarizax) - populacja wnioskowana jest ograniczona w stosunku do zarejestrowanego wskazania do pacjentów w wieku od 5 do 11 lat, tj. nie uwzględnia wskazania rejestracyjnego dotyczącego chorych w wieku 12-17 lat i 18-65 lat.

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

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM (ALK Abello A/S) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).

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

3.1 Charakterystyka interwencji

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

Tab. 17. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego, zawierający 12 SQ-HDM* w liofilizacie podjęzykowym; biały lub prawie biały wytłoczony liofilizat podjęzykowy; blistry aluminium w tekturowym pudełku; każdy blister zawiera 10 liofilizatów podjęzykowych. Produkt Acarizax® jest dostępny w następujących opakowaniach: • 30 szt., kod EAN: 05909991257521; • 90 szt., kod EAN: 05909991257538.
Kod ATC i nazwa grupy	Wyciągi alergenowe, roztocze kurzu domowego; kod ATC: V01AA03
Substancja czynna	<i>Dermatophagoides pteromyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i>
Dawkowanie	Zalecana dawka dla dzieci i osób dorosłych (w wieku od 5 do 65 lat) to jeden liofilizat podjęzykowy (12 SQ-HDM) na dobę. Należy oczekiwać, iż początek działania klinicznego wystąpi po 8-14 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia wskazują, że modyfikacja choroby występuje po okresie 3 lat stosowania immunoterapii alergenowej. Jeśli w ciągu pierwszego roku leczenia produktem Acarizax® nie występuje poprawa, nie ma wskazań do kontynuacji leczenia.
Sposób podawania	Leczenie produktem Acarizax® powinno być rozpoczynane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu chorób alergicznych. Pierwszą dawkę liofilizatu podjęzykowego należy przyjąć pod nadzorem medycznym, a pacjenta należy obserwować przez co najmniej pół godziny, w celu omówienia i ewentualnego leczenia jakichkolwiek natychmiastowych zdarzeń niepożądanych. Produkt leczniczy Acarizax® jest liofilizatem podjęzykowym. Liofilizat należy wyjąć z blistra suchymi palcami natychmiast po otwarciu blistra, a następnie umieścić pod językiem, gdzie ulegnie rozpuszczeniu. Należy przez około 1 minutę unikać połykania. Przez kolejne 5 minut nie należy spożywać pokarmów i napojów. Jeżeli leczenie produktem Acarizax® zostanie przerwane na

	okres nie dłuższy niż 7 dni, pacjent może je samodzielnie ponownie rozpocząć. Jeśli leczenie zostanie przerwane na okres dłuższy niż 7 dni, zaleca się aby pacjent skontaktował się z lekarzem przed ponownym rozpoczęciem leczenia.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Acarizax® jest immunoterapią alergenową. Immunoterapia alergenowa produktami zawierającymi alergen polega na systematycznym podawaniu alergenu osobom uczulonym, co ma na celu modyfikację odpowiedzi immunologicznej na alergen. Punktem uchwytu działania farmakodynamicznego jest układ immunologiczny, ale pełny i dokładny mechanizm działania dotyczący skutku klinicznego nie jest w pełni poznany. Wykazano, że leczenie produktem klinicznym Acarizax® indukuje wzrost stężenia przeciwciał IgG₄ swoistych dla roztoczy kurzu domowego oraz indukuje odpowiedź przeciwciał ogólnoustrojowych, które mogą współzawodniczyć z IgE w przyłączaniu alergenów kurzu domowego. To działanie jest obserwowane już po 4 tygodniach leczenia. W chorobie alergicznej układu oddechowego wywołanej roztoczem kurzu domowego Acarizax® działa przyczynowo, a jego działanie kliniczne podczas leczenia wykazano również w przypadku górnych i dolnych dróg oddechowych. Działanie ochronne produktu Acarizax® prowadzi do poprawy kontroli choroby i jakości życia, co wykazano poprzez łagodzenie objawów, zmniejszenie potrzeby stosowania innych leków oraz zmniejszenie ryzyka zaostrzeń choroby.

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

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 18. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 stycznia 2016 roku. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 grudnia 2020 roku. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22945
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Acarizax® jest wskazany do stosowania u dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatkowego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: • umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; • astma oskrzelowa, wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocze kurzu domowego. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić

	stan zaawansowania astmy u pacjenta. Produkt leczniczy Acarizax® jest wskazany do stosowania u dzieci (w wieku od 5 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu.

3.1.2 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Acarizax® nie należy stosować w następujących przypadkach:

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

3.1.3 Przedawkowanie

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

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

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Po podaniu produktu leczniczego Acarizax® należy się przede wszystkim spodziewać łagodnych do umiarkowanych miejscowych reakcji alergicznych, które mogą wystąpić w

ciągu kilku pierwszych dni i ponownie, w trakcie kontynuacji leczenia (1-3 miesiące). W przypadku większości reakcji, należy się spodziewać ich początku w ciągu 5 minut po każdym zażyciu produktu leczniczego Acarizax® oraz ich ustąpienia w ciągu minut do godzin. Mogą wystąpić cięższe reakcje alergiczne dotyczące jamy ustnej i gardła.

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

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłoszone w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w których oceniano leczenie produktem leczniczym Acarizax® dorosłych pacjentów i młodzieży (ponad 2100 pacjentów leczonych produktem leczniczym Acarizax®) z alergicznym nieżytem nosa i (lub) astmą alergiczną, wywołanymi przez alergeny roztoczy kurzu domowego oraz działania niepożądane pochodzące ze spontanicznych doniesień po wprowadzeniu leku do obrotu przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Tab. 19. Działania niepożądane zarejestrowane podczas stosowania preparatu Acarizax® u młodzieży i dorosłych (ChPL Acarizax).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie części nosowej gardła
	Często	Zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok
	Niezbyt często	Zapalenie krtani
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zaburzenia smaku
	Niezbyt często	Zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia oka	Często	Świąd oczu
	Niezbyt często	Alergiczne zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo często	Świąd uszu
	Niezbyt często	Uczucie dyskomfortu w uszach
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Podrażnienie gardła
	Często	Astma, kaszel*, dysfonia, duszność, ból jamy ustnej i gardła, obrzęk gardła
	Niezbyt często	Przekrwienie błony śluzowej nosa, uczucie dyskomfortu w nosie, obrzęk błony śluzowej nosa, rumień gardła, wyciek wodnisty z nosa, kichanie, uczucie ucisku w gardle, przerost migdałków
	Rzadko	Obrzęk krtani, uczucie zatkanego nosa, obrzęk tchawicy

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Obrzęk warg, obrzęk ust, świąd jamy ustnej
	Często	Ból brzucha, biegunka, zaburzenia połykania, niestrawność, refluks żołądkowo-przłykowy, przeczulica języka, zapalenie języka, świąd warg, owrzodzenia w jamie ustnej, ból w jamie ustnej, świąd języka, nudności, uczucie dyskomfortu w jamie ustnej, rumień śluzówki jamy ustnej, parestezje w obrębie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, obrzęk języka, wymioty
	Niezbyt często	Suchość w jamie ustnej, ból warg, owrzodzenie warg, podrażnienie przełyku, pęcherze na śluzówce jamy ustnej, powiększenie ślinianek, nadmierne wydzielanie śliny
	Rzadko	Eozynofilowe zapalenie przełyku
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd, pokrzywka
	Niezbyt często	Rumień
	Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, uczucie zmęczenia
	Niezbyt często	Złe samopoczucie, odczucie ciała obcego

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

Młodzież w wieku od 12 do 17 lat

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

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat

Ogólnie, profil bezpieczeństwa u dzieci leczonych produktem leczniczym Acarizax® był podobny do obserwowanego u dorosłych i młodzieży. Większość działań niepożądanych

miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i występowała u dzieci z podobną częstością, jak u dorosłych i (lub) u młodzieży. Ogólny profil bezpieczeństwa u dzieci z astmą był podobny jak u dzieci bez astmy. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® u dzieci opiera się przede wszystkim na danych pochodzących z międzynarodowych badań klinicznych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo (około 900 dzieci leczonych produktem leczniczym Acarizax®), podczas których w ciągu pierwszych 28 dni leczenia zbierano aktywnie określone wcześniej miejscowe działania niepożądane.

Następujące działania niepożądane obserwowano z większą częstością w badaniach u dzieci, w porównaniu z badaniami u dorosłych i młodzieży:

Bardzo często ($\geq 1/10$) występował ból brzucha, biegunka, zaburzenia smaku, język, owrzodzenie jamy ustnej, nudności, obrzęk gardła i obrzęk języka. Wszystkie te działania stanowiły wcześniej określone, oczekiwane działania niepożądane.

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zgłaszano objawy alergicznego zapalenia spojówek.

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) zgłaszano obrzęk naczynioruchowy i eozynofilowe zapalenie przetyku.

Dzieci w wieku <5 lat

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Acarizax® u dzieci w wieku <5 lat.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM w postaci liofilizatów doustnych (Acarizax®) jest refundowany w leczeniu:

- młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E) - od 1 lipca 2023 r.;
- dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatkowego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów:
 - umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy;
 - astma oskrzelowa, wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocze kurzu domowego - od 1 stycznia 2025 r. (Obwieszczenie MZ).

3.2.1 Warunki refundacji dla standaryzowanego wyciągu 12 SQ-HDM

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

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla produktu Acarizax® o dzieci w wieku od 5 do 11 lat w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).

Tab. 20. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Acarizax®, liofilizat doustny, 30 szt. kod EAN: 05909991257521 - 330,00 PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	214.7, Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku od 5 do 11 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

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

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

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

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

Wnioskowana cena zbytu netto dla preparatu Acarizax® jest zgodna z ceną obowiązującą obecnie i wynosi 330 PLN/opak. (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 12 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).

Produkt leczniczy Acarizax®, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2025 r. (233,30 PLN) i wynosi 183,99 PLN. W związku z powyższym koszt miesięcznej terapii produktem leczniczym Acarizax® spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności 30% (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy).

Wnioskowaną cenę produktu leczniczego Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM (30 liofilizatów doustnych) przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Tab. 22. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocze kurzu domowego.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2024 z dnia 24 czerwca 2024 roku; Rekomendacja nr 63/2024 z dnia 27 czerwca 2024 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	<u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Acarizax [standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina)], liofilizat podjęzykowy, 12 SQ-HDM, 30 szt., GTIN 05909991257521, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: • umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; • astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy. <u>Główne argumenty decyzji:</u> • brak badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania wnioskowanej technologii z dostępnymi komparatorami; • gorszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z lekami działającymi objawowo, brak możliwości bezpośredniej kontroli nad uogólnionymi reakcjami alergicznymi u pacjenta przyjmującego lek w domu; • wątpliwości co do efektywności kosztowej.	<u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego, D. pteronyssinus, D. farina) we wskazaniu: Leczenie dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: • umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; • astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Produkt leczniczy Acarizax jest aktualnie finansowany w leczeniu młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E). Oceniany wniosek dotyczy rozszerzenia populacji pacjentów o dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat) z powyższym wskazaniem (alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym) oraz o dorosłych chorych pacjentów z astmą oskrzelową wywołaną alergią na kurz domowy - zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem produktu Acarizax. Przedstawiona analiza kliniczna nie dostarcza badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Acarizax z komparatorem tj. aktualnie finansowanym w ocenianym wskazaniu produktem Novo-Helisen Depot. W oparciu o randomizowane badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax) względem placebo, na

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
		korzyść interwencji ocenianej stwierdzono istotnie statystycznie: • mniejsze średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa (MD= -0,96 [95%CI: -1,25; -0,55], $p<0,00001$, metaanaliza wyników badań MERIT i P001); • niższe ryzyko wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy podczas ostatnich 6 mies. badania (HR=0,66 [95%CI: 0,47; 0,93], $p=0,02$, badanie MITRA). Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wykazała, że stosowanie leku Acarizax w miejsce NovoHelisen Depot z perspektywy NFZ [dane poufne]. Przy interpretacji powyższych wyników należy mieć jednak na uwadze, że wnioskodawca nie udowodnił równorzędności porównywanych terapii (co byłoby uzasadnieniem dla przeprowadzenia CMA). Prognozowany [dane poufne] wydatków związany z finansowaniem produktu Acarizax z perspektywy NFZ, [dane poufne]. W większości odnalezionych wytycznych odniesiono się do korzystnego wpływu immunoterapii alergenowej (AIT) w populacji dorosłych zarówno z alergicznym nieżyciem nosa, jak i alergiczną astmą. Natomiast wytyczne BTS/SIGN 2019 nie zalecają AIT w leczeniu astmy. Również jedna z rekomendacji (NCPE 2023, Irlandia) refundacyjnych wskazała na niezasadne finansowanie produktu Acarizax w populacji z astmą alergiczną wywołaną alergią na kurz domowy, chyba, że uda się poprawić efektywność kosztową w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. Pozostałe z odnalezionych rekomendacje finansowe były pozytywne (ZN 2017 w odniesieniu do populacji z alergicznym nieżyciem nosa, HAS 2017 we wskazaniu tożsamym z wnioskowanym). Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w tym brak wyników analizy porównawczej w komparatorze i szacowany wpływ na budżet, ewentualne rozszerzenie populacji leczonej produktem Acarizax byłoby możliwe po pogłębieniu instrumentu dzielenia ryzyka celem obniżenia kosztów i zabezpieczenia całkowitego wpływu na budżet płatnika.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2020 z dnia 21 września 2020 roku;	<u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - Dermatophagoides pteronyssinus,	<u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae), liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 szt., kod EAN: 5909991257521, w leczeniu młodzieży

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Rekomendacja nr 68/2020 z dnia 28 września 2020 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Dermatophagoides farinae), liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 szt., kod EAN: 5909991257521, we wskazaniu: leczenie młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem [...]. <u>Główne argumenty decyzji:</u> Preparat Novo-Helisen Depot® jest aktualnie stosowany w tym wskazaniu w populacji pediatrycznej, pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatami Novo-Helisen Depot. Biorąc pod uwagę miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną, można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego. Zarówno w analizie CMA, jak i CUA przyjęto, iż produkt Acarizax będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej. Analiza wpływu na budżet wykazała, iż w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Acarizax nastąpi [...]. Natomiast przyjęcie perspektywy społecznej [...].	(w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, w kategorii dostępności: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznymi, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach nowej grupy limitowej. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Główną przesłanką za negatywną rekomendacją Prezesa Agencji jest fakt, że przedstawione analizy charakteryzują się niską wiarygodnością i wieloma ograniczeniami. Analiza kliniczna nie zawiera badań, które pozwalają na przeprowadzenie porównania Acarizax z aktywnym leczeniem, tj. produktem Novo-Helisen Depot, z uwagi na brak odpowiednich badań dla komparatora. Brak jest zatem podstaw do wnioskowania na temat wyższości którejkolwiek z ww. technologii medycznych, jak również ich zbliżonej efektywności. Włączone do przeglądu badania pozwalają jedynie na porównanie leku Acarizax z leczeniem objawowym. Pomimo wykazania w badaniach wyższości wnioskowanej technologii nad leczeniem objawowym, należy mieć na uwadze, że opcja ta jest właściwa tylko dla części pacjentów. Ograniczeniem przedstawionego porównania jest fakt, że populacja uczestnicząca w badaniach dotyczyła również osób dorosłych - mimo iż przedstawiono wyniki dla subpopulacji w wieku 12-17 lat, to pochodzą one z analizy post-hoc cechującej się niższą wiarygodnością. Należy mieć również na uwadze, że ekstrakcja danych dla subpopulacji nie była możliwa dla wszystkich ocenianych punktów końcowych (np. dla jakości życia). W badaniach nie podano informacji, czy w okresie leczenia pacjenci byli ekspozowani na czynnik wywołujący relacje alergiczne (alergeny kurzu domowego), co może zaburzać uzyskane wyniki. Podkreślenia wymaga także fakt, że przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wskazuje, że lek Acarizax

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
		charakteryzuje gorszy profil bezpieczeństwa niż leczenie objawowe. Biorąc powyższe pod uwagę, brak jest możliwości stwierdzenia, że stosowanie preparatu związane jest z przewagą korzyści zdrowotnych nad ryzykiem działań niepożądanych. Zatem wnioskowanie w zakresie wyższej skuteczności preparatu Acarizax nad dostępnym w praktyce klinicznej leczeniem objawowym obarczone jest niepewnością, zaś nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności ocenianej technologii w warunkach praktyki klinicznej, które mogłyby potwierdzić przedstawiane przez wnioskodawcę wnioski. W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) względem refundowanego komparatora oraz analizę kosztów użyteczności (CUA) względem leczenia objawowego. Wyniki CMA wskazują, że względem preparatu Novo-Helisen Depot wnioskowana technologia jest droższa, zaś wyniki CUA wskazują na wyższą skuteczność i wyższe koszty w stosunku do leczenia objawowego. Niemniej jednak również w przypadku oceny ekonomicznej istnieją liczne ograniczenia, spośród których warto wymienić niepewność założenia o porównywalnej skuteczności Acarizax i Novo-Helisen Depot przy braku przesłanek klinicznych, jak również nieuwzględnienie kosztów leczenia powikłań oraz uwzględnienie wartości użyteczności z badania dot. osób dorosłych. Ocena wpływu na budżet wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego, przy czym warto mieć na uwadze ograniczenia oszacowań dot. niepewności w zakresie liczebności populacji docelowej, niepewność założeń przyjętych na podstawie danych wnioskodawcy, jak również brak uwzględnienia kosztów leczenia objawowego. Podkreślenia wymaga fakt, że brakuje dowodów klinicznych na podobną skuteczność immunoterapii doustnej i immunoterapii podskórnej i oceniana technologia generuje wyższe koszty dla płatnika publicznego, co w ocenie Prezesa Agencji wskazuje na brak zasadności finansowania ocenianej technologii lekowej.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku; Rekomendacja nr 42/2017 z dnia 13	<u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (<i>Dematophagoides pteronyssinus</i>, <i>Dermatophagoides farinae</i>), liofilizat doustny, 12	<u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia rekomendacją produktu leczniczego Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (<i>Dematophagoides pteronyssinus</i>, <i>Dermatophagoides farinae</i>), liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 szt., kod EAN: 5909991257521, we wskazaniu: leczenie dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
lipca 2017 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	SQ-HDM, 30 szt., kod EAN: 5909991257521, we wskazaniu: leczenie dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatkowego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: - umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; - astma oskrzelowa, wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocze kurzu domowego. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla leku Acarizax stwierdzono, iż siła rekomendacji klinicznych dotyczących jego stosowania jest niska lub umiarkowana. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z predefiniowanymi komparatorami tj. lekami stosowanymi w immunoterapii podskórnej. W prezentowanych badaniach wykazano istotne statystycznie wyniki wskazujące na wzrost częstości zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu omawianej technologii medycznej tj.: dowolne zdarzenia niepożądane, zdarzenia związane z leczeniem (łagodne i umiarkowane) i zdarzenia występujące podczas leczenia, w porównaniu z komparatorem -	postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatkowego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; astma oskrzelowa, wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Acarizax we wnioskowanym wskazaniu. Główną przesłanką za negatywną rekomendacją Prezesa Agencji jest fakt, że przedstawione analizy charakteryzują się niską wiarygodnością i wieloma ograniczeniami. Analiza kliniczna nie zawiera badań, które pozwalają na przeprowadzenie porównania wnioskowanej technologii z obecnie dostępnymi komparatorami. Odnosząc się do oceny efektywności klinicznej leku Acarizax w porównaniu z immunoterapią alergenową, dla wskazania alergiczny nieżyt nosa nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych w formie badań randomizowanych, zaś dla stosowania ww. interwencji w astmie nie było możliwe porównanie wyników badań. Włączone do przeglądu badania pozwalają jedynie na porównanie leku Acarizax z leczeniem objawowym. Podkreślenia wymaga też fakt, że przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wskazuje, że lek Acarizax charakteryzuje gorszy profil bezpieczeństwa niż leczenie objawowe. Biorąc powyższe pod uwagę, brak jest możliwości stwierdzenia, że stosowanie preparatu związane jest z przewagą korzyści zdrowotnych nad ryzykiem działań niepożądanych. W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów względem refundowanych komparatorów oraz analizę kosztów użyteczności względem leczenia objawowego. Wyniki wskazują, że względem preparatu Novo-Helisen Depot wnioskowana technologia jest tańsza, zaś droższa względem preparatu Phostal. Natomiast w stosunku do leczenia objawowego wnioskowana technologia okazała się droższa i skuteczniejsza.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	grupą otrzymującą placebo. Analiza wpływu na budżet cechuje się licznymi ograniczeniami, w tym m. innymi brakiem wiarygodnego oszacowania populacji docelowej, jednakże podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji wpłynie na wzrost kosztów, zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i wspólnej. Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne - francuską (2017 r.) i szwedzką (2016 r.), odnoszące się do ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach. Obie rekomendacje były pozytywne. Rekomendacja francuska wskazuje jednak na niewielkie korzyści ze stosowania leku u pacjentów z astmą, natomiast szwedzka zwraca uwagę na brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności preparatu Acarizax. W opinii Rady brak jest uzasadnienia dla refundacji kosztów stosowania produktu leczniczego Acarizax w podanych wskazaniach.	

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla wyciągów alergenowych roztoczy kurzu domowego w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z alergicznym zapaleniem spojówek lub bez oraz z astmą oskrzelową lub bez wywołanych przez roztocze kurzu domowego u dzieci w wieku 5-11 lat. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 06.02.2025 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.

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania leku Acarizax® u dzieci w wieku 5-11 lat, co jest spowodowane niedawną rejestracją leku w tej populacji chorych.

Tab. 23. Rekomendacje refundacyjne standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM (Acarizax®) w leczeniu dzieci w wieku 5-11 lat.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE	Leczenie alergicznego nieżytu nosa z alergicznym zapaleniem spojówek lub bez wywołanych przez roztocze kurzu domowego u dzieci w wieku 5-11 lat.	W toku.
SMC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
AWTTC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji
HAS	-	Nie odnaleziono rekomendacji
NHCI	-	Nie odnaleziono rekomendacji

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

3.3 Komparatory

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

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ obecnie ze środków publicznych w Polsce spośród wyciągów alergenowych kurzu domowego w leczeniu dzieci w wieku 5-11 lat z AR finansowane są jedynie trzy preparaty **Novo-Helisen Depot®**, zawierające roztocze *D. farinae* i/lub roztocze *D. pteronyssinus* (12 SQ-HDM) w postaci zawiesiny do wstrzykiwań - wskazanie refundacyjne preparatu Novo-Helisen Depot® dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji, tj. odczulania (immunoterapii swoistej) w schorzeniach alergicznych (IgE-zależnych), takich jak: alergiczny katar (nieżyt nosa), alergiczne zapalenie spojówek, alergiczna astma oskrzelowa itd., wywoływane przez alergeny niemożliwe do wyeliminowania ze środowiska pacjenta u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 5 lat (ChPL Novo-Helisen Depot). Lek Novo-Helisen Depot® dostępny jest w ramach katalogu D1, w związku z czym dla dzieci jest bezpłatny.

W leczeniu objawowym AR u dzieci refundowane są: glikokortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe (kromony nie są refundowane).

Wykaz wszystkich preparatów stosowanych u dzieci w wieku 5-11 lat z AR wraz z poziomem finansowania przedstawiono w aneksie 7.1.

3.3.2 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Opcje leczenia w przypadku AR wywołanego przez HDM u dzieci obejmują: leczenie nefarmakologiczne (polegające na minimalizacji stopnia ekspozycji na alergeny), leczenie farmakologiczne objawowe oraz immunoterapię alergenową (Szczeklik 2024).

Leczenie nefarmakologiczne, będące pierwszym krokiem zmierzającym do opanowania objawów, to przede wszystkim unikanie ekspozycji na alergeny, a w przypadku alergicznego nieżytu nosa również płukanie nosa lub rozpylanie soli fizjologicznej, hipertonicznej lub jałowej wody morskiej, które ma na celu wypłukanie alergenów, oczyszczenie nosa i łagodzenie objawów nieżytu nosa (Szczeklik 2024). Metody stosowane w celu unikania ekspozycji na alergeny roztoczy kurzu domowego zmniejszają liczbę roztoczy, ale nie zawsze wpływają na nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i astmy (Szczeklik 2024). U pacjentów uczulonych na roztocze kurzu domowego nie udokumentowano wystarczającego uzasadnienia stosowania fizycznych lub chemicznych metod ograniczających ekspozycję na te alergeny, pojedynczo lub w skojarzeniu, ze względu na brak dowodów na skuteczność takiego postępowania (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012). W związku z powyższym, leczenie nefarmakologiczne nie stanowi

komparatora dla analizowanej interwencji, analogicznie jak to miało miejsce w pozytywnie zweryfikowanych przez AOTMiT wnioskach dla Acarizaxu (Zlecenie nr 57/2017, 108/2020 i 72/2024; AOTMiT BIP).

W leczeniu farmakologicznym w celu zmniejszania objawów alergicznego nieżytu nosa stosuje się: glikokortykosteroidy (donosowe, doustne), leki przeciwhistaminowe (doustne, donosowe, do worka spojówkowego), leki przeciwleukotrienowe (głównie montelukast), kromony (donosowo i do worka spojówkowego), leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa (donosowe, doustne), leki przeciwcholinergiczne stosowane miejscowo, omalizumab i swoistą immunoterapię alergenową (Szczeklik 2024). Leczenie operacyjne stosowane jest w szczególnych przypadkach ANN i nie stanowi komparatora w niniejszej analizie.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi opisanymi w rozdz. 2.1.9, **w ramach AIT można stosować różne preparaty SLIT i SCIT, stanowiące metodę leczenia przyczynowego. W związku z tym, preparaty SCIT i inne preparaty SLIT, jako alternatywna forma immunoterapii alergenowej, stanowią naturalny komparator dla analizowanej interwencji.**

W Polsce z alergenów kurzu domowego u dzieci w wieku 5-11 lat refundowane są jedynie 3 preparaty Novo-Helisen Depot® w postaci SCIT. Należy pamiętać, że ze względu na dostępność tylko 1 refundowanego preparatu AIT w odczulaniu na roztocze kurzu domowego, wielu pacjentów jest odczulanych w ramach rynku prywatnego, stąd w przypadku wprowadzenia finansowania preparatu Acarizax® ze środków publicznych, część pacjentów, którzy dotychczas zdecydowałoby się na zakup preparatu z rynku prywatnego (m.in. ze względu na brak aktualnie finansowanych w odczulaniu na roztocze kurzu domowego preparatów SLIT), rozpocznie terapię refundowanym preparatem Acarizax®, co zostało uwzględnione w Analizie Wpływu na Budżet (BIA Acarizax). Niemniej, mając na uwadze podobne miejsce różnych preparatów SCIT i SLIT w wytycznych klinicznych oraz treść Rozporządzenia MZ, zgodnie z którą porównanie z innymi technologiami opcjonalnymi, w tym nierefundowanymi, należy przeprowadzić dopiero w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych, w niniejszej analizie komparator główny stanowi lek Novo-Helisen Depot®, jako jedyny lek refundowany w analizowanym wskazaniu. W związku z tym, w rozdz. 3.3.3 opisano **preparat Novo-Helisen Depot®, jako główny komparator dla wnioskowanej interwencji** (wybór zgodny z poprzednimi analizami w ramach zleceń nr 57/2017, 108/2020 i 72/2024).

Zgodnie z wytycznymi immunoterapia swoista stosowana jest w skojarzeniu z leczeniem objawowym i zmniejsza z czasem zapotrzebowanie na leki doraźne i/lub leki kontrolujące chorobę, w związku z czym uznano, jak w poprzednich wnioskach dla immunoterapii Acarizax®, że **leczenie objawowe stanowi komparator dodatkowy dla analizowanej interwencji we wnioskowanym wskazaniu.**

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

3.3.3 Charakterystyka komparatora (Novo-Helisen Depot®)

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

Tab. 24. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Novo-Helisen Depot®, wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, zawieszina do wstrzykiwań. Produkt Novo-Helisen Depot® jest dostępny w zestawach zawierających: • 3 fiol. 4,5 ml (stężenia 1-3*) do leczenia początkowego, kod EAN: 05909990001118; • 2 fiol. 4,5 ml (stężenie 3) do leczenia podtrzymującego, kod EAN: 05909990766871; • 1 fiol. 4,5 ml (stężenie 3), kod EAN: 05909991047061. Dostępne jest również opakowanie zawierające: 1 fiol. 9,5 ml (stężenie 3; EAN: 05909990001132), jednak nie jest ono refundowane w Polsce.
Kod ATC i nazwa grupy	Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, kod ATC: V01AAX03
Substancja czynna	Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego: • pojedyncze: <i>Dermatophagoides pteromyssinus</i>, <i>Dermatophagoides farina</i>, • mieszanki: <i>Dermatophagoides pteromyssinus</i> + <i>Dermatophagoides farina</i>. Skład produktu dobierany jest indywidualnie w zależności od spektrum uczulenia pacjenta; nazwy poszczególnych alergenów i ich udział procentowy są podane na opakowaniu.
Wskazanie	Wyciągi alergenowe przeznaczone są do odczulania (immunoterapii swoistej) w schorzeniach alergicznych (IgE-zależnych), takich jak: alergiczny katar (nieżyt nosa), alergiczne zapalenie spojówek, alergiczna astma oskrzelowa itd., wywoływane przez alergeny niemożliwe do wyeliminowania ze środowiska pacjenta. Novo-Helisen Depot jest stosowany u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 5 lat.
Dawkowanie	Dawkowanie musi być dobrane indywidualnie; zalecenia dawkowania podane w schematach dawkowania mogą służyć jedynie jako wytyczne. Dawkowanie musi być dostosowane do indywidualnego przebiegu terapii. Indywidualny stopień wrażliwości pacjenta jest określany w oparciu o wnikliwy wywiad i diagnostykę (wynik reakcji testowej). Terapia produktem leczniczym Novo-Helisen Depot obejmuje dwa etapy: leczenie początkowe (zwiększanie dawki) oraz leczenie podtrzymujące. Całkowity okres leczenia wynosi na ogół 3 lata, w miarę możliwości rok po wyraźnym złagodzeniu objawów lub ich ustąpieniu. <u>Leczenie początkowe (zwiększanie dawki)</u> Leczenie rozpoczyna się w okresie o możliwie najmniejszym nasileniu objawów.

	Leczenie początkowe można prowadzić według jednego z trzech schematów zwiększania dawki: - Standardowy schemat zwiększania dawki (14 iniekcji), - Schemat zwiększania dawki dla wysoce wrażliwych pacjentów (23 iniekcje), - Schemat zwiększania dawki jednym stężeniem (6 iniekcji) (dotyczy tylko mieszaniny alergenów: 708 Dermatophagoides farinae 50 % + 725 Dermatophagoides pteronyssinus 50 %). Zwiększanie dawki, szczególnie u wysoce wrażliwych pacjentów, musi być dokonywane stopniowo aż do osiągnięcia indywidualnej granicy tolerancji. Stanowi ona indywidualną dawkę maksymalną, której nie wolno przekraczać. Dawka maksymalna wynosi 1,0 mL stężenia 3. Indywidualna dawka maksymalna dla danego pacjenta może być mniejsza. W trakcie zwiększania dawki iniekcje są podawane w odstępach od 7 do 14 dni. W razie wydłużenia zaleczonego odstępu pomiędzy dawkami leczenie należy kontynuować według schematu przedstawionego w Tab. 26. <u>Leczenie podtrzymujące</u> Leczenie podtrzymujące można prowadzić w sposób ciągły (całoroczny). Pierwszą dawkę leczenia podtrzymującego podaje się 14 dni po osiągnięciu indywidualnej dawki maksymalnej (zwykle 1,0 mL stężenia 3) podczas leczenia początkowego, następnie odstęp pomiędzy iniekcjami wydłuża się stopniowo do 4 do 6 tygodni. Jeśli odstęp pomiędzy dawkami podtrzymującymi zostanie wydłużony, leczenie należy kontynuować według schematu przedstawionego w Tab. 26. Szczegółowe schematy dawkowania i ich modyfikacje przedstawiono w tabelach poniżej.** U dzieci i młodzieży stosuje się ten sam schemat leczenia początkowego i podtrzymującego, jak u osób dorosłych.
Droga podania	Iniekcję podskórną należy wykonać po stronie prostowników ramienia, o szerokość dłoni ponad łokciem. Należy unikać podania donaczyniowego. Po każdej iniekcji pacjent musi pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 30 minut, po czym jego stan powinien być oceniony przez lekarza. Dawki 0,5-1 ml mogą być podzielone i podawane w obydwa ramiona celu uzyskania lepszej tolerancji. W przypadku prowadzenia w jednym dniu terapii równoległej dwoma produktami do immunoterapii alergenowej należy zachować co najmniej 30-minutowy odstęp pomiędzy iniekcjami. Drugą iniekcję można wykonać dopiero po stwierdzeniu, że pierwsza iniekcja nie wywołała reakcji niepożądaney. Terapię równoległą należy prowadzić wyłącznie według standardowego schematu zwiększania dawki lub schematu zwiększania dawki dla pacjentów wysoce wrażliwych. W celu uniknięcia skutku kumulacji zaleca się zachowanie 2-3-dniowego odstępu pomiędzy dwoma iniekcjami. Ponadto, zaleca się podanie każdego wyciągu alergenowego w oddzielne ramię. Wynik leczenia zależy m.in. od osiągnięcia indywidualnej dawki maksymalnej, która nie może być przekroczona (patrz dawkowanie).

	Podczas kontynuacji leczenia z nowego opakowania o nowym numerze serii, zmniejszenie dawki nie jest konieczne. Jeśli skład alergenów zostanie zmieniony, należy ponownie rozpocząć terapię od najniższego stężenia. Dotyczy to także przypadku wcześniejszego prowadzenia immunoterapii swoistej za pomocą innego produktu (także doustnego lub podjęzykowego). Zalecany czas trwania leczenia wynosi na ogół 3 lata.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Immunoterapia alergenowa jest obecnie jedynym sposobem leczenia przyczynowego schorzeń alergicznych IgE-zależnych. Podskórnie wstrzyknięty wyciąg alergenowy jest wchłaniany głównie przez komórki skóry prezentujące antygen, komórki dendrytyczne i makrofagi, a następnie prezentowane limfocytom T. Dokładny mechanizm odczulania nie został jeszcze dokładnie poznany. Istnieją jednak dowody wskazujące, że indukcja regulatorowych limfocytów T i (lub) czynnościowe przeorientowanie swoistych alergenowo pomocniczych limfocytów T ma szczególne znaczenie do osiągnięcia tolerancji klinicznej. Nienaruszone alergeny lub częściowo rozłożone fragmenty mogą potencjalnie reagować z przeciwciałami IgE, wywołując alergiczne reakcje niepożądane poprzez uaktywnienie komórek tucznych i granulocytów zasadochłonnych (bazofili).

* Stężenie 1 zawiera 50 TU/ml lub 7,5 PNU/ml. Stężenie 2 zawiera 500 TU/ml lub 75 PNU/ml. Stężenie 3 zawiera 5000 TU/ml lub 750 PNU/ml. Standaryzacja jest prowadzona w TU (jednostkach terapeutycznych) lub PNU (jednostkach azotu białkowego).

** Należy pamiętać o konieczności regularnego zwiększania dawki. Dawkę można zwiększyć tylko w przypadku dobrej tolerancji ostatnio podanej dawki. W przeciwnym razie należy utrzymać lub zmniejszyć ostatnio stosowaną dawkę. W przypadku wystąpienia reakcji miejscowej lub uogólnionej po podaniu produktu leczniczego proponuje się postępowanie według następujących schematów:

- ▣ Nasilona reakcja miejscowa: powtórzyć ostatnią dobrze tolerowaną dawkę lub zredukować ostatnią dawkę o 1 stopień.
- ▣ Łagodna reakcja uogólniona: zmniejszyć ostatnią dawkę o jeden stopień.
- ▣ Umiarkowana reakcja uogólniona: zmniejszyć ostatnią dawkę o 2 stopnie lub w razie potrzeby ponownie rozpocząć leczenie stężeniem 1 według standardowego schematu zwiększania dawki lub według schematu zwiększania dawki dla pacjentów wysoce wrażliwych.
- ▣ Ciężka reakcja uogólniona: ponownie rozpocząć leczenie stężeniem 1 według standardowego schematu zwiększania dawki lub według schematu zwiększania dawki dla pacjentów wysoce wrażliwych.

Decyzja o kontynuowaniu leczenia musi być podjęta na podstawie przebiegu i ciężkości reakcji alergicznych.

Tab. 25. Schemat dawkowania podczas leczenia początkowego (ChPL Novo-Helisen Depot).

Schemat standardowy, ml	Pacjenci wysoce wrażliwi, ml	Zwiększanie dawki jednym stężeniem, ml
Stężenie 1 (etykieta zielona)		
	0,05	
0,1	0,1	
0,2	0,2	
0,4	0,4	

Schemat standardowy, ml	Pacjenci wysoce wrażliwi, ml	Zwiększanie dawki jednym stężeniem, ml
	0,6	
0,8	0,8	
Stężenie 2 (etykieta pomarańczowa)		
	0,05	
0,1	0,1	
0,2	0,2	
0,4	0,4	
	0,6	
0,8	0,8	
Stężenie 3 (etykieta czerwona) - dawka maksymalna 1,0 ml stężenia 3		
	0,05	0,05
0,1	0,1	0,1
0,2	0,2	0,2
	0,3	
0,4	0,4	0,4
	0,5	
0,6	0,6	0,6
	0,7	
0,8	0,8	
	0,9	
1,0	1,0	1,0

Tab. 26. Modyfikacja dawki w razie wydłużenia odstępu podczas leczenia początkowego i podtrzymującego (ChPL Novo-Helisen Depot).

Odstęp od ostatniej iniekcji	Modyfikacja dawki
Modyfikacja dawki w razie wydłużenia odstępu podczas leczenia początkowego	
>2 tygodni	Redukcja o jedną dawkę w stosowanym schemacie dawkowania
>4 tygodni	Rozpocząć leczenie początkowe od najniższej dawki z odpowiedniego schematu dawkowania
Modyfikacja dawki w razie wydłużenia odstępu podczas leczenia podtrzymującego	
>6 do 8 tygodni	Redukcja o 1 dawkę według odpowiedniego schematu dawkowania Następnie stopniowe zwiększanie do indywidualnej dawki maksymalnej według schematu w odstępie 7 - 14 dni.
>8 tygodni	5 % ostatnio tolerowanej dawki Następnie stopniowe zwiększanie do indywidualnej dawki maksymalnej według schematu w odstępie 7 - 14 dni.
52 tygodnie	Rozpocząć zwiększanie dawki od najniższej według odpowiedniego schematu dawkowania

3.3.3.1 Status rejestracyjny komparatora

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

Tab. 27. Status rejestracyjny Novo-Helisen Depot®.

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

3.3.3.2 Przeciwwskazania

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

- nadwrażliwość na którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- niekontrolowana astma, tj. FEV1 < 70% wartości należnej,
- nieodwracalne zmiany narządu, w którym zachodzi reakcja alergiczna (np. rozedma płuc, rozstrzenie oskrzeli),
- choroby zapalne/związane z gorączkowaniem, schorzenia ciężkie ostre lub przewlekłe (np. również nowotwory złośliwe, aktywna gruźlica),
- istotna klinicznie niewydolność serca/krążenia - przy schorzeniach sercowo-naczyniowych zwiększone ryzyko działań niepożądanych po podaniu adrenaliny,
- choroby układu immunologicznego (np. ciężkie układowe choroby autoimmunologiczne, choroby spowodowane kompleksami immunologicznymi, zaburzenia odporności, stwardnienie rozsiane),
- ciężkie zaburzenia psychiczne.

3.3.3.3 Przedawkowanie

Przedawkowanie może wywołać reakcje alergiczne, które mogą prowadzić do wstrząsu anafilaktycznego. Lekarze, pielęgniarki i personel medyczny prowadzący immunoterapię powinni mieć przygotowany zestaw przeciwwstrząsowy oraz być przeszkoleni w leczeniu reakcji anafilaktycznych. Leczenie należy prowadzić zgodnie z obowiązującymi krajowymi i międzynarodowymi zaleceniami.

3.3.3.4 Działania niepożądane

Nawet jeżeli dokładnie przestrzega się odstępów pomiędzy iniekcjami i indywidualnego zwiększania dawki, należy się liczyć z możliwością wystąpienia nasilonych objawów miejscowych w miejscu wstrzyknięcia (np. zaczerwienienie, świąd, obrzęk) i (lub) reakcji systemowych (np. duszność, uogólniony świąd, rumień). Niekiedy mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne.

Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą wystąpić od kilku sekund do kilku minut po iniekcji, nawet przed rozwinieniem się reakcji miejscowej w miejscu wstrzyknięcia.

Do typowych objawów reakcji anafilaktycznych należą swędzenie oraz uczucie gorąca na języku i pod nim i w gardle, duszność, świąd i uczucie pieczenia na dłoniach i (lub) podszewkach stóp, uogólniona pokrzywka, świąd, spadek ciśnienia tętniczego, zawroty głowy, złe samopoczucie.

Działania niepożądane mogą też wystąpić kilka godzin po wstrzyknięciu produktu Novo-Helisen Depot.

Przegląd działań niepożądanych po podaniu produktu Novo-Helisen Depot zawierającego roztocza kurzu domowego w 4 badaniach klinicznych z zastosowaniem standardowego schematu zwiększania dawki (14 iniekcji) u 659 pacjentów (276 dorosłych, 126 pacjentów w wieku młodzieńczym i 257 dzieci), sklasyfikowanych według klasyfikacji układów i narządów (SOC) i częstości zgodnie ze Słownikiem Medycznym MedDRA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 28. Działania niepożądane dla standardowego schematu zwiększania dawki według SOC oraz częstości występowania (ChPL Novo-Helisen Depot).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zapalenie spojówek, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Alergiczne zapalenie spojówek, podrażnienie oka, ból oka, świąd oka
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Bładość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Astma, kaszel
	Niezbyt często	Uczucie dławienia, suchość w gardle, duszność, obrzęk krtani, niedrożność nosa, ból jamy ustnej i gardła, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, wyciek z nosa, podrażnienie gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Ból brzucha, ból w dole brzucha, świąd warg
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Rumień, świąd, wysypka, pokrzywka
	Niezbyt często	Zimne poty, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, wysypka polekowa, wysypka plamisto-grudkowa, reakcja skórna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	Niezbyt często	Ból stawów, ból szyi, ból kręgosłupa
Zaburzenia ogólne i stany	Często	W miejscu wstrzyknięcia: rumień, nadwrażliwość,

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
w miejscu podania		stwardnienie, obrzęk, grudka, świąd, wysypka, opuchlizna, pokrzywka; opuchlizna
	Niezbyt często	W miejscu wstrzyknięcia: plamka, guzek, ból, reakcja w miejscu podania, ciepło; Astenia, dyskomfort w klatce piersiowej, ziarniniak, złe samopoczucie, ból, obrzęk obwodowy, gorączka; uczucie ciała obcego
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zmniejszona wymuszona objętość wydechowa

Działania niepożądane mogą występować częściej przy stosowaniu schematu zwiększania dawki jednym stężeniem w porównaniu do standardowego schematu zwiększania dawki. Ponadto działania niepożądane w schemacie zwiększania dawki jednym stężeniem mogą wystąpić wcześniej w okresie zwiększania dawki niż w trakcie standardowego schematu zwiększania dawki. Nasilenie ogólnoustrojowych reakcji alergicznych nie było zwiększone w porównaniu ze standardowym schematem zwiększania dawki.

Przegląd działań niepożądanych po podaniu produktu Novo-Helisen Depot zawierającego roztocza kurzu domowego w 1 badaniu klinicznym z zastosowaniem schematu zwiększania dawki tylko stężeniem 3 (6 iniekcji) u 75 pacjentów (42 dorosłych i 33 pacjentów w wieku młodzieńczym), sklasyfikowanych według klasyfikacji układów i narządów (SOC) i częstości zgodnie ze Słownikiem Medycznym MedDRA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 29. Działania niepożądane dla schematu zwiększania dawki jednym stężeniem według SOC i częstości występowania (ChPL Novo-Helisen Depot).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Reakcja anafilaktyczna*, nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zaburzenia zdolności motorycznych, zatokowy ból głowy, senność
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel, duszność, ból jamy ustnej i gardła, wyciek z nosa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów, ból kończyn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	W miejscu wstrzyknięcia: rumień, ból, świąd, opuchlizna
	Często	W miejscu wstrzyknięcia: stwardnienie, obrzęk, grudka, wysypka, Astenia, zmęczenie
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszona wymuszona objętość wydechowa

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: $<1/10\ 000$; nieznany (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

*reakcja anafilaktyczna wystąpiła tylko u 1 z 75 pacjentów leczonych zgodnie ze schematem zwiększania dawki jednym stężeniem w wyżej wymienionym badaniu klinicznym.

Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży leczonych produktem Novo-Helisen Depot zawierającym wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego z zastosowaniem standardowego schematu zwiększania dawki oraz schematu zwiększania dawki jednym stężeniem jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa u dorosłych. W tych grupach wiekowych nie należy się spodziewać innych działań niepożądanych.

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

Celem leczenia ANN jest kontrola objawów i zmniejszenie stanu zapalnego (EAACI 2018 - wytyczne EAACI). Zidentyfikowano trzy dokumenty organizacji międzynarodowych odnoszące się do punktów końcowych w leczeniu alergicznego nieżytu nosa – WAO 2007, EMA 2009 i EAACI 2014. Wszystkie z wyżej wymienionych organizacji zajmują podobne stanowisko odnośnie rekomendowanych efektów stosowania immunoterapii alergenowej. W leczeniu AR z/bez współtowarzyszącej astmy alergicznej, pierwszorzędowe punkty końcowe powinny odzwierciedlać zarówno nasilenie objawów, jak i zużycie leków przeciwalergicznym stosowanych w celu złagodzenia objawów. Wszystkie dokumenty podkreślają fakt braku istnienia zwalidowanej skali, która pozwala ocenić oba te aspekty z osobna, jak również zintegrować je w jednej skali. Zgodnie z wytycznymi EMA i WAO, w ocenie nasilenia objawów ANN można zastosować czterostopniową skalę: 0 = brak objawów, 1 = objawy o łagodnym nasileniu, 2 = objawy o umiarkowanym nasileniu, 3 = objawy o ciężkim nasileniu. Brak jest zwalidowanej skali opisującej zużycie leków przeciwalergicznym, choć zaleca się przypisanie różnych wag różnym grupom leków: leki przeciwhistaminowe - 1 punkt, donosowe GKS - 2 punkty, doustne GKS - 3 punkty. Ocena jakości życia czy bezpieczeństwa zalecane są do rozważenia jako drugorzędowe punkty końcowe.

W analizie uwzględniono również punkty końcowe charakterystyczne dla częstych stanów towarzyszących AR, tj. zapalenia spojówek i astmy. W przypadku zapalenia spojówek w badaniach oceniane są m.in. nasilenie objawów AC i zużycie leków przeciwalergicznym w AC. W przypadku astmy do celów leczenia należą: osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów i normalnej aktywności życiowej (w tym zdolności podejmowania wysiłku) oraz zminimalizowanie ryzyka zgonów i zaostrzeń, utrwalonej obturacji oskrzeli i skutków niepożądanych leczenia (Szczeklik 2024, GINA 2024). Wytyczne EMA 2015 zawierają następujące zalecenia odnośnie wyboru punktów końcowych na potrzeby oceny skuteczności nowych leków w leczeniu astmy: ocena funkcji płuc (oceny należy dokonywać poprzez ocenę zmian w zakresie parametrów spirometrycznych, tj. natężonej objętości

wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁), szczytowego przepływu wydechowego (PEF), pojemności życiowej czy wskaźników przepływu wydechowego), ocena zaostrzeń astmy, ocena objawów astmy (z uwzględnieniem objawów występujących w ciągu dnia i w porze nocnej, zaleca się ocenę m.in. dni wolnych od objawów oraz liczby przebudzeń w nocy), stosowanie leków doraźnych (odzwierciedla stopień kontroli / braku kontroli astmy), ocena kontroli astmy przy pomocy złożonych wskaźników/skal, redukcja zużycia leków stosowanych przewlekłe, jakość życia. W przypadku immunoterapii alergenowej u pacjentów z astmą, zaleca się ocenę redukcji zużycia leków stosowanych przewlekłe, ocenę funkcji płuc, liczby zaostrzeń oraz ocenę kontroli astmy przy pomocy złożonych wskaźników/skal.

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

Do oceny efektywności klinicznej leku Acarizax®, mając na uwadze powyższe, wybrano następujące punkty końcowe:

- nasilenie objawów i/lub zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa i/lub zapaleniu spojówek i/lub astmie,
- odsetek dni bez objawów AR i/lub z łagodnymi objawami AR lub z zaostrzeniem AR,
- parametry związane z funkcjonowaniem dróg oddechowych (rynometria, spirometria, itp.),
- odsetek zaostrzeń astmy, odsetek nocnych wybudzeń z powodu astmy, odsetek dni bez objawów astmy,
- zużycie leków doraźnych i/lub leków stosowanych przewlekłe w astmie,
- jakość życia,
- stężenie przeciwciał IgE, IgG₄, czynników blokujących IgE.

W ocenie bezpieczeństwa leku Acarizax® uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu dla oceny bezpieczeństwa immunoterapii (m.in. reakcje anafilaktyczne, ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, zdarzenia leczone adrenaliną/epinefryną, ciężki miejscowy obrzęk, obrzęk jamy ustnej i/lub gardła, eozynofilowe zapalenie przełyku),
- miejscowe zdarzenia niepożądane,
- zgony.

4.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną) i opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania pozwalające na ocenę efektywności praktycznej standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM u dzieci w wieku od 5 do 11 lat w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).

5 Immunoterapia alergenowa w trakcie epidemii COVID-19

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM w postaci liofilizatu doustnego (produkt leczniczy Acarizax®) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E), w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami tj. preparatem Novo-Helisen Depot® (komparator główny) oraz leczeniem objawowym (komparator dodatkowy).

Wnioskowane wskazanie dla produktu Acarizax® jest węższe niż wskazanie rejestracyjne (ChPL Acarizax), tj. nie uwzględnia młodzieży w wieku 12-17 lat (refundacja od 1 lipca 2023 r.) oraz dorosłych w wieku 18-65 lat (refundacja od 1 stycznia 2025 r.).

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

Tab. 30. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dzieci w wieku od 5 do 11 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).
Interwencja (I)	Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i> , zawierający 12 SQ-HDM w liofilizacie podjęzykowym.
Komparator (C)	- Novo-Helisen Depot® (komparator główny), - leczenie objawowe (komparator dodatkowy)
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: - nasilenie objawów i/lub zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa i/lub zapaleniu spojówek i/lub astmie, - odsetek dni bez objawów AR i/lub z łagodnymi objawami AR lub z zaostrzeniem AR, - parametry związane z funkcjonowaniem dróg oddechowych (rynometria, spirometria, itp.), - odsetek zaostrzeń astmy, odsetek nocnych wybudzeń z powodu astmy, odsetek dni bez objawów astmy, - zużycie leków doraźnych i/lub leków stosowanych przewlekłe w astmie, - jakość życia, - stężenie przeciwciał IgE, IgG4, czynników blokujących IgE. Ocena bezpieczeństwa: - zdarzenia niepożądane łącznie,

Kryterium	Charakterystyka
	• zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu dla oceny bezpieczeństwa immunoterapii (m.in. reakcje anafilaktyczne, ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, zdarzenia leczone adrenaliną/epinefryną, ciężki miejscowy obrzęk, obrzęk jamy ustnej i/lub gardła, eozynofilowe zapalenie przetyku), • miejscowe zdarzenia niepożądane, • zgony.
Typ badań (S)	• Badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

7 Aneks

7.1 Refundowane technologie medyczne

Tab. 31. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu AR u dzieci w wieku 5-11 lat (Obwieszczenie MZ).*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa burtto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Pozio m odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Immunoterapia											
Alergeny kurzu domowego	Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 50 TU/ml lub 50 PNU/ml; 2 - 500 TU/ml lub 500 PNU/ml; 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	3 fiol.po 4,5 ml (stężenia 1-3)	05909990001118	214.1	330,92	357,39	378,84	402,31	402,31	ryczałt	19,41
Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego	Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	1 fiol.po 4,5 ml (stężenie 3)	05909991047061	214.1	490,00	529,20	560,95	583,02	348,15	ryczałt	251,67
Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego	Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	2 fiol.po 4,5 ml (stężenie 3)	05909990766871	214.1	980,00	1058,40	1121,90	1152,86	696,31	ryczałt	490,15
Leczenie objawowe											
Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas	Diprophos, zawiesina do wstrzykiwań, 6,43+2,63 mg/ml	5 ampulek po 1 ml	05909990121625	81.1	50,00	54,00	57,24	68,41	68,41	50%	34,16
Dexamethasonum	Demezoon, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	81.2	21,50	23,22	24,61	32,08	32,08	ryczałt	3,20
Dexamethasonum	Demezoon, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	81.2	43,00	46,44	49,23	60,04	60,04	ryczałt	5,69
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991484729	81.2	231,80	250,34	265,37	285,78	285,78	ryczałt	28,44
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	81.2	233,92	252,63	267,80	288,21	288,21	ryczałt	28,44
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	81.2	46,78	50,52	53,56	64,37	64,37	ryczałt	5,69
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	81.2	464,20	501,34	531,41	559,19	559,19	ryczałt	56,89
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991472603	81.2	92,90	100,33	106,35	121,16	121,16	ryczałt	11,38
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	81.2	93,57	101,06	107,11	121,92	121,92	ryczałt	11,38

Acarizax® w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	81.2	15,60	16,85	17,86	22,66	16,09	ryczałt	8,79
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	20 szt.	05900411007351	81.2	233,94	252,66	267,82	288,23	288,23	ryczałt	25,60
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	20 szt.	05900411007276	81.2	46,79	50,53	53,57	64,38	64,37	ryczałt	5,13
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	81.2	7,80	8,42	8,96	11,75	8,05	ryczałt	6,21
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	20 szt.	05900411007313	81.2	93,58	101,07	107,13	121,94	121,94	ryczałt	10,24
Methylprednisoloni acetat	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol. po 1 ml	05909990154814	82.2	9,70	10,48	11,10	15,33	15,33	50%	7,67
Methylprednisoloni acetat + Lidocaini hydrochloridum	Depo-Medrol z Lidokainą, zawiesina do wstrzykiwań, 40+10 mg/ml	1 fiol. po 1 ml	05909990236312	82.2	10,00	10,80	11,45	15,68	15,33	50%	8,02
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 16 mg	50 szt.	05909990683215	82.3	30,00	32,40	34,34	44,12	44,12	ryczałt	11,38
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990683123	82.3	6,00	6,48	7,02	9,74	8,33	ryczałt	4,61
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990835539	82.3	22,68	24,49	25,96	33,31	33,31	ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990834501	82.3	6,00	6,48	7,02	9,74	8,33	ryczałt	4,61
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	05909990834464	82.3	11,34	12,25	12,98	17,68	16,66	ryczałt	4,43
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990316618	82.3	22,69	24,51	25,97	33,32	33,32	ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990316519	82.3	5,98	6,46	7,00	9,72	8,33	ryczałt	4,59
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	82.4	8,90	9,61	10,18	13,13	9,09	ryczałt	7,24
Prednisolonum	Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991356712	82.4	25,00	27,00	28,62	36,36	36,36	ryczałt	4,27
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	82.5	8,60	9,29	9,85	10,72	1,51	ryczałt	9,65
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5	18,70	20,20	21,41	25,84	15,07	ryczałt	12,57
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5	25,00	27,00	28,62	35,64	30,14	ryczałt	8,79
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	82.5	26,00	28,08	29,76	37,67	37,67	ryczałt	4,80
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	82.5	11,30	12,20	12,94	15,47	7,53	ryczałt	10,03
Fluticasoni propionas	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	2 poj. po 120 daw.	05908289660371	196.0	21,80	23,54	24,96	31,09	25,90	50%	18,14
Fluticasoni propionas	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę donosową	1 poj. po 120 daw.	05909990570720	196.0	10,90	11,77	12,47	16,20	12,95	50%	9,73
Fluticasoni propionas	Flixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	poj. 10 ml (120 dawek)	05909990933839	196.0	11,05	11,93	12,65	16,38	12,95	50%	9,91

Acarizax® w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniocy
Mometasoni fuoras	Momester, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	140 dawek	05909991195366	196.0	11,60	12,53	13,28	17,46	15,11	50%	9,91
Mometasoni furoas	Metmin, aerozol do nosa, 50 µg/dawkę	1 but.po 140 dawek	05909991141004	196.0	10,85	11,72	12,42	16,60	15,11	50%	9,05
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	15,11	15,11	50%	7,56
Mometasoni furoas	Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 but.po 140 dawek	05909991099688	196.0	9,55	10,31	10,93	15,11	15,11	50%	7,56
Mometasoni furoas	Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	2 but.po 140 daw.	05909991099695	196.0	19,10	20,63	21,87	28,60	28,60	50%	14,30
Cetirizine dihydrochloride	Amertil, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909990410729	207.1	6,00	6,48	7,02	9,86	9,00	30%	3,20
Cetirizine dihydrochloride	Amertil, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990410736	207.1	9,28	10,02	10,63	14,64	13,51	30%	4,66
Cetirizini dihydrochloridum	Alermed, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990910793	207.1	10,00	10,80	11,45	15,46	13,51	30%	6,00
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990569441	207.1	9,99	10,79	11,44	15,45	13,51	30%	5,39
Cetirizini dihydrochloridum	Amertil, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05907695215250	207.1	17,95	19,39	20,55	27,07	27,01	30%	7,34
Cetirizini dihydrochloridum	Letizen, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909990869725	207.1	6,57	7,10	7,64	10,48	9,00	30%	4,18
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990184637	207.1	9,99	10,79	11,44	15,45	13,51	30%	5,99
Desloratadinum	Dasselta, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991032838	207.1	10,10	10,91	11,57	15,58	13,51	30%	6,12
Desloratadinum	Dasselta, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991032852	207.1	29,34	31,69	33,59	41,65	40,52	30%	13,29
Desloratadinum	Delortan, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990969654	207.1	8,93	9,64	10,23	14,24	13,51	30%	4,78
Desloratadinum	Delortan, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909990969678	207.1	25,45	27,49	29,14	37,20	37,20	30%	11,16
Desloratadinum	Deslodyna, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990964611	207.1	10,10	10,91	11,57	15,58	13,51	30%	5,51
Desloratadinum	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991359454	207.1	7,00	7,56	8,10	12,11	12,11	30%	3,63
Desloratadinum	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	08901175035427	207.1	14,38	15,53	16,46	22,98	22,98	30%	6,89
Desloratadinum	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991359478	207.1	21,55	23,27	24,67	32,73	32,73	30%	9,82
Desloratadinum	Dynid, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990979981	207.1	8,50	9,18	9,73	13,74	13,51	30%	4,28

Acarizax® w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniocy
Desloratadinum	Dynid, tabl., 5 mg	60 szt.	05902020241669	207.1	16,50	17,82	18,89	25,41	25,41	30%	7,62
Desloratadinum	Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2.5 mg	30 szt.	05909990981359	207.1	6,53	7,05	7,59	9,83	6,75	30%	5,11
Desloratadinum	Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	30 szt.	05909990981373	207.1	13,05	14,09	14,94	18,95	13,51	30%	9,49
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909991499785	207.1	17,00	18,36	19,46	25,98	25,98	30%	7,79
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909991480172	207.1	17,15	18,52	19,63	26,15	26,15	30%	7,85
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909990994533	207.1	17,90	19,33	20,49	27,01	27,01	30%	8,10
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991499792	207.1	25,50	27,54	29,19	37,25	37,25	30%	11,18
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991480189	207.1	25,70	27,76	29,42	37,48	37,48	30%	11,24
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909990994540	207.1	25,75	27,81	29,48	37,54	37,54	30%	11,26
Levocetirizine	Zyx, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05907695215014	207.1	24,35	26,30	27,87	34,10	25,21	30%	14,80
Levocetirizini dihydrochloridum	Alergimed, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	08595566452292	207.1	9,63	10,40	11,03	15,04	13,51	30%	5,58
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	20 szt.	05909990656929	207.1	9,60	10,37	10,99	13,83	9,00	30%	7,53
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990656936	207.1	12,20	13,18	13,96	17,76	12,60	30%	8,94
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990656943	207.1	14,40	15,55	16,48	20,49	13,51	30%	11,03
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991462475	207.1	28,40	30,67	32,51	40,57	40,52	30%	12,21
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991192600	207.1	33,95	36,67	38,87	46,93	40,52	30%	18,57
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 tabl.	05909991449186	207.1	28,70	31,00	32,85	40,91	40,52	30%	12,55
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990904129	207.1	13,75	14,85	15,75	19,55	12,60	30%	9,66
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05906414000726	207.1	18,57	20,06	21,25	27,48	25,21	30%	8,85
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05906414000733	207.1	27,85	30,08	31,88	39,63	37,81	30%	11,84

Acarizax® w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Pozom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990790807	207.1	9,00	9,72	10,30	14,10	12,60	30%	5,28
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05902020241133	207.1	18,10	19,55	20,73	26,96	25,21	30%	9,31
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05902020241140	207.1	27,10	29,27	31,03	38,78	37,81	30%	12,31
Levocetirizini dihydrochloridum	Nossin, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909991060589	207.1	9,08	9,81	10,39	14,19	12,60	30%	5,37
Levocetirizini dihydrochloridum	Zyx, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990765034	207.1	13,45	14,53	15,40	19,20	12,60	30%	9,34
Levocetirizini dihydrochloridum	Zyx, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05907695215267	207.1	27,75	29,97	31,77	39,52	37,81	30%	11,74
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990739233	207.1	11,02	11,90	12,61	16,62	13,51	30%	7,16
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990223343	207.1	22,04	23,80	25,23	31,75	27,01	30%	12,84
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990223350	207.1	35,10	37,91	40,19	48,25	40,52	30%	19,89
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990795420	207.1	11,20	12,10	12,82	16,83	13,51	30%	6,63
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990670253	207.1	22,14	23,91	25,35	31,87	27,01	30%	11,66
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990670260	207.1	33,30	35,96	38,12	46,18	40,52	30%	16,04
Loratadinum	Loratan, kaps. miękkie, 10 mg	30 szt.	05909990909049	207.1	11,50	12,42	13,17	17,18	13,51	30%	6,95
Rupatadinum	Rupaller, tabl., 10 mg	100 szt.	05909991429881	207.1	23,33	25,20	26,71	35,28	35,28	30%	10,58
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 butelka 10 ml	05909991103811	207.2	6,29	6,79	7,33	10,66	10,66	30%	2,88
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 butelka 20 ml	05909991103835	207.2	11,10	11,99	12,71	18,27	18,27	30%	4,93
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, syrop, 5 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990851119	207.2	9,24	9,98	10,57	13,90	11,25	30%	5,43
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, roztwór doustny, 1 mg/ml	75 ml	05909990781515	207.2	7,68	8,29	8,83	11,44	8,44	30%	5,53
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 but. 20 ml	05909991386672	207.2	10,90	11,77	12,47	18,03	18,03	30%	5,41
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 but. 20 ml	05909991457020	207.2	11,48	12,40	13,14	18,70	18,70	30%	5,61

Acarizax® w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Pozio m odpłatności	Dopłat a świadczeniobiorcy
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml	20 ml	05909990184736	207.2	10,90	11,77	12,47	18,03	18,03	30%	5,41
Desloratadinum	Delortan, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 120 ml	05909990969364	207.2	8,62	9,31	9,87	13,78	13,50	30%	4,33
Desloratadinum	Deslodyna, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	150 ml (but.)	05909990964574	207.2	12,20	13,18	13,96	18,50	16,88	30%	6,01
Desloratadinum	Dynid, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	150 ml	05909990975921	207.2	10,78	11,64	12,34	16,88	16,88	30%	5,06
Desloratadinum	Hitaxa, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 150 ml	05909990981458	207.2	14,00	15,12	16,03	20,57	16,88	30%	8,75
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990904099	207.2	16,58	17,91	18,98	24,54	22,51	30%	7,90
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05902020241713	207.2	15,16	16,37	17,36	22,92	22,51	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	15,36	16,59	17,58	23,14	22,51	30%	7,38
Levocetirizini dihydrochloridum	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990619627	207.2	16,86	18,21	19,30	24,86	22,51	30%	9,10
Loratadinum	Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml	120 ml	05909990739318	207.2	8,60	9,29	9,85	13,76	13,50	30%	4,31
Loratadinum	Loratan, syrop, 5 mg/5 ml	125 ml	05909990839018	207.2	11,00	11,88	12,59	16,61	14,07	30%	6,08

* część z wymienionych leków dostępna jest bezpłatnie w ramach listy D1 (dla osób do ukończenia 18. roku życia; w tym preparaty Novo-Helisen Depot®).

Spis rysunków

Rys. 1. Częstość występowania ARC u dzieci w wieku 6-7 lat w Polsce na tle innych krajów na podstawie wyników fazy 3 badania ISAAC (Ait-Khaled 2009).	24
Rys. 2. Częstość występowania ARC u dzieci w wieku 6-7 lat na świecie na podstawie wyników 3 fazy badania ISAAC (Ait-Khaled 2009).	25
Rys. 3. Współwystępowanie alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek z astmą i egzemą u dzieci w wieku 6-7 lat w badaniu ISAAC (Mallol 2013).	25
Rys. 4. Występowanie nieżytów nosa (NN), alergicznych nieżytów nosa (ANN), astmy, objawów świszczącego oddechu oraz egzemy i zmian skórnych u dzieci w wieku 6-7 lat wg danych kwestionariuszowych programu ECAP (n = 4510).	27
Rys. 5. Występowanie alergicznych nieżytów nosa (ANN) u dzieci w Lublinie w latach 1995-2006 (Emeryk 2012a).	29
Rys. 6. Częstość współwystępowania poszczególnych chorób z AR u dzieci z Kanady i Wielkiej Brytanii (Romano 2023).	32
Rys. 7. Wyniki kwestionariusza CHQ u dzieci z AR i bez alergii (Romano 2023)	35
Rys. 8. Średnia liczba godzin w ciągu minionego tygodnia poświęconych na prace domowe przez opiekunów dzieci z AR±astma vs opiekunów dzieci zdrowych (Romano 2024).	36
Rys. 9. Średnia liczba godzin w ciągu minionego tygodnia poświęconych na prace domowe przez opiekunów dzieci z AR±astma vs opiekunów dzieci zdrowych (Romano 2023)	37
Rys. 10. Roczna częstość poszukiwania pomocy medycznej przez opiekunów dzieci chorych na AR±astma vs opiekunów dzieci zdrowych u poszczególnych specjalistów (Romano 2024).	37
Rys. 11. Roczna częstość poszukiwania pomocy medycznej przez opiekunów dzieci chorych na AR±astma vs opiekunów dzieci zdrowych u poszczególnych specjalistów (Romano 2023).	38
Rys. 12. Zmiany średnich rocznych wydatków na leki na AR według grup wiekowych (A) oraz średnich rocznych kosztów wizyt u lekarza rodzinnego w związku z AR, astmą i egzemą w podziale na grupy wiekowe (B) w latach 2010-2018 w Norwegii (Parr 2022).	40
Rys. 13. Liczba dodatkowych pacjentolat z umiarkowanym do ciężkiego AR u dzieci, u których AIT rozpoczęto w wieku 7 i 12 lat w porównaniu do dzieci, u których AIT rozpoczęto w wieku 5 lat (Hamelmann 2024b).	51
Rys. 14. Odsetek dzieci z AR, u których rozwinęła się astma w zależności od wieku, w którym rozpoczęto AIT (Hamelmann 2024b).	51
Rys. 15. Algorytm typu step-up u pacjentów nieleczonych (A; ARIA 2019 PL, ARIA 2020)/leczonych (B; ARIA 2019 PL, ARIA 2020, ARIA 2019), z użyciem wizualnej skali analogowej (VAS) (młodzież w wieku dojrzewania i osoby dorosłe).	64
Rys. 16. Schemat medycyny precyzyjnej (spersonalizowanej) w immunoterapii alergenowej (ARIA 2019 PL, ARIA 2019, ARIA-EAACI 2021*).	65
Rys. 17. Algorytm leczenia z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (VAS) młodzieży i dorosłych (ARIA-EAACI 2021).	65
Rys. 18. Algorytm leczenia alergicznego nieżyty nosa u dzieci (EUFOREA 2021).	66

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	9
Tab. 2. Podział alergicznego nieżytu nosa wg ARIA (Szczeklik 2024, Fornal 2015, Schuler 2019).	14
Tab. 3. Cechy różnicujące przeziębienie i alergiczny nieżyt nosa (Szczeklik 2024).	18
Tab. 4. Częstość występowania objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek w Krakowie i Poznaniu u dzieci w wieku 6-7 lat w ramach badania ISAAC fazy 1 (Strachan 1997).	21
Tab. 5. Częstość występowania ARC w różnych regionach świata u dzieci w wieku 6-7 lat na podstawie wyników fazy 3 badania ISAAC (Mallol 2013).	21
Tab. 6. Częstość występowania ARC i astmy w różnych regionach świata u dzieci w wieku 6-7 lat na podstawie wyników fazy 3 badania ISAAC (Aït-Khaled 2009).	22
Tab. 7. Częstość występowania objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek u dzieci w wieku 6-7 lat w ramach badania ISAAC fazy 3 (Aït-Khaled 2009, Björkstén 2008).	23
Tab. 8. Częstość występowania objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek u dzieci w wieku 6-7 lat w ramach badania GAN fazy 1 (García-Marcos 2022).	26
Tab. 9. Częstość występowania całorocznego alergicznego nieżytu nosa w Polsce u dzieci na podstawie rozpoznania lekarskiego w badaniu ECAP (Emeryk 2012a).	28
Tab. 10. Dni wolne od pracy wśród opiekunów dziecka z AR (Romano 2024).	36
Tab. 11. Roczne zużycie zasobów medycznych i koszty u dzieci z nieżytem nosa, astmą i egzemą w porównaniu z dziećmi bez tych schorzeń (Hammer-Helmich 2016b).	39
Tab. 12. Liczba dzieci i młodzieży stosujących Novo-Helisen Depot i Acarizax na podstawie danych z bazy NFZ LEK (AWA Acarizax 2024).	41
Tab. 13. Liczba pacjentów, liczba opakowań oraz wartości refundacji i wartości dopłat pacjentów związanych z realizacją recept na refundowane w Polsce w latach 2014-2019 środki lecznicze z grupy ATC V01AA – wyciągi alergenów (NFZ 2020).	41
Tab. 14. Przeciwwskazania do AIT (Szczeklik 2024).	47
Tab. 15. Liczba przypadków astmy i koszty na pacjenta w ciągu 20 lat w kohorcie 1000 dzieci z umiarkowanym do ciężkiego AR w zależności od wieku, w którym rozpoczęto AIT - model BEAT (Hamelmann 2024b).	52
Tab. 16. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące immunoterapii alergenowej w leczeniu ANN*.	54
Tab. 17. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	69
Tab. 18. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	70
Tab. 19. Działania niepożądane zarejestrowane podczas stosowania preparatu Acarizax® u młodzieży i dorosłych (ChPL Acarizax).	72
Tab. 20. Wnioskowany sposób finansowania.	75
Tab. 21. Wnioskowana cena produktu leczniczego Acarizax®.	77
Tab. 22. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocze kurzu domowego.	79

Tab. 23. Rekomendacje refundacyjne standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM (Acarizax®) w leczeniu dzieci w wieku 5-11 lat.	85
Tab. 24. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.	89
Tab. 25. Schemat dawkowania podczas leczenia początkowego (ChPL Novo-Helisen Depot).	91
Tab. 26. Modyfikacja dawki w razie wydłużenia odstępu podczas leczenia początkowego i podtrzymującego (ChPL Novo-Helisen Depot).	92
Tab. 27. Status rejestracyjny Novo-Helisen Depot®	93
Tab. 28. Działania niepożądane dla standardowego schematu zwiększania dawki według SOC oraz częstości występowania (ChPL Novo-Helisen Depot).	94
Tab. 29. Działania niepożądane dla schematu zwiększania dawki jednym stężeniem według SOC i częstości występowania (ChPL Novo-Helisen Depot).	95
Tab. 30. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	102
Tab. 31. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu AR u dzieci w wieku 5-11 lat (Obwieszczenie MZ).*	104

Bibliografia

- Ait-Khaled 2009** Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J; ISAAC Phase Three Study Group. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*. 2009 Jan;64(1):123-48.
- AKL Acarizax** [redacted] Acarizax® w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat. Analiza kliniczna. Warszawa, 2025.
- ALK 2024** ALK's European registration application for house dust mite SLIT-tablet in young children accepted for review. <https://ir.alk.net/news-releases/news-release-details/alks-european-registration-application-house-dust-mite-slit> [dostęp 04.02.2025 r.].
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0, 2016.
- AOTMiT KOS** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Kompleksowa opieka specjalistyczna nad pacjentem uczulonym na jady owadów błonkoskrzydłych oraz alergeny wziewne. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Nr: WS.420.4.2023. Data ukończenia: 24.05.2023 r.
- ARIA 2019** Bousquet J, Pfaar O, Togias A, et al.; ARIA Working Group. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy*. 2019 Nov;74(11):2087-2102.
- ARIA 2019 PL** Samoliński B, Krzych-Falta E, Piekarska B, Lipiec A, Kuna P, Kupczyk M, Jutel M, Niedożytko M, Jassem E, Kowalski ML, Raciborski F, Bachert C, Hellings PJ, Pfaar O, Schunemann HJ, 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 2020** Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, et al.; Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. 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. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jan;145(1):70-80.e3.
- ARIA-EAACI 2021** Bousquet J, Pfaar O, Agache I, et al. ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy. *Clin Transl Allergy*. 2021 Jun 9;11(4):e12014.
- Asher 2006** Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; 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 Aug 26;368(9537):733-43.
- Avdeeva 2020** Avdeeva KS, Reitsma S, Fokkens WJ. Direct and indirect costs of allergic and non-allergic rhinitis in the Netherlands. *Allergy*. 2020 Nov;75(11):2993-2996.
- AWA 2024** **Acarizax** AOTMiT. Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego, D. pteronyssinus, D. farina) we wskazaniu alergiczny nieżyt nosa i astma oskrzelowa z towarzyszącym alergicznym nieżyciem nosa. Analiza weryfikacyjna nr OT.423.0.1.2024. Data ukończenia: 12.06.2024 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/072/AWA/2024%2006%2012%20OT%20AWA%20Acarizax%20MZ%20BIA-REOPTR.pdf [dostęp 06.02.2025 r.]
- Bartkowiak-** Bartkowiak-Emeryk M, Emeryk A. Działania niepożądane w trakcie

Emeryk 2019	immunoterapii alergenowej, <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergy</i> 2019;6(2):53-55.
Belhassen 2017	Belhassen M, Demoly P, Bloch-Morot E, de Pouvourville G, Ginoux M, Chartier A, Laforest L, Serup-Hansen N, Toussi M, Van Ganse E. Costs of perennial allergic rhinitis and allergic asthma increase with severity and poor disease control. <i>Allergy</i> . 2017 Jun;72(6):948-958.
BIA Acarizax	[REDACTED] Acarizax® w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2025.
Björkstén 2008	Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D; ISAAC Phase III Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> . 2008 Mar;19(2):110-24.
Bosnic-Anticevich 2020	Bosnic-Anticevich S, Smith P, Abramson M, Hespe CM, Johnson M, Stosic R, Price DB. Impact of allergic rhinitis on the day-to-day lives of children: insights from an Australian cross-sectional study. <i>BMJ Open</i> . 2020 Nov 24;10(11):e038870.
Brzoznowski 2009	Brzoznowski W. Standardy diagnostyczne i terapeutyczne leczenia alergicznego nieżytu nosa. <i>Forum Medycyny Rodzinnej</i> . 2009;3(3):173-180.
Brzozowska 2022	Brzozowska A, Woicka-Kolejwa K, Jerzynska J, Majak P, Stelmach I. Allergic Rhinitis and House Dust Mite Sensitization Determine Persistence of Asthma in Children. <i>Indian J Pediatr</i> . 2022 Jul;89(7):673-681.
Calderon 2015	Calderón MA, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, De Blay F, Hernandez Fernandez de Rojas D, Virchow JC, Demoly P. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2015 Jul;136(1):38-48.
Canonica 2007	Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, Scadding GK, Virchow JC. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. <i>Allergy</i> . 2007;62 Suppl 85:17-25.
Cao 2018	Cao Y, Wu S, Zhang L, Yang Y, Cao S, Li Q. Association of allergic rhinitis with obstructive sleep apnea: A meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2018 Dec;97(51):e13783.
Cardell 2016	Cardell LO, Olsson P, Andersson M, Welin KO, Svensson J, Tennvall GR, Hellgren J. TOTALL: high cost of allergic rhinitis-a national Swedish population-based questionnaire study. <i>NPJ Prim Care Respir Med</i> . 2016 Feb 4;26:15082.
Chamlin 2004	Chamlin SL, Frieden IJ, Williams ML, Chren MM. Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. <i>Pediatrics</i> . 2004 Sep;114(3):607-11.
ChPL Acarizax	Acarizax®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp 24.02.2025 r.].
ChPL Novo-Helisen Depot	Novo-Helisen Depot® Charakterystyka Produktu Leczniczego https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp 04.02.2025 r.].
Colás 2017	Colás C, Brosa M, Antón E, Montoro J, Navarro A, Dordal MT, Dávila I, Fernández-Parra B, Ibáñez MDP, Lluch-Bernal M, Matheu V, Rondón C, Sánchez MC, Valero A; Rhinoconjunctivitis Committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study. <i>Allergy</i> . 2017 Jun;72(6):959-966.
de Gabory 2023	de Gabory L, Amet S, Le Maux A, Meunier JP, Chartier A, Chenivesse C. Cross-sectional study to describe allergic rhinitis flare-ups and associated airways phenotype in house dust mite sensitization. <i>PLoS One</i> . 2023 Mar 23;18(3):e0283246.

de Groot 2012	de Groot EP, Nijkamp A, Duiverman EJ, Brand PL. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. <i>Thorax</i> . 2012 Jul;67(7):582-7.
Deliu 2014	Deliu M, Belgrave D, Simpson A, Murray CS, Kerry G, Custovic A. Impact of rhinitis on asthma severity in school-age children. <i>Allergy</i> . 2014 Nov;69(11):1515-21.
Dykiewicz 2020	Dykiewicz MS, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2020 Oct;146(4):721-767. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.007. Epub 2020 Jul 22.
EAACI 2014	Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Jacobsen L, Malling HJ, Mösges R, Papadopoulos NG, Rak S, Rodriguez del Rio P, Valovirta E, Wahn U, Calderon MA; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. <i>Allergy</i> . 2014 Jul;69(7):854-67.
EAACI 2018	Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, Halken S, Larenas-Linnemann D, Pawankar R, Pitsios C, Sheikh A, Worm M, Arasi S, Calderon MA, Cingi C, Dhami S, Fauquert JL, Hamelmann E, Hellings P, Jacobsen L, Knol EF, Lin SY, Maggina P, Mösges R, Oude Elberink JNG, Pajno GB, Pastorello EA, Penagos M, Rotiroli G, Schmidt-Weber CB, Timmermans F, Tsilochristou O, Varga EM, Wilkinson JN, Williams A, Zhang L, Agache I, Angier E, Fernandez-Rivas M, Jutel M, Lau S, van Ree R, Ryan D, Sturm GJ, Muraro A. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. <i>Allergy</i> . 2018 Apr;73(4):765-798.
EAACI 2020	Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, Arzt-Gradwohl L, Barber D, Bazire R, Cavkaytar O, Comberiati P, Dramburg S, Durham SR, Eifan AO, Forchert L, Halken S, Kirtland M, Kucuksezer UC, Layhadi JA, Matricardi PM, Muraro A, Ozdemir C, Pajno GB, Pfaar O, Potapova E, Riggioni C, Roberts G, Rodriguez del Rio P, Shamji MH, Sturm GJ, Vazquez-Ortiz M. Allergen Immunotherapy in Children User's Guide. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> . 2020; 31(Suppl. 25): 1-101.
EMA 2009	European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. 20 November 2008. https://www.ema.europa.eu/en/clinical-development-products-specific-immunotherapy-treatment-allergic-diseases-scientific-guideline [dostęp: 04.02.2025 r.]
EMA 2015	European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. 22 October 2015. https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma-scientific-guideline [dostęp: 04.02.2025 r.]
Emeryk 2012a	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 2019a	Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M. Bezpieczeństwo immunoterapii alergenowej i jego monitorowanie, <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology</i> 2019;6(2):49-52.
Emeryk 2019b	Emeryk A, Rapiejko P. Alergiczny nieżyt nosa. Przedruk z książki „Choroby alergiczne w praktyce lekarza rodzinnego”, Termedia, Poznań 2018. Choroby alergiczne w POZ 2/2019.
Engel-Yeger 2010	Engel-Yeger B, Engel A, Kessel A. Differences in leisure activities between children with allergic rhinitis and healthy peers. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol</i> . 2010 Dec;74(12):1415-8.
Feng 2012	Feng CH, Miller MD, Simon RA. The united allergic airway: connections

	between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis. <i>Am J Rhinol Allergy</i> . 2012 May-Jun;26(3):187-90.
Fornal 2015	Fornal R, Kurzawa R, Błażowski Ł, Sak I. Nieżyt nosa-najważniejsze fenotypy i endotypy oraz zasady leczenia, <i>Alergia Astma Immunologia</i> . 2015;20(4):242-252.
Fritszching 2023	Fritszching B, Porsbjerg C, Buchs S, Larsen JR, Freemantle N, Contoli M. High baseline prevalence of atopic comorbidities and medication use in children treated with allergy immunotherapy in the REAL-world effectiveness in allergy immunoTherapy (REACT) study. <i>Front Pediatr</i> . 2023 Mar 28;11:1136942.
Garbutt 2014	Garbutt JM, Sterkel R, Mullen KB, Conlon B, Legee E, Bloomberg G, Strunk RC. Using parental perceptions of childhood allergic rhinitis to inform primary care management. <i>Clin Pediatr (Phila)</i> . 2014 Jul;53(8):758-63.
García-Marcos 2022	García-Marcos L, Asher MI, Pearce N, Ellwood E, Bissell K, Chiang CY, El Sony A, Ellwood P, Marks GB, Mortimer K, Martínez-Torres AE, Morales E, Perez-Fernandez V, Robertson S, Rutter CE, Silverwood RJ, Strachan DP; Global Asthma Network Phase I Study Group. The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study. <i>Eur Respir J</i> . 2022 Sep 15;60(3):2102866.
Gawlik 2018	Gawlik R. Kliniczne przeciwwskazania do immunoterapii alergenowej - bezwzględne i względne oraz stale i czasowe. <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology</i> 2018;5(4):180-185.
GINA 2024	Global Initiative for Asthma 2024. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2024 update). https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf [dostęp: 04.02.2025 r.]
Gocki 2018	Gocki J, Bartuzi Z. Podskórna i podjęzykowa droga stosowania immunoterapii alergenowej. Schematy leczenia. <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology</i> . 2018;5(3):137-144.
Gómez 2022	Gómez C, Barrena J, Garcia-Paz V, Plaza AM, Crespo P, Bejarano JA, Rodríguez AB, Ferré L, Farrarons L, Viñas M, Torán-Barona C, Pereiro A, Justicia JL, Nevot S. Impact of house dust mite-driven asthma on children's school performance and activity. <i>Eur J Pediatr</i> . 2022 Apr;181(4):1567-1574.
Góra 2020	Góra D, Figura N, Gregor M. Epidemiologia chorób alergicznych wśród dzieci i młodzieży w województwie śląskim w latach 2010-2019. <i>Nowa Pediatría</i> 4/2020, s. 76-82.
Hamelmann 2024a	Hamelmann E, Csonka P, Roberts G, Vogelberg C, Cichocka-Jarosz E, Just J, Jeseňák M. High burden of respiratory allergy in children warrants early identification and treatment with allergen immunotherapy. <i>Respir Med</i> . 2024 Nov-Dec;234:107812.
Hamelmann 2024b	Hamelmann E, Hammerby E, Scharling KS, Pedersen M, Okkels A, Schmitt J. Quantifying the benefits of early sublingual allergen immunotherapy tablet initiation in children. <i>Allergy</i> . 2024 Apr;79(4):1018-1027.
Hammer-Helmich 2016a	Hammer-Helmich L, Linneberg A, Obel C, Thomsen SF, Tang Møllehave L, Glümer C. Mental health associations with eczema, asthma and hay fever in children: a cross-sectional survey. <i>BMJ Open</i> . 2016 Oct 14;6(10):e012637.
Hammer-Helmich 2016b	Hammer-Helmich L, Linneberg A, Thomsen SF, Tang L, Glümer C. Health service use among children with and without eczema, asthma, and hay fever. <i>Clin Epidemiol</i> . 2016 Sep 13;8:341-349.
HAS 2017	HAS. ACARIZAX (extrait allergénique standardisé d'acariens <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> et <i>Dermatophagoides farinae</i>). 2017. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2748733/fr/acarizax-extrait-allergenique-standardise-d-acariens-dermatophagoides-pteronyssinus-et-dermatophagoides-farinae [dostęp 04.02.2025 r.]

Henmar 2016	Henmar H, Frisenette SM, Grosch K, Nielsen K, Smith G, Sønderkær S, Larsen JN. Fractionation of Source Materials Leads to a High Reproducibility of the SQ House Dust Mite SLIT-Tablets. <i>Int Arch Allergy Immunol.</i> 2016;169(1):23-32.
ICAR 2023	Wise SK, Damask C, Roland LT, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. <i>Int Forum Allergy Rhinol.</i> 2023 Apr;13(4):293-859. doi: 10.1002/alr.23090. Epub 2023 Mar 6.
Izquierdo-Domínguez 2013	Izquierdo-Domínguez A, Valero AL, Mullol J. Comparative analysis of allergic rhinitis in children and adults. <i>Curr Allergy Asthma Rep.</i> 2013 Apr;13(2):142-51.
Izquierdo-Domínguez 2017	Izquierdo-Domínguez A, Jauregui I, Del Cuvillo A, Montoro J, Davila I, Sastre J, Bartra J, Ferrer M, Alobid I, Mullol J, Valero AL. Allergy rhinitis: similarities and differences between children and adults. <i>Rhinology.</i> 2017 Dec 1;55(4):326-331.
Jakubiak 2023	Jakubiak L. Pacjent powinien mieć niezakłócony dostęp do immunoterapii alergenowej. W Polsce tak nie jest. <i>Rynek Zdrowia.</i> 2023. https://www.rynekzdrowia.pl/Polityka-zdrowotna/Pacjent-powinien-miec-niezaklocony-dostep-do-immunoterapii-alergenowej-W-Polsce-tak-nie-jest,243920,14.html [dostęp 04.02.2025 r.].
Jáuregui 2009	Jáuregui I, Mullol J, Dávila I, Ferrer M, Bartra J, del Cuvillo A, Montoro J, Sastre J, Valero A. Allergic rhinitis and school performance. <i>J Investig Allergol Clin Immunol.</i> 2009;19 Suppl 1:32-9. PMID: 19476052.
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. <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology.</i> 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. <i>Annals of Agricultural and Environmental Medicine.</i> 2016;23(1):44-53.
Jutel 2018	Jutel M, Gajdanowicz P. Mechanizmy uruchamiane przez immunoterapię alergenową - stan wiedzy na 2018 r. <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology.</i> 2018;5(4):175-179.
Kang 2008	Kang HY, Park CS, Bang HR, Sazonov V, Kim CJ. Effect of allergic rhinitis on the use and cost of health services by children with asthma. <i>Yonsei Med J.</i> 2008 Aug 30;49(4):521-9.
KK-PTA-PTMR 2024	Wytyczne konsultanta krajowego alergologii, konsultanta krajowego medycyny rodzinnej oraz prezydenta Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia astmy u dorosłych w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej z dnia 16 lutego 2024. https://pta.med.pl/wp-content/uploads/2024/03/Astma%E2%80%933opieka_koordynowana%E2%80%933wytyczne_Konsultantow_Krajowych.pdf [dostęp 06.02.205 r.].
Klain 2024	Klain A, Senatore AA, Licari A, Galletta F, Bettini I, Tomei L, Manti S, Mori F, Miraglia Del Giudice M, Indolfi C. The Prevention of House Dust Mite Allergies in Pediatric Asthma. <i>Children (Basel).</i> 2024 Apr 15;11(4):469.
Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012	Zasady Postępowania w Alergicznym Nieżycie Nosa. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. 2012, wyd. AKTIS.
Kowal 2018	Kowal K. Strategia leczenia chorób współistniejących a decyzja o immunoterapii alergenowej. <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology</i> 2018;5(3):157-162.
Kowalski 2018	Kowalski ML. Wskazania do immunoterapii alergenowej - algorytm kwalifikacji. <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology.</i> 2018;5(3):12-

	132.
Kowalski 2020	Kowalski ML, Bartuzi Z, Bręborowicz A, Czarnecka-Operacz M, Kruszewski J, Kulus M, Moniuszko M, Niedoszytko M, Nittner-Marszalska M, Nowicki RJ, Rogala B, Chatubiński M. Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2. https://www.termedia.pl/Stowisko-grupy-ekspertow-Polskiego-Towarzystwa-Alergologicznego-w-sprawie-postepowania-u-chorych-na-astme-i-choroby-alergiczne-w-okresie-pandemii-SARS-CoV-2,123,40422,0,0.html [dostęp: 05.02.2025 r.].
Kuthan 2014	Kuthan R. Epidemiologia, immunologia i leczenie alergicznego nieżytu nosa. <i>Lek w Polsce</i> . 2014; 24, 07-08'14 (279), 6-13.
Leger 2017	Leger D, Bonnefoy B, Pigearias B, de La Giclais B, Chartier A. Poor sleep is highly associated with house dust mite allergic rhinitis in adults and children. <i>Allergy Asthma Clin Immunol</i> . 2017 Aug 16;13:36.
Liebhart 2014	Liebhart J, Dobek R, Matolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Plusa T, Gładysz U. The Prevalence of Allergic Diseases in Poland - the Results of the PMSEAD Study in Relation to Gender Differences. <i>Adv Clin Exp Med</i> . 2014 Sep-Oct;23(5):757-62.
Lin 2021	Lin SW, Jheng CH, Wang CL, Hsu CW, Lu MC, Koo M. Risk of dental malocclusion in children with upper respiratory tract disorders: A case-control study of a nationwide, population-based health claim database. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol</i> . 2021 Apr;143:110663.
Lindqvist 2024	Lindqvist M, Leth-Møller KB, Linneberg A, Kull I, Bergström A, Georgellis A, Borres MP, Ekebo M, van Hage M, Melén E, Westman M. Natural course of pollen-induced allergic rhinitis from childhood to adulthood: A 20-year follow up. <i>Allergy</i> . 2024 Apr;79(4):884-893.
Linneberg 2002	Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L, Madsen F, Dirksen A, Jorgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. <i>Allergy</i> 2002;57:1048-52.
Loekmanwidjaja 2018	Loekmanwidjaja J, Carneiro ACF, Nishinaka MLT, Munhoes DA, Benezoli G, Wandalsen GF, Solé D. Sleep disorders in children with moderate to severe persistent allergic rhinitis. <i>Braz J Otorhinolaryngol</i> . 2018 Mar-Apr;84(2):178-184.
Luzzi 2013	Luzzi V, Ierardo G, Viscogliosi A, Fabbri M, Consoli G, Voza I, Vestri A, Polimeni A. Allergic rhinitis as a possible risk factor for malocclusion: a case-control study in children. <i>Int J Paediatr Dent</i> . 2013 Jul;23(4):274-8.
Majak 2023 (STAN3T 2023)	Majak P, et al. Algorytmy postępowania w diagnostyce i leczeniu astmy u dzieci, młodzieży i dorosłych - uzupełnienie do STAN3T. <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology</i> . 2023;10(2):71-76.
Mallol 2013	Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A; ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. <i>Allergol Immunopathol (Madr)</i> . 2013 Mar-Apr;41(2):73-85.
Marogna 2010	Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2010 Nov;126(5):969-75.
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. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2009 Sep;124(3 Suppl):S43-70.
Meltzer 2017	Meltzer LJ, Pugliese CE. Sleep in young children with asthma and their parents. <i>J Child Health Care</i> . 2017 Sep;21(3):301-311.

Murray 2006	Murray CS, Poletti G, Keadze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, Custovic A. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. <i>Thorax</i> . 2006 May;61(5):376-82.
NAEPP 2020	Cloutier M, et al. Managing Asthma in Adolescents and Adults: 2020 Asthma Guideline Update From the National Asthma Education and Prevention Program. <i>JAMA</i> . 2020 Dec 8;324(22):2301-2317. Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPCC); Cloutier MM, et al. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2020 Dec;146(6):1217-1270. National Heart, Lung and Blood Institute. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: Clinician's Guide. December 2020, https://www.nhlbi.nih.gov/resources/clinician-guide-2020-focused-updates-asthma-management-guidelines [dostęp 04.02.2025 r.]. National Heart, Lung and Blood Institute. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: At-a-Glance Guide. December 2020, https://www.nhlbi.nih.gov/resources/at-glance-2020-focused-updates-asthma-management-guidelines [dostęp 04.02.2025 r.].
Nanda 2016	Nanda MK, LeMasters GK, Levin L, Rothenberg ME, Assa'ad AH, Newman N, Bernstein D, Khurana-Hershey G, Lockey JE, Ryan PH. Allergic Diseases and Internalizing Behaviors in Early Childhood. <i>Pediatrics</i> . 2016 Jan;137(1):e20151922.
Nemet 2022	Nemet S, Asher I, Yoles I, Baevsky T, Stoecker Z. Early childhood allergy linked with development of attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> . 2022 Jun;33(6):10.1111/pai.13819.
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: 04.02.2025 r.].
Nittner-Marszalska 2020	Nittner-Marszalska M, Jutel M. Tylko 1,2 proc. z 12 mln alergików w Polsce jest poddawanych odczulaniu. Powodem jest brak refundacji leków. 2020, https://www.kierunekfarmacja.pl/artukul,79550,tylko-12-proc-z-12-mln-alergikow-w-polsce-jest-poddawanych-odczulaniu-powodem-jest-brak-refundacji-lekow.html [dostęp 07.03.2024 r.].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 roku.
Pakkasela 2020	Pakkasela J, Ilmarinen P, Honkamäki J, Tuomisto LE, Andersén H, Piirilä P, Hisinger-Mölkänen H, Sovijärvi A, Backman H, Lundbäck B, Rönmark E, Kankaanranta H, Lehtimäki L. Age-specific incidence of allergic and non-allergic asthma. <i>BMC Pulm Med</i> . 2020 Jan 10;20(1):9.
Parr 2022	Parr CL, Nystad W, Karlstad Ø, Øymar K, Langhammer A, Nafstad P, Wisløff T. Ten-year trends of national healthcare costs of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in 3 million Norwegians. <i>Allergy</i> . 2022 May;77(5):1614-1616.
Pawliczak 2023 (STAN3T 2023)	Pawliczak R, et al. Standardy rozpoznawania i leczenia astmy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology</i> 2023;10(1):1-14.
Pfaar 2022	Pfaar O, Ankermann T, Augustin M, Bubel P, Böing S, Brehler R, Eng PA,

	Fischer PJ, Gerstlauer M, Hamelmann E, Jakob T, Kleine-Tebbe J, Kopp MV, Lau S, Mülleneisen N, Müller C, Nemat K, Pfützner W, Saloga J, Strömer K, Schmid-Grendelmeier P, Schuster A, Sturm GJ, Taube C, Szépfalusi Z, Vogelberg C, Wagenmann M, Wehrmann W, Werfel T, Wöhrl S, Worm M, Wedi B; Commenting participation and process support:: Kaul S, Mahler V, Schwalfenberg A. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2K Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), Society of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), Medical Association of German Allergologists (AeDA), Austrian Society of Allergology and Immunology (ÖGAI), Swiss Society for Allergology and Immunology (SSAI), German Dermatological Society (DDG), German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), Society of Pediatric Pulmonology (GPP), German Respiratory Society (DGP), German Professional Association of Otolaryngologists (BVHNO), German Association of Paediatric and Adolescent Care Specialists (BVKJ), Federal Association of Pneumologists, Sleep and Respiratory Physicians (BdP), Professional Association of German Dermatologists (BVDD). <i>Allergol Select</i> . 2022 Sep 6;6:167-232.
Rapiejko 2019	Rapiejko P, Emeryk A. Lokalny alergiczny nieżyt nosa. <i>Alergoprofil</i> 2019, Vol. 15, Nr 3, 3-9.
Ray 1999	Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, Rinehart CS, Gergen PJ, Kaliner M, Josephs S, Pung YH. Direct expenditures for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis in 1996, including the contributions of related airway illnesses. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 1999 Mar;103(3 Pt 1):401-7.
Rogala 2018	Rogala B. Immunoterapia alergenowa w uczuleniu wieloważnym. <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology</i> . 2018;5(3):133-136.
Roger 2016	Roger A, Arcalá Campillo E, Torres MC, Millan C, Jáuregui I, Mohedano E, Liñan S, Verdu P, Rubira N, Santaolalla M, González P, Orovitg A, Villarrubia E. Reduced work/academic performance and quality of life in patients with allergic rhinitis and impact of allergen immunotherapy. <i>Allergy Asthma Clin Immunol</i> . 2016 Aug 11;12:40.
Romano 2023	Romano M, Loftager ASL, Bengtsson SD, Bogelund M, Aagren M, Costa JM, Lavine E. Burden of allergic rhinitis in children from the UK and Canada: A cross-sectional study. <i>ERS</i> 2023.
Romano 2024	Romano M, Loftager ASL, Bengtsson SD, Bogelund M, Aagren M, Costa JM, Lavine E, Vahlkvist SV, Petersen TH. Caregiver burden and impact of having a child with perennial allergic rhinitis: A cross-sectional study in Canada, Denmark, and the UK. <i>ERS</i> 2024.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2023 poz. 2345.
Rozporządzenie RM	Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 12 września 2024 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2025 r. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20240001362/O/D20241362.pdf [dostęp: 04.02.2025 r.].
Rutkowski 2008	Rutkowski R, Koszytła-Hojna B, Rutkowska J. Alergiczny nieżyt nosa-problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku. <i>Pneumonologia i Alergologia Polska</i> . 2008;76:348-352.

Samoliński 2009	Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F, Tomaszewska A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Lusawa A, Borowicz J, Gutowska-Ślesik J, Trzpil 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 AJ, Piekarska B, Nowicka A. Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP). <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergy</i> . 2014;10-18.
Samoliński 2016	Samoliński B. Alergia na roztocze kurzu domowego. Diagnostyka i terapia. <i>Alergia</i> . 2016;3:39-42.
Samoliński 2018	Samoliński B, Krzych-Falta E. Donosowa próba prowokacyjna z alergenem. <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergy</i> . 2018;5 (4):92-196.
Sazonov Kocevar 2005	Sazonov Kocevar V, Thomas J 3rd, Jonsson L, Valovirta E, Kristensen F, Yin DD, Bisgaard H. Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. <i>Allergy</i> . 2005 Mar;60(3):338-42.
Schmitt 2015	Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, Wüstenberg EG. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: Results from a large retrospective cohort study. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2015 Dec;136(6):1511-1516.
Schuler 2019	Schuler Iv CF, Montejó JM. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. <i>Pediatr Clin North Am</i> . 2019 Oct;66(5):981-993.
Shaker 2020	Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, Stukus D, Hartog N, Hsieh EWY, Rider N, Dutmer CM, Vander Leek TK, Kim H, Chan ES, Mack D, Ellis AK, Lang D, Lieberman J, Fleischer D, Golden DBK, Wallace D, Portnoy J, Mosnaim G, Greenhawt M. COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2020 May;8(5):1477-1488.e5.
Sherrey 2022	Sherrey J, Biggs S, Dorrian J, Martin J, Gold M, Kennedy D, Lushington K. Allergic disease, sleep problems, and psychological distress in children recruited from the general community. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> . 2022 Sep;129(3):366-372.
Sikorska-Szaflik 2020	Sikorska-Szaflik H, Sozańska B. Quality of life in allergic rhinitis - children's and their parents' perspective in polish urban and rural population. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2020 Mar 10;18(1):64.
Silva 2009	Silva CH, Silva TE, Morales NM, Fernandes KP, Pinto RM. Quality of life in children and adolescents with allergic rhinitis. <i>Braz J Otorhinolaryngol</i> . 2009 Sep-Oct;75(5):642-9.
Song 2015	Song Y, Wang M, Xie J, Li W, Zhang X, Wang T, Tan G. Prevalence of allergic rhinitis among elementary and middle school students in Changsha city and its impact on quality of life. <i>J Laryngol Otol</i> . 2015 Nov;129(11):1108-14.
Stamataki 2023	Stamataki S, Georgountzou A, Papadopoulos NG, Taka S, Maggina P, Xepapadaki P, Prokopakis E. Atopic children are more susceptible to viral respiratory infection at the age of 2-5 years old. <i>Allergy Asthma Proc</i> . 2023 Jan 28;44(1):64-70.
Stelmach 2023	Stelmach M. Od lipca refundowana jest podjęzykowa immunoterapia na roztocze kurzu domowego. 2023, https://www.termedia.pl/pulmonologia/Od-lipca-refundowana-jest-podjezykowa-immunoterapia-na-roztocze-kurzu-domowego,52215.html [dostęp 04.02.2025 r.]
Stenner 2014	Stenner M, Rudack C. Diseases of the nose and paranasal sinuses in child. <i>GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg</i> . 2014 Dec 1;13:Doc10.

Strachan 1997	Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, Asher MI, Beasley R, Björkstén B, Burr M, Clayton T, Crane J, Ellwood P, Keil U, Lai C, Mallol J, Martinez F, Mitchell E, Montefort S, Pearce N, Robertson C, Shah J, Stewart A, von Mutius E, Williams H. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 1997 Nov;8(4):161-76.
Strachan 2022	Strachan DP, Rutter CE, Asher MI, Bissell K, Chiang CY, El Sony A, Ellwood E, Ellwood P, García-Marcos L, Marks GB, Morales E, Mortimer K, Pearce N, Pérez-Fernández V, Robertson S, Silverwood RJ; Global Asthma Network Phase I Study Group. Worldwide time trends in prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: Global Asthma Network Phase I. <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 2022 Jan;33(1):e13656.
Sultész 2020	Sultész M, Horváth A, Molnár D, Katona G, Mezei G, Hirschberg A, Gálffy G. Prevalence of allergic rhinitis, related comorbidities and risk factors in schoolchildren. <i>Allergy Asthma Clin Immunol.</i> 2020 Nov 11;16(1):98.
Szczeklik 2024	Interna Szczeklika 2024. Kraków. Red. P. Gajewski. Medycyna Praktyczna, 2024.
Śliwińska-Kowalska 2016	Śliwińska-Kowalska M. Leczenie alergicznego i infekcyjnego nieżytu nosa i zatok przynosowych w świetle konsensusów międzynarodowych. <i>Otarynolaryngologia.</i> 2016;15(4):145-151.
Taylor 2023	Taylor RW, Haszard JJ, Jackson R, Morrison S, Beebe DW, Meredith-Jones KA, Elder DE, Galland BC. Effect of Sleep Changes on Health-Related Quality of Life in Healthy Children: A Secondary Analysis of the DREAM Crossover Trial. <i>JAMA Netw Open.</i> 2023 Mar 1;6(3):e233005.
Ustawa refundacyjna	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, https://orka.sejm.gov.pl/proc9.nsf/ustawy/3408_u.htm [dostęp 04.02.2025 r.].
Vahlkvist 2025	Vahlkvist S, Lavine E, Petersen T, et al. Disease burden in children with moderate to severe perennial allergic rhinitis in Canada, Denmark, and the UK. Submitted. Dane Wnioskodawcy.
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. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 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. <i>Allergy</i> 2010;65:1609-13.
van Gent 2008	van Gent R, van Essen-Zandvliet EE, Klijn P, Brackel HJ, Kimpen JL, van Der Ent CK. Participation in daily life of children with asthma. <i>J Asthma.</i> 2008 Nov;45(9):807-13.
Walker 2007	Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, Harris J, Sheikh A. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2007 Aug;120(2):381-7.
WAO 2007	Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ, Passalacqua G, Potter P, Valovirta E. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. <i>Allergy.</i> 2007 Mar;62(3):317-24.
Willak-Janc 2013	Willak-Janc E, Boznański A. Alergiczny nieżyt nosa u dzieci. <i>Pediatr Dypl</i> 2013;17(2):35-43.

- Willak-Janc 2024** | Willak-Janc E. Alergiczny nieżyt nosa u dzieci. <https://forumpediatrici.pl/arttykul/alergiczny-niezyt-nosa-u-dzieci> [04.02.2025 r.].
- Zicari 2013** | Zicari AM, Indinnimeo L, De Castro G, Incorvaia C, Frati F, Dell'Albani I, Puccinelli P, Scolari M, Duse M; Pediatric SURF Study Group. A survey on features of allergic rhinitis in children. *Curr Med Res Opin.* 2013 May;29(5):415-20. https://core.ac.uk/reader/53300036?utm_source=linkout [dostęp 04.02.2025 r.].