

**STALORAL 300 (WYCIĄGI ALERGENOWE
ROZTOCZY KURZU DOMOWEGO)**
W LECZENIU ALERGICZNEGO NIEŻYTU NOSA W
STOPNIU UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM
WYWOŁANEGO ALERGENAMI ROZTOCZY KURZU
DOMOWEGO W POPULACJI PEDIATRYCZNEJ OD
UKOŃCZENIA 5. DO UKOŃCZENIA 12. ROKU
ŻYCIA (W WIEKU 5-11 LAT)

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.2

Poznań, czerwiec 2025

WYKONAWCA

HTA FORMEDIS Sp. z o. o.

ul. Matejki 6/4

60-770 Poznań

NIP / VAT 783-178-09-84

tel. + 48 799 048 842

biuro@formedis.pl

AUTORZY

[REDACTED]

koncepcja analizy, opis rodzajów i jakości dowodów, opis epidemiologii i obciążenia chorobą, opis interwencji, wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowanych, nadzór merytoryczny, kontrola jakości.

[REDACTED]

opis doboru komparatora, opis efektów zdrowotnych.

[REDACTED]

wyszukiwanie wytycznych klinicznych, opis wytycznych klinicznych.

Dominik Dziurda

nadzór merytoryczny, kontrola jakości.

ZAMAWIAJĄCY

Stallergenes Sp. z o.o.

KONFLIKT INTERESÓW

Opracowanie przygotowane na zlecenie i sfinansowane przez Stallergenes Sp. z o.o.

Brak innego konfliktu interesów u wszystkich autorów.

OŚWIADCZENIA

Wykonawca przy sporządzeniu niniejszego Opracowania:

- + Dołożył należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Współpracował z osobami, które dołożyły należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Przedmiot Umowy został wykonany zgodnie z ustaleniami, przepisami prawa oraz jest kompletny z punktu widzenia celu, któremu ma służyć.

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW	3
STRESZCZENIE	5
1. CEL ANALIZY	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. DEFINICJA POPULACJI DOCELOWEJ.....	9
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA	9
2.3. KLASYFIKACJA.....	10
2.4. ROZPOZNANIE.....	10
2.5. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIA	11
2.6. EPIDEMIOLOGIA.....	12
2.7. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE / WYTYCZNE KLINICZNE.....	14
2.7.1. Standardy w alergologii (2019) Stanowiska panelów eksperckich Polskiego Towarzystwa Alergologicznego [10]	15
2.7.2. Standardy rozpoznawania i leczenia astmy (2023) Polskie Towarzystwo Alergologiczne, Polskie Towarzystwo Chorób Płuc, Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (STAN3T) [11]	19
2.7.3. Wytyczne diagnostyki i leczenia astmy u dorosłych w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej (2024) Konsultant krajowy alergologii, Konsultant krajowy medycyny rodzinnej, Prezydent Polskiego Towarzystwa Alergologicznego [12].....	19
2.7.4. Wytyczne Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2019 [13]	20
2.7.5. Wytyczne Global Initiative for Asthma (GINA), 2024 [14].....	22
2.7.6. Wytyczne European Academy of Allergy and Clinical Immunology [15]	24
2.7.7. Wytyczne Alergiczny nieżyt nosa i spojówek, 2017 [16]	26
2.7.8. Wytyczne Prewencja alergii, 2017 [17].....	31
2.7.9. Wytyczne European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases (EUFOREA) [18].....	33
2.7.10. Wytyczne przewlekły alergiczny nieżyt nosa z zapaleniem spojówek [19]	34
2.7.11. Wytyczne Astma 2023 [20]	35
2.7.12. Wytyczne American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation (AAO-HSNF), 2024 [21].....	36
2.7.13. Wytyczne British Society for Allergy & Clinical Immunology (BSACI), 2017 [22]	39
2.7.14. Wytyczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): British guideline on the management of asthma 2019 [23]	41
2.7.15. Stanowisko polskich ekspertów w sprawie prowadzenia immunoterapii alergenowej (AIT): wskazania i opieka nad pacjentami – stan obecny i perspektywy (Jahnz-Różyk [24])	43
3. INTERWENCJA – STALORAL 300.....	45
3.1. DAWKOWANIE	46
3.2. REKOMENDACJE REFUNDACYJNE DLA PRODUKTU LECZNICZEGO STALORAL 300	47
3.2.1. Rekomendacje Prezesa AOTMiT	47
3.2.2. Rekomendacje organizacji zagranicznych.....	47
3.2.3. Status refundacji wyciągów alergenowych roztoczy kurzu domowego	53
3.3. UZASADNIENIE GRUPY LIMITOWEJ DLA LEKU STALORAL.....	55
4. DOBÓR KOMPARATORA	56
5. EFEKTY ZDROWOTNE	60
5.1. ZMIANA W WYNIKU DSS (RSS) - DAILY SYMPTOM SCORE (RHINITIS SYMPTOMS SCORE).....	60
5.2. ZMIANA DMS/RMS - DAILY MEDICATION SCORE, RHINITIS MEDICATION SCORE.....	61
5.3. ZMIANA CSMS/SMS - COMBINED SYMPTOM AND MEDICATION SCORE, SYMPTOM MEDICATION SCORE	61
5.4. ZMIANA W JAKOŚCI ŻYCIA ZWIĄZANEJ ZE ZDROWIEM (HRQL - HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE).....	61
5.5. NASILENIE OBJAWÓW ANN I ASTMY MIERZONE Z WYKORZYSTANIEM SKALI WIZUALNO-ANALOGOWEJ (VAS - VISUAL ANALOGUE SCALE).....	61
6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW	63
7. ZAŁĄCZNIKI	65
7.1. POZIOM DOWODÓW I SIŁA REKOMENDACJI W ODNALEZIONYCH WYTYCZNYCH KLINICZNYCH	65
8. SPIS TABEL	69
9. BIBLIOGRAFIA	70

Wykaz skrótów

WYKAZ SKRÓTÓW METODYCZNYCH

AE	Zdarzenia niepożądane	<i>Adverse Events</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego	
CADTH		<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego	<i>Summary of Product Characteristics</i>
EMA	Europejska Agencja Leków	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	<i>Food and Drug Administration</i>
HAS		<i>Haute Autorité de Santé</i>
HRQL	Jakość życia związana ze zdrowiem	<i>Health-Related Quality of Life</i>
HTA	Ocena technologii medycznych	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia	
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia	
NICE		<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
QoL	Jakość życia	<i>Quality of Life</i>
SIGN		<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SoC	Leczenie standardowe	<i>Standard of Care</i>
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia	<i>World Health Organization</i>

WYKAZ SKRÓTÓW DZIEDZINOWYCH

AA	Astma wywołana alergiami	<i>Allergic Asthma</i>
AHR	Nadreaktywność dróg oddechowych	<i>Airway Hyperreactivity</i>
AIT	Swoista immunoterapia alergenowa	<i>Allergen-Specific Immunotherapy</i>
AMS	Wskaźnik zużycia leków związanych z astmą	<i>Asthma Medication Score</i>
ANN / AR	Alergiczny nieżyt nosa	<i>Allergic Rhinitis</i>
AAO-HNSF	AAO-HNSF	<i>AAO-HNSF</i>
ARIA		<i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i>
ASNPT	Swoista donosowa próba prowokacyjna	<i>Allergen Specific Nasal Provocation Test</i>
ASS	Wskaźnik nasilenia objawów związanych z astmą	<i>Asthma Symptom Score</i>
BACI		<i>British Society for Allergy & Clinical Immunology</i>
BHR	Nadreaktywność oskrzeli	<i>Bronchial Hyperreactivity</i>
CSMS	Wskaźnik łącznej oceny nasilenia objawów i zużycia leków	<i>Combined Symptom and Medication Score</i>
Dfar (Df)	Roztocze kurzu domowego z gatunku <i>Dermatophagoides farinae</i>	
dms	Wskaźnik dziennego zużycia leków	<i>Daily Medication Score</i>
Dpta (Dp)	Roztocze kurzu domowego z gatunku <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	
dss	Wskaźnik dziennego nasilenia objawów	<i>Daily Symptom Score</i>
EAACI		<i>European Academy of Allergy & Clinical Immunology</i>
ECAP	Akronim badania epidemiologicznego występowania chorób alergicznych w Polsce	<i>Epidemiology of Allergic Diseases in Poland</i>
ELISA	test immunoenzymatyczny	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EUFORIA		<i>European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases</i>
FEV1	Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa	<i>forced expiratory volume in 1st second</i>
FP	Propionian flutykazonu	<i>Fluticasone propionate</i>
GINA	Strategia leczenia i prewencji astmy	<i>Global Initiative for Asthma</i>
HDM	Kurz domowy/roztocza	<i>House Dust Mite</i>
ICS	Kortykosteroidy wziewne	<i>Inhaled Corticosteroid</i>
IR	Wskaźnik reaktywności	<i>Index of Reactivity</i>
IgA	Immunoglobulina A	<i>Immunoglobulin A</i>
IgG1	Immunoglobulina G1	<i>Immunoglobulin G1</i>
IgG4	Immunoglobulina G4	<i>Immunoglobulin G4</i>

NHD	Novo-Helisen Depot®	
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne	
RAST	Izotopowe znakowanie przeciwciał IgE	Radioallergosorbent test
RMS	Wskaźnik zużycia leków związanych z nieżytem nosa	Rhinitis Medication Score
RQLQ	Kwestionariusz oceny jakości życia chorych na alergiczny nieżyt nosa i spojówek	Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire
RSS	Wskaźnik oceny objawów związanych z nieżytem nosa	Rhinitis Symptom Score
SCIT	Immunoterapia podskórna	Subcutaneous Immunotherapy
SIA	Swoista immunoterapia alergenowa	Allergen Immunotherapy
SLIT	Immunoterapia podjęzykowa	Sublingual Immunotherapy
SMS	Wskaźnik oceny nasilenia objawów i zapotrzebowania na leki	Symptom Medication Score
SPT	Test skórny	Skin Prick Test
TASS	Całkowity wskaźnik oceny objawów astmy	Total Asthma Symptom Score
TLR-4	Receptor Toll-podobny 4	Toll-like Receptor 4
TMS	Wskaźnik zużycia leków	Total Medication Score
TRSS	Wskaźnik nasilenia objawów nieżytu nosa	Total Rhinitis Symptom Score
TSQM	Kwestionariusz satysfakcji pacjenta związanej ze stosowaniem leku	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
TSS	Wskaźnik nasilenia objawów	Total Symptom Score
VAS	Wizualna skala analogowa	Visual Analog Scale

WYKAZ PRZYWOŁANYCH AKTÓW PRAWNYCH

Analiza Kliniczna	Analiza Kliniczna produktu leczniczego Staloral 300 w leczeniu alergicznego nieżytu nosa (w stopniu umiarkowanym lub ciężkim), wywołanego alergenami roztoczy kurzu domowego Dp i Df (HDM), w populacji pediatrycznej pacjentów od 5. do 12. roku życia.
Obwieszczenie refundacyjne	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 2024 r. poz. 137)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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. z 2023 r. poz. 2345).
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. (Dz.U. z 2024 r. poz. 2561 z późn. zm.)
Wytyczne HTA	+ Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 + Wytyczne oceny technologii medycznych. Wyroby medyczne. Część I. Wyroby o zastosowaniu profilaktycznym u terapeutycznym, wersja 1.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, czerwiec 2021

Streszczenie

Celem niniejszej Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest zdefiniowanie elementów schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, metodyka badań), zaprezentowanie obecnych zaleceń polskich i międzynarodowych stowarzyszeń dotyczących praktyki medycznej oraz przedstawienie zakresu analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, związanych z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Staloral 300® (wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego: 315 *Dermatophagoides pteronyssinus*, 314 *Dermatophagoides farinae*) w leczeniu dzieci w wieku od ukończonego 5. roku życia do ukończonego 12. roku życia (w wieku 5-11 lat) 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).

W ramach opracowania przedstawiono również wyniki przeglądu aktualnych zaleceń klinicznych dotyczących analizowanego stanu zdrowotnego

PROBLEM ZDROWOTNY

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest przewlekłym procesem zapalnym najczęściej związanym z nadprodukcją swoistych przeciwciał IgE, zarówno miejscowo, jak i ogólnoustrojowo, w odpowiedzi na kontakt z alergenem. Najczęściej są to alergeny wziewne, takie jak sezonowe pyłki roślin wiatropylnych (traw i drzew) lub całoroczne, jak roztocze kurzu domowego, naskórek i sierść zwierząt oraz pleśnie. Znacznie rzadziej alergiczny nieżyt nosa wywołują alergeny pokarmowe lub zawodowe, na przykład lateks.

Przedmiotowy proces zapalny charakteryzuje się udziałem licznych komórek zapalnych, takich jak eozynofile, mastocyty, limfocyty i neutrofile, które gromadzą się w błonie śluzowej oraz warstwie podśluzowej nosa.

W ramach kryteriów diagnostycznych choroby istnieje wymóg stwierdzenia jednego lub więcej z następujących objawów: wodnista wydzielina z nosa, niedrożność nosa, napady kichania lub świąd nosa, utrzymujące się przez co najmniej godzinę dziennie przez minimum dwa kolejne dni.

Roztocze kurzu domowego to jedno z najczęstszych alergenów wywołujących uczulenia w Polsce. Z badań populacyjnych programu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) wynika, że ponad 24% losowo wybranych respondentów z 9 regionów kraju miało dodatni wynik punktowych testów skórnych na obecność tych pajęczaków. Są to alergeny całoroczne ze względu na ich występowanie w warunkach domowych. Największe ich nagromadzenie obserwuje się w łóżku – w materacach, poduszkach i kołdrach.

Pod względem nasilenia alergicznego nieżytu nosa można rozróżnić stopnie:

- + Umiarkowany lub ciężki: spełnione ≥ 1 z kryteriów: zaburzenia snu, trudności w codziennym funkcjonowaniu, praca/nauka, uciążliwe objawy.
- + Ciężki: spełnione wszystkie kryteria.
- + Łagodny: brak spełnienia powyższych kryteriów.

Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów w wieku 5-11 lat z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym alergią na kurz domowy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E).

AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE

Zgodnie z 15 odnalezionymi i opisanymi dokumentami stanowiącymi wytyczne kliniczne, swoista immunoterapia alergenową (SIA) stanowi jedyne leczenie przyczynowe choroby alergicznej, które należy podejmować możliwie jak najwcześniej w przebiegu choroby, zanim dojdzie do rozwoju astmy.

Obecnie najczęściej stosowanymi formami immunoterapii alergenowej są immunoterapie podawane podjęzykowo (w postaci roztworu podjęzykowego i w postaci tabletek, SLIT) oraz podawane podskórnie (SCIT). SLIT zalecany jest w leczeniu alergicznego nieżytu nosa (ANN) – umiarkowanego lub ciężkiego, okresowego lub przewlekłego, również miejscowego, zwłaszcza jeśli farmakoterapia jest niedostatecznie skuteczna. W wytycznych, które przedstawiają podział na grupy wiekowe, zaleca się stosowanie SLIT w populacji w wieku 5-12/6-11 lat. Powyższy opis populacji, dla której rekomenduje się stosowanie immunoterapii alergenowej jest zgodny z populacją określoną w treści wniosku. Zwraca się uwagę, iż w populacji chorującej na nieżyt nosa, bez astmy, szansa rozwinięcia astmy po zastosowaniu immunoterapii alergenowej znacząco maleje. Wskazuje się, że skuteczność SLIT potwierdzają wyniki badań rzeczywistej praktyki klinicznej.

W szczególności w zaleceniach stanowiących konsensus ekspertów (Jahnz-Rózyk 2024) zwraca się uwagę na potrzebę wskazaną przez ekspertów polegającą na rozszerzeniu istniejących wskazań refundacyjnych SLIT i wyrównanie dostępu do leczenia odczulającego dla wszystkich grup wiekowych (w szczególności dla pacjentów między 5. a 12. rokiem życia).

INTERWENCJA

Staloral 300® to produkt leczniczy stosowany w swoistej immunoterapii alergenowej (SIA) do podawania podjęzykowego (SLIT). W jego skład mogą wchodzić wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, wyciągi alergenowe pochodzenia roślinnego (pyłki roślin) lub mieszkanki wyciągów alergenowych. Niniejszy raport dotyczy oceny produktu leczniczego Staloral 300® zawierającego wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego.

Zarejestrowane wskazanie obejmuje schorzenia alergiczne (typ I alergii wg klasyfikacji Gella i Coombsa), objawiające się nieżytem nosa, zapaleniem spojówek, nieżytem nosa i spojówek lub astmą (łagodną do umiarkowanej) o charakterze sezonowym lub całorocznym. Wnioskowane wskazanie jest węższe od zarejestrowanego, ponieważ obejmuje wyłącznie populację ze zdiagnozowanym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym alergią na roztocza kurzu domowego. Dodatkowym kryterium kwalifikującym jest brak wystarczającej kontroli choroby pomimo stosowania leków łagodzących objawy.

Wnioskowane wskazanie zawiera ograniczenie wiekowe od ukończonego 5. do ukończonego 12. roku życia. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, iż produkt leczniczy Staloral 300® jest już refundowany w ramach refundacji aptecznej w populacji w wieku 12-17 lat we wskazaniu o analogicznym brzmieniu do wnioskowanego. Tym samym objęcie finansowaniem produktu we wnioskowanym wskazaniu udostępni tą technologię dla ostatniej, nie objętej dotychczas finansowaniem populacji pediatrycznej.

KOMPARATOR

W procesie doboru komparatora przeanalizowano zarejestrowane i refundowane technologie immunoterapii alergenowej, jako stanowiące jedyne dostępne leczenie przyczynowe. Novo-Helisen Depot jest obecnie jedyną refundowaną immunoterapią alergenową stosowaną w leczeniu alergicznego nieżytu nosa (ANN) wywołanego uczuleniem na kurz domowy u pacjentów w wieku 5–11 lat.

Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu ANN lub astmy oskrzelowej z towarzyszącym ANN wywołanymi przez kurz domowy oraz obecną praktykę kliniczną i terapie refundowane w Polsce uznano, że odpowiednim komparatorem dla Staloral 300 w niniejszej analizie będzie preparat Novo-Helisen Depot, zawierający wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, stosowany w postaci immunoterapii podskórnej (SCIT).

EFEKTY ZDROWOTNE

Jako punkty końcowe brane pod uwagę w niniejszej analizie wyznaczono:

- + ocenę nasilenia objawów nieżytu nosa i astmy,
- + częstość i rodzaj stosowanych leków w związku z objawami nieżytu nosa lub astmy,

- + połączoną ocenę nasilenia objawów i stosowania leków w związku z objawami nieżytu nosa lub astmatycznymi,
- + jakość życia związaną ze zdrowiem,
- + zmianę nasilenia objawów nieżytu nosa lub astmatycznych mierzoną za pomocą skali wizualno-analogowej.

TYPY BADAŃ WŁĄCZANE DO ANALIZY KLINICZNEJ

Przedmiotem wyszukiwania były dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji, jednocześnie uwzględniających ocenę we wskazanych punktach końcowych.

1. Cel analizy

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego jest zdefiniowanie elementów schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, metodyka badań), zaprezentowanie obecnych zaleceń polskich i międzynarodowych stowarzyszeń dotyczących praktyki medycznej oraz przedstawienie zakresu analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, związanych z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Staloral 300® (wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego: 315 *Dermatophagoides pteronyssinus*, 314 *Dermatophagoides farinae*) w leczeniu dzieci w wieku od ukończonego 5. roku życia do ukończonego 12. roku życia (w wieku 5-11 lat) 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).

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja populacji docelowej

Populację docelową stanowią dzieci w wieku 5-11 lat 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).

Populacja docelowa zawiera się w zarejestrowanej, opisanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Staloral 300.

2.2. Etiologia i patogeneza

Alergiczny nieżyt nosa (ICD-10: J30.1-J30.9 – alergiczny nieżyt nosa) z reguły jest przewlekłym procesem zapalnym, najczęściej IgE-zależny, wywołany działaniem alergenów środowiskowych (w tym zawodowych), przebiegający z udziałem wielu komórek zapalnych, takich jak eozynofile, mastocyty, limfocyty i neutrofile, gromadzących się w błonie śluzowej i warstwie podśluzowej nosa. W przebiegu tej choroby pojawia się jeden lub więcej z następujących objawów: wodnisty wyciek z nosa, zatkanie nosa, kichanie lub świąd nosa [1].

Alergiczny nieżyt nosa jest związany z nadprodukcją swoistych przeciwciał IgE, zarówno miejscowo, jak i ogólnoustrojowo, w odpowiedzi na kontakt z alergenem. Najczęściej są to alergeny wziewne, takie jak sezonowe pyłki roślin wiatropylnych (traw i drzew) lub całoroczne, jak roztocze kurzu domowego, naskórek i sierść zwierząt oraz pleśnie. Znacznie rzadziej alergiczny nieżyt nosa wywołują alergeny pokarmowe lub zawodowe, na przykład lateks.

Dodatkowo reakcję alergiczną błony śluzowej nosa mogą nasilać zanieczyszczenia powietrza, takie jak dym tytoniowy, ozon, dwutlenek siarki, dwutlenek azotu i spaliny silników diesla, a także niektóre leki, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne. Warto również wspomnieć o wpływie czynników genetycznych, w szczególności obecności alergii u obojga rodziców, obecność alergii u obojga rodziców wiąże się z 40% prawdopodobieństwem przekazania jej potomstwu [2].

Roztocze kurzu domowego to jedno z najczęstszych alergenów wywołujących uczulenia w Polsce. Z badań populacyjnych programu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) wynika, że ponad 24% losowo wybranych respondentów z 9 regionów kraju miało dodatni wynik punktowych testów skórnych na obecność tych pajęczaków. Rozwój w warunkach domowych definiuje ich całoroczną dostępność. Największe ich nagromadzenie obserwuje się w łóżku – w materacach, poduszkach i kołdrach [3].

Populacja roztoczy w kurzu domowym wykazuje sezonowe wahania. Największy przyrost liczebności obserwuje się w miesiącach letnich, od początku lipca do końca września, po czym następuje ich wymieranie. Te zmiany mogą być powodem okresowego nasilenia objawów alergii. Jednak, jak wykazały współczesne badania Arliana, Halmai oraz Toveya i ich współpracowników, głównym alergenem są odchody roztoczy.

W jednym gramie roztoczy kurzu domowego stwierdza się około 1000 roztoczy i aż 250 000 kulek fekalnych przez nie wydanych. Każda kulka fekalna ma około 20 mikrometrów średnicy i zawiera 0,1 nanograma silnie alergizującego antygeny Der p 1, który uznawany jest za najistotniejszy alergen spośród wszystkich antygenów roztoczowych. Szacuje się, że aż 3/4 przeciwciał IgE u osób uczulonych jest produkowanych w odpowiedzi na ten antygen. Co więcej, 90–99% antygeny Der p 1 znajduje się właśnie w kulkach fekalnych [3].

2.3. Klasyfikacja

Alergiczny nieżyt nosa można klasyfikować pod względem wielu kategorii. Poniższa tabela przedstawia klasyfikację z podziałem na wybrane cechy choroby

Tabela 1. Klasyfikacja alergicznego nieżytu nosa z podziałem na wybrane kategorie [Interna Szczeklik 2024]

Kategoria	Podział
Czas trwania objawów	Okresowy: <4 dni/tydz. lub <4 tyg. Przewlekły: >4 dni/tydz. i >4 tyg.
Nasilenie objawów	Umiarkowany lub ciężki: spełnione ≥ 1 z kryteriów: zaburzenia snu, trudności w codziennym funkcjonowaniu, praca/nauka, uciążliwe objawy. Ciężki: spełnione wszystkie kryteria. Łagodny: brak spełnienia powyższych kryteriów.
Rodzaj alergenów	Sezonowy: alergeny sezonowe. Całoroczny: alergeny całoroczne. Epizodyczny: krótkotrwale epizody wywołane rzadką ekspozycją.
Postać alergicznego nieżytu nosa	Uogólniony: dodatnie testy skórne lub sIgE w surowicy. Miejscowy (entopia): ujemne testy skórne i sIgE w surowicy, dodatnia donosowa próba prowokacyjna z obecnością sIgE w wydzielinie z nosa. Możliwy "podwójny" ANN, czyli współistnienie obu postaci.
Czynniki etiologiczne	Alergeny wziewne: + Pyłki roślin (np. traw, chwastów, drzew). + Roztocze kurzu domowego/magazynowe. + Naskórek, wydzieliny zwierząt (kot, pies, gryzonie). + Grzyby pleśniowe (np. Alternaria, Cladosporium). + Inne (karaluchy, fikus).
	Alergeny zawodowe: + Duża masa cząsteczkowa: lateks, białka roślinne/zwierzęce, enzymy przemysłowe. + Mała masa cząsteczkowa: diizocyjaniany, metale (nikiel, chrom), barwniki.

2.4. Rozpoznanie

W przebiegu alergicznego nieżytu nosa pojawia się jeden lub więcej z następujących objawów, na których podstawie stwierdza się wymóg wykonania dalszych badań przedmiotowych w kierunku diagnozy alergicznego nieżytu nosa: wodnisty wyciek z nosa, zatkanie nosa, kichanie lub świąd nosa trwający co najmniej godzinę dziennie przez co najmniej dwa kolejne dni [1].

Postawienie diagnozy alergicznego nieżytu nosa opiera się przede wszystkim na stwierdzeniu zgodności typowych objawów dla choroby w wywiadzie oraz badaniu przedmiotowym z wynikami badań dodatkowych potwierdzających rozpoznanie alergii.

Badania przedmiotowe opierają się głównie na:

- + Obserwacji klinicznej: Charakterystyczne objawy alergii, takie jak „salut alergika” (typowe pocieranie nosa dłońią), poprzeczna bruzda na grzbiecie nosa, „cienie alergiczne” i „worki pod oczami”, linie Denniego-Morgana poniżej dolnej powieki oraz „czerwone, swędzące oczy”.
- + Badaniach laryngologicznych: Rynoscopia przednia i endoscopia jam nosa umożliwiają uwidocznienie typowych dla alergii zmian, takich jak obrzęknięta, białosinawa błona śluzowa, obecność wodnistej wydzieliny lub polipów nosa.

Terapia próbna: Ustąpienie objawów po doustnym podaniu leku antyhistaminowego lub zastosowaniu kortykosteroidu donosowo może stanowić dodatkową wskazówkę potwierdzającą właściwe rozpoznanie. Dalsze kroki diagnostyczne podejmuje się, gdy objawy ANN wpływają na jakość życia pacjenta. Ich celem jest potwierdzenie obecności alergii oraz identyfikacja konkretnych alergenów.

Alergenowe testy skórne: Test punktowy (prick test) jest podstawowym badaniem w diagnostyce chorób alergicznych i uważany za „złoty standard”. Polega na ocenie skórnej reakcji alergicznej z udziałem przeciwciał IgE, co umożliwia rozpoznanie specyficznej alergii oraz określenie predyspozycji do chorób o podłożu alergicznym. W diagnostyce schorzeń nosa i zatok przynosowych test punktowy jest najczęściej stosowaną metodą.

Pomiar stężenia specyficznego IgE w surowicy: Badanie oznaczania swoistych przeciwciał IgE w surowicy jest przydatne w sytuacjach, gdy wykonanie testów skórnych nie jest możliwe, szczególnie u pacjentów z rozległymi zmianami skórnymi lub u niemowląt i małych dzieci. Przeciwciała IgE są zazwyczaj znakowane izotopem promieniotwórczym (RAST) lub enzymem (ELISA).

Próba prowokacyjna donosowa: Donosowa próba prowokacyjna polega na podaniu do nosa określonej dawki alergenów, a następnie ocenie objawów. Może to być subiektywna ocena dokonana przez pacjenta i lekarza lub obiektywna, na podstawie wyników rynomanometrii. Badanie to jest szczególnie użyteczne w diagnostyce sezonowego i całorocznego alergicznego nieżytu nosa (ANN). W przypadku alergenów sezonowych próba jest wykonywana poza sezonem pylenia, natomiast w przypadku alergenów całorocznych — u osób bez nasilonych objawów choroby [2].

2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Po ekspozycji na alergen objawy alergicznego nieżytu nosa pojawiają się w ciągu kilku minut i mogą utrzymywać się przez 1–2 godziny. Objawy późnej fazy mogą obejmować niedrożność nosa, hiposmię (upośledzenie zdolności do wyczuwania zapachów), spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła oraz nadreaktywność błony śluzowej nosa [4].

U osób z alergicznym nieżytem nosa wywołanym pyłkami (szczególnie pyłkami brzozy) może współwystępować z związanym z tym zespołem alergii jamy ustnej. Typowe natychmiastowe objawy u takich osób obejmują nadwrażliwość jamy ustnej i gardła (swędzenie, mrowienie, rumień i obrzęk naczynioruchowy języka, warg oraz podniebienia miękkiego) po kontakcie z różnymi świeżymi owocami i warzywami [4].

Badania epidemiologiczne wskazują, że około 80% pacjentów z astmą oskrzelową jednocześnie ma zdiagnozowany alergiczny nieżyt nosa (ANN). Co więcej, wykazano, że u jednego na trzech pacjentów z nieżytem nosa rozwija się astma oskrzelowa w ciągu 10 lat. Leczenie ANN ma zatem kluczowe znaczenie dla promowania zdrowia publicznego. Nieleczony nieżyt nosa zwiększa częstotliwość ataków duszności, dwukrotnie zwiększa liczbę hospitalizacji z powodu astmy, utrudnia leczenie tej choroby i znacząco podnosi jej koszty [2].

Do objawów podmiotowych alergicznego nieżytu nosa należą:

- + wyciek wodnistej lub śluzowej wydzieliny z nosa;
- + kichanie, często napadowe;
- + zatkanie nosa i gęsta, śluzowa wydzielina (jej żółtawe zabarwienie wiąże się z obecnością eozynofiliów i bywa mylone z zakażeniem);
- + przewlekły kaszel (w wyniku spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła),
- + świąd nosa, często także spojówek (i zaczerwienienie), 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,
- + wtórna do ANN niedrożność trąbki słuchowej, nawykowe odchrząkiwanie.

Przewaga wodnistego wycieku z nosa i napadowego kichania wskazuje na sezonowy charakter ANN, natomiast dominacja zatkania nosa sugeruje ANN całoroczny. Do oceny intensywności objawów można zastosować skalę wzrokowo-analogową (VAS) w zakresie 0–10 mm; wartości równe lub większe niż 5 wskazują na umiarkowany lub ciężki stopień ANN.

Sezonowy ANN charakteryzuje się okresowym występowaniem objawów, które szybko pojawiają się po kontakcie z alergenami, np. podczas spacerów w wietrzne i słoneczne dni. Objawy łagodnieją po deszczu lub po zakończeniu sezonu pylenia. Często towarzyszy mu zapalenie spojówek.

W przypadku alergii na roztocze objawy ANN są najczęściej całoroczne, jednak nasilają się w określonych okresach, zwłaszcza we wrześniu i październiku oraz w kwietniu i maju.

Do objawów przedmiotowych należą:

- + zaczerwienienie nosa,
- + wydzielina w nosie,
- + ściekanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła,
- + niekiedy powierzchnia błony śluzowej przypomina kostkę brukową;
- + przeczasy na koniuszku nosa (w wyniku pocierania ku górze koniuszka nosa „salut alergiczny”),
- + bruzda poprzeczna na nosie („bruzda alergiczna”),
- + ciemniejsze zabarwienie skóry pod oczami („cienie alergiczne”)
- + pojedyncze lub podwójne poziome linie na skórze dolnej powieki (fałdy Denniego i Morgana) – objawy te występują głównie u dzieci z całorocznym ANN;
- + zaczerwienienie spojówek, łzawienie oczu, obrzęk powiek (u chorych ze współistniejącym alergicznym zapaleniem spojówek);
- + przerost dziąseł, wydłużenie twarzy, zaburzenia zgryzu, suchość błony śluzowej gardła (wynik oddychania przez usta).

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa, szczególnie w przypadku ANN, może powodować zablokowanie ujść zatok przynosowych, co zwiększa ryzyko rozwoju zapalenia zatok. ANN często współwystępuje z innymi chorobami alergicznymi, takimi jak alergiczne zapalenie spojówek (dotykające 60–95% chorych), astma (u 10–40% pacjentów), atopowe zapalenie skóry czy alergia pokarmowa [5].

2.6. Epidemiologia

Badania naukowe dotyczące populacji polskiej potwierdzają, że Polska znajduje się w czołówce krajów o najwyższym odsetku osób dotkniętymi schorzeniami allergicznymi. W badaniu ankietowym, w grupie dorosłych ok. 21% zgłasza dolegliwości związane z allergicznym nieżytem nosa (20% według kwestionariusza RCRHS, 20,8% według kwestionariusza ISAAC)[6]. W niezależnie analizowanej grupie dorosłych poddanych diagnostyce allergologicznej występowanie ANN potwierdzono u 30,6% [6]. W populacji pediatrycznej w wieku 6-7 lat odsetek zdiagnozowanych przypadków ANN wynosi 24,4%, a w populacji w wieku 13-14 lat – ok. 30,9% [6]. Epidemiologia dotycząca typu alergii (całoroczna/sezonowa) oraz przyczyny jej występowania (typ alergenu) charakteryzuje się dużym zróżnicowaniem, uzależnionym od rejonu. Ze względu na charakterystykę produktu leczniczego wnioskowanego w niniejszej analizie, za szczególnie istotne przyjęto parametry epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia całorocznego allergicznego nieżytu nosa (PAR) oraz częstości alergii na roztocza kurzu domowego, potwierdzone pozytywnym wynikiem testu skórniego lub występowaniem objawów.

Jako postać przewlekłą ANN (PAR) kwalifikuje się występowanie objawów przez więcej niż 4 dni w tygodniu lub przez ponad 4 kolejne tygodnie [7]. Najniższe wskaźniki chorobowości związanej z całoroczną postacią ANN (PAR) w populacji polskiej odnotowano we Wrocławiu (8,8% dla populacji dorosłych, 6,1% dla populacji 6-7 lat), zaś najwyższe – w Warszawie (20,8% populacji w wieku 6-7 lat) i Poznaniu (28,9% populacji dorosłych) [6]. Zgodnie z wynikami ECAP 2014, w populacji ogólnej odsetek pozytywnych wyniki testów skórnych dla alergenów *Dermatophagoides pteronyssinus* wynosi 23,4% [8]. U 14,5% badanych odnotowano dodatni wynik testu skórniego na roztocza kurzu domowego wraz z aktywnymi objawami, a u 8,8% oprócz dodatniego wyniku testu skórniego odnotowano umiarkowane lub ciężkie objawy [8].

W badaniu ankietowym Canonica i in. (2007), dotyczącym populacji europejskiej, odsetek pacjentów z ANN, u których występuje całoroczny alergiczny nieżyt nosa (PAR) wynosił 26,5% [7]. W tej grupie odsetek pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią PAR wynosił 73,9% [7] .

Wyżej przedstawione epidemiologiczne są spójne z literaturą naukową, w tym badaniem europejskim ISAAC, według którego odsetek populacji pediatrycznej w wieku 6-7 lat, chorej na alergiczny nieżyt nosa wynosi średnio 7,7% dla Północnej i Wschodniej Europy (od 3,3% w Albanii do 20,4% w Polsce) oraz 7,5% dla zachodniej Europy (od 4,2% w Portugalii do 13,9% w Anglii) [9]. W perspektywie globalnej (wyniki dla krajów z całego świata) dla populacji w wieku 6-7 lat, dane epidemiologiczne dla Polski znajdują się powyżej średniego wskaźnika chorobowości wynoszącej 11,8% (w skali globalnej najniższy wskaźnik odnotowano w Hong Kongu – 1,5%, najwyższy – w Tajwanie: 39,4%) [9]. Dokładne oszacowanie liczebności populacji docelowej przedstawiono w BIA Staloral.

2.7. Aktualne postępowanie medyczne / Wytyczne kliniczne

Odnaleziono 15 dokumentów wytycznych/rekomendacji:

Tabela 2. Odnalezione wytyczne dotyczące stosowania SIT

Akronim	Instytucja	Zakres	Rok
PTA 2019 [10]	Polskie Towarzystwo Alergologiczne	Standardy diagnostyki i leczenia w alergologii	2019
Standardy rozpoznawania i leczenia astmy 2023 [11]	Polskie Towarzystwo Alergologiczne, Polskie Towarzystwo Chorób Płuc, Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (STAN3T)	Standardy rozpoznawania i leczenia astmy	2023
Wytyczne konsultanta krajowego 2024 [12]	Konsultant krajowy alergologii, Konsultant krajowy medycyny rodzinnej Prezydent Polskiego Towarzystwa Alergologicznego	Diagnostyka i leczenie astmy u dorosłych w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej	2024
ARIA 2019 [13]	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma	Zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa	2019
GINA 2024 [14]	Global Initiative for Asthma	Strategia leczenia i prewencji astmy	2024
EAACI Astma alergiczna 2019 [15]	European Academy of Allergy and Clinical Immunology	Immunoterapia w astmie alergicznej związanej a alergią na HDM	2019
EAACI ANN 2017 [16]	European Academy of Allergy and Clinical Immunology	Immunoterapia alergiczna w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek	2017
EAACI Prewencja alergii 2017 [17]	European Academy of Allergy and Clinical Immunology	Immunoterapia alergenowa w prewencji alergii	2017
EUFOREA ANN u dzieci 2021 [18]	European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases	Alergiczny nieżyt nosa u dzieci	2021
EUFOREA ANN 2022 [19]	European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases	Alergiczne zapalenie zatok	2022
EUFOREA Astma 2023 [20]	European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases	Leczenie astmy	2023
AAO-HNSF 2024 [21]	American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation	Immunoterapia w leczeniu alergii na alergeny wziewne	2024
BASCI 2017 [22]	British Society for Allergy & Clinical Immunology	Diagnostyka i leczenie alergicznego oraz niealergicznego nieżytu nosa	2017
SIGN 2019 [23]	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Leczenie astmy	2019
Jahnz-Różyk 2024 [24]	Stanowisko polskich ekspertów klinicznych	Zastosowanie immunoterapii alergenowej	2024

2.7.1. Standardy w alergologii (2019) Stanowiska panelów eksperckich Polskiego Towarzystwa Alergologicznego [10]

1. **Swoista immunoterapia alergenowa (SIA) jest niezbędnym uzupełnieniem farmakoterapii chorób alergicznych a decyzję o jej przeprowadzeniu powinno się podjąć możliwie jak najwcześniej w przebiegu choroby,** zanim rozwinie się przewlekłe zapalenie alergiczne i przebudowa struktury tkanek (remodeling).

Swoista immunoterapia alergenowa jest zalecana u chorych: o potwierdzonym zależnym od immunoglobuliny E (IgE) mechanizmie objawów wywoływanych przez alergen (alergeny), których wyciągi są dostępne w postaci szczepionek, o ograniczonej indywidualnej skuteczności unikania ekspozycji na uczulający alergen i leczenia farmakologicznego, wyrażających świadomą zgodę na ten rodzaj leczenia i współpracę po wyjaśnieniu przez lekarza korzyści, ryzyka, uciążliwości, czasu trwania i kosztów SIA (swoista immunoterapia alergenowa).

Przewlekłe zapalenie alergiczne oraz remodeling stanowią podstawę patofizjologii tzw. marszu alergicznego (marszu atopowego). Marsz alergiczny odnosi się do sekwencji występowania chorób o podłożu alergicznym, które zazwyczaj rozpoczynają się od atopowego zapalenia skóry (AZS) oraz alergii pokarmowej (AP) w okresie niemowlęcym, a następnie rozwoju alergii układu oddechowego, w tym astmy alergicznej (AA) i alergicznego nieżytu nosa (ANN) w dzieciństwie i dorosłości. Patofizjologia marszu alergicznego jest złożona, wpływają na nią przede wszystkim ekspozycja na alergeny i zanieczyszczenia środowiska oraz dysfunkcja bariery skórnej, oraz związany z nimi stan zapalny i stres oksydacyjny które prowadzą do remodelingu komórek układu odpornościowego.

2. **Swoista immunoterapia alergenowa jest jedynym leczeniem przyczynowym choroby alergicznej.**

Zastosowana u chorych na alergiczny nieżyt nosa zapobiega wystąpieniu astmy oskrzelowej oraz znacząco poprawia jakość życia chorych z alergią, pozwalając na zmniejszenie, a nawet odstawienie leków objawowych. Leczenie odczulające powinno trwać co najmniej 3 lata, nie gwarantuje całkowitego wyleczenia, stanowi ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych.

3. **Wczesne rozpoczęcie SIA u dzieci może skutecznie łagodzić objawy choroby alergicznej oraz korzystnie wpływać na jej naturalny przebieg, zapobiegając wystąpieniu astmy oraz uczuleniu na inne alergeny.**

Obecnie przyjmuje się, że SIA nie powinna być stosowana u dzieci poniżej 5 roku życia.

4. **Skuteczność podjęzykowej formy swoistej immunoterapii alergenowej (SLIT), w leczeniu alergicznego nieżytu nosa u pacjentów uczulonych na pyłki traw, wykazano w wielu dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych.**

Materiał dowodowy dotyczący skuteczności podjęzykowej SIA w odniesieniu do pacjentów uczulonych na inne alergeny oraz w leczeniu astmy oskrzelowej jest ograniczony.

5. **Swoista immunoterapia alergenowa jest wskazana¹ w takich schorzeniach, jak:**

- + alergiczny nieżyt nosa – umiarkowany lub ciężki, okresowy lub przewlekły, również miejscowy, zwłaszcza jeśli farmakoterapia jest niedostatecznie skuteczna,
- + alergiczna astma oskrzelowa – swoistą immunoterapię alergenową zaleca się młodym chorym z lekką lub umiarkowaną, dobrze kontrolowaną (wartości FEV1 > 80% wartości należnej) alergiczną astmą oskrzelową, uczulonym na pojedyncze alergeny.

Ze względu na rodzaj alergenu, wskazania w praktyce obejmują: pyłki traw, drzew i chwastów oraz roztocze kurzu domowego.

1 W zakresie wskazań do stosowania produktu leczniczego Staloral 300.

6. Zestawienie profilu bezpieczeństwa SCIT i SLIT

Stosowanie immunoterapii alergenowej (SIT) wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznej. W przypadku SCIT główne ryzyko stanowią uogólnione reakcje anafilaktyczne. Natomiast przy stosowaniu SLIT opisano przypadki występowania reakcji uogólnionych.

7. Organizacja procesu leczenia

Stosowanie SIT wymaga monitorowania przebiegu leczenia, objawów niepożądanych, stosowania leków objawowych i klinicznej oceny skuteczności.

Ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji uogólnionych SCIT powinno być zawsze wykonywane pod nadzorem odpowiednio wyszkolonych lekarzy w warunkach zapewniających możliwość leczenia reakcji uogólnionych. W przypadku SLIT, jedynie pierwszą dawkę należy zastosować w obecności lekarza w takich samych warunkach jak w przypadku iniekcji swoistej immunoterapii alergenowej.

Tabela 3. Wytyczne na podstawie Standardy w Alergologii 2019 [10]

Brzmienie rekomendacji	Dzieci (>5 lat)	Dorośli	Wskazanie/ Stan kliniczny	Roztocza kurzu domowego
Wskazania do swoistej immunoterapii alergenowej (SIT)				
SIT² jest wskazana w takich schorzeniach, jak: + alergiczny nieżyt nosa – umiarkowany lub ciężki, okresowy lub przewlekły, również miejscowy, zwłaszcza jeśli farmakoterapia jest niedostatecznie skuteczna, + alergiczna astma oskrzelowa – SIT zaleca się młodym chorym z lekką lub umiarkowaną, dobrze kontrolowaną (wartości FEV1 > 80% wartości należnej) alergiczną astmą oskrzelową, uczulonym na pojedyncze alergeny, + atopowe zapalenie skóry – w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach z udokumentowanym uczuleniem zależnym od IgE, + zależna od IgE alergia na jady owadów żądłujących (dodatnie testy skórne i/lub obecność swoistych przeciwciał klasy IgE w surowicy) manifestująca się ciężkimi reakcjami uogólnionymi. Ze względu na rodzaj alergenu, wskazania w praktyce obejmują: + pyłki traw, drzew i chwastów, + roztocze kurzu domowego, + jady owadów błonkoskrzydłych, + alergeny kota.	+	+	ANN Astma AZS Alergia na jad owadów	+
Bezwzględne przeciwwskazania do SIT obejmują: + brak współpracy i świadomej zgody ze strony pacjenta, + współistnienie aktywnych klinicznie chorób autoimmunologicznych, nowotworowych oraz ciężkich, zwłaszcza niestabilnych postaci chorób układu krążenia, np. choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze – w alergii na jad owadów błonkoskrzydłych przeciwwskazania te są względne.	-	-		-
Względne przeciwwskazania do SIT obejmują: + ciążę, podczas której nie należy rozpoczynać SIT, jednak możliwe jest kontynuowanie leczenia podtrzymującego, o ile podczas poprzednich iniekcji szczepionki nie obserwowano reakcji uogólnionych, + wiek < 5 lat, astma częściowo kontrolowana (FEV1 < 80% wartości należnej), + niedobory immunologiczne, + ciężkie atopowe zapalenie skóry.	-	-		
Wczesne rozpoczęcie SIT u dzieci może skutecznie łagodzić objawy choroby alergicznej oraz korzystnie wpływać na jej naturalny przebieg, zapobiegając wystąpieniu astmy oraz uczuleniu na inne alergeny.	+	nd	Choroba alergiczna	
Obecnie przyjmuje się, że SIT nie powinna być stosowana u dzieci < 5. roku życia.	+	nd		
Bezpieczeństwo swoistej immunoterapii alergenowej				

2 W oryginale SIA – swoista immunoterapia alergenowa, skrót SIT przyjęty za dokumentem „Wytyczne diagnostyki i leczenie astmy u dorosłych w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej” (2024) Konsultant krajowy alergologii, Konsultant krajowy medycyny rodzinnej, Prezydent Polskiego Towarzystwa Alergologicznego

Chory powinien być poinformowany, że SIT jest jedynym leczeniem przyczynowym jego choroby alergicznej, trwa co najmniej 3 lata i nie gwarantuje całkowitego wyleczenia. Stosowanie SIT nie wyklucza farmakoterapii. Ponadto chory powinien być poinformowany, że SIT stanowi ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych zagrażającej życiu anafilaksji.	+	+	Kandydaci do SIT	
Główne ryzyko związane z SIT stanowią uogólnione reakcje anafilaktyczne. Z tego względu szczepionki iniekcyjne zawsze powinno się podawać pod nadzorem odpowiednio wyszkolonych lekarzy w warunkach zapewniających możliwość leczenia reakcji uogólnionych (zestaw przeciwwstrząsowy i możliwość szybkiego przekazania chorego do leczenia w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej).	+	+	Pacjenci w trakcie SCIT	
Ponieważ opisano występowanie reakcji uogólnionych także podczas stosowania szczepionek podjęzykowych, pierwszą dawkę takiej szczepionki należy zastosować w obecności lekarza w takich samych warunkach jak w przypadku iniekcji swoistej immunoterapii alergenowej.	+	+	Pacjenci w trakcie SLIT	
Zasady stosowania swoistej immunoterapii alergenowej				
Swoista immunoterapia alergenowa jest niezbędnym uzupełnieniem farmakoterapii. Decyzję o jej przeprowadzeniu powinno się podjąć możliwie jak najwcześniej, nawet u pacjentów dobrze kontrolowanych farmakologicznie, zanim rozwinie się przewlekłe zapalenie alergiczne i przebudowa struktury tkanek – „remodeling”.				
Szczepionki alergenowe mogą być podawane w formie wstrzyknięć podskórnych lub doustnie (podjęzykowo).	+	+	Pacjenci zakwalifikowani do SIT	
SIT metodą przedsezonową stosuje się u chorych uczulonych na alergeny sezonowe, a całoroczną u chorych uczulonych na alergeny całoroczne i sezonowe. W tej ostatniej sytuacji zmniejsza się dawkę podtrzymującą szczepionki w okresie sezonu pylenia do 25–50% dawki stosowanej w okresie poza sezonem i zaleca się rozpoczynanie SIT całorocznej w takim czasie, aby osiągnąć dawkę podtrzymującą przed sezonem pylenia.	+	+	Chorzy uczuleni na alergeny sezonowe Chorzy uczuleni na alergeny całoroczne	
Szczepionki iniekcyjne podaje się początkowo we wzrastających dawkach w odstępach tygodniowych, a potem w odstępach 4–6 tygodni po osiągnięciu dawki podtrzymującej.	+	+	Pacjenci zakwalifikowani do SCIT	
Szczepionki doustne/podjęzykowe stosowane są codziennie.	+	+	Pacjenci zakwalifikowani do SLIT	
Stosowanie SIT wymaga monitorowania przebiegu leczenia, objawów niepożądanych, stosowania leków objawowych i klinicznej oceny skuteczności	+	+	Pacjenci w trakcie AIT	
Skuteczność swoistej immunoterapii alergenowej				
Liczne kontrolowane badania kliniczne wykazały, że iniekcyjna SIT jest skuteczna w leczeniu alergicznego nieżytu nosa u pacjentów uczulonych na pyłki roślin oraz alergeny roztoczy kurzu domowego. W mniejszej liczbie badań klinicznych potwierdzono także skuteczność u pacjentów uczulonych na sierść i naskórek kota oraz alergeny pleśni (Alternaria i Cladosporium). Iniekcyjna SIT jest skuteczna także u chorych na astmę uczulonych na wspomniane wyżej alergeny.	+	+	ANN	+
Podjęzykowa SIT, jak wykazano w wielu dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych, jest skuteczna w leczeniu alergicznego nieżytu nosa u pacjentów uczulonych na pyłki traw. Kliniczne dowody skuteczności w odniesieniu do pacjentów uczulonych na inne alergeny są niewystarczające.	+	+	ANN	

2.7.2. Standardy rozpoznawania i leczenia astmy (2023) Polskie Towarzystwo Alergologiczne, Polskie Towarzystwo Chorób Płuc, Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (STAN3T) [11]

- + Immunoterapia swoista stanowi kluczowy element uzupełniający farmakoterapię astmy u dzieci w wieku 6-11 lat - wskazana obok edukacji dziecka i jego opiekunów oraz eliminacji czynników zaostrzających przebieg.
- + Immunoterapię swoista stanowi opcję leczenia uzupełniającego u pacjentów dorosłych.
- + Immunoterapia swoista zmniejsza liczbę zaostrzeń, poprawia kontrolę astmy oraz zmniejsza zapotrzebowanie na leki stosowane doraźnie. 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.
- + 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.
- + Zgodnie z dokumentem wytycznych wydaje się, że największą skuteczność [w leczeniu astmy] ma immunoterapia podskórna. Dane dotyczące immunoterapii podjęzykowej [w leczeniu astmy] wskazane są jako mniej pewne.

2.7.3. Wytyczne diagnostyki i leczenie astmy u dorosłych w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej (2024) Konsultant krajowy alergologii, Konsultant krajowy medycyny rodzinnej, Prezydent Polskiego Towarzystwa Alergologicznego [12]

Dokument wytycznych odnosi się wyłącznie do diagnostyki i leczenia astmy u pacjentów dorosłych.

Immunoterapia alergenowa wskazana jest jako opcja leczenia uzupełniającego w ramach 2 i 3 stopnia intensywności leczenia astmy.

Tabela 4. 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 2024

Brzmienie rekomendacji	Dzieci	Dorośli	Wskazanie/ Stan kliniczny	Roztocza kurzu domowego
Wskazania do swoistej immunoterapii alergenowej				
Można rozważyć dołączenie swoistej immunoterapii alergenowej u chorych uczulonych na roztocze kurzu domowego ze współistniejącym ANN i FEV1 > 70%.	nd	+	Astma lekka kontrolowana (leczenie 2 stopnia)	+
Stopień 3. kontroli astmy (astma umiarkowana): można rozważyć dołączenie swoistej immunoterapii alergenowej.	nd	+	Astma umiarkowana kontrolowana (leczenie 3 stopnia)	

W ramach 2. stopnia leczenia zalecane jest rozważenie immunoterapii swoistej u pacjentów z kontrolowaną astmą o lekkim lub umiarkowanym stopniu ciężkości choroby z współistniejącym alergicznym nieżytem nosa (ANN) i alergią na roztocza kurzu domowego (HDM) oraz FEV1 > 70%.

W ramach 3. stopnia leczenia zalecane jest rozważenie immunoterapii swoistej, bez wskazywania typu alergenu.

Tabela 5. Poziomy kontroli objawów oceniane na podstawie oceny ostatnich 4 tygodni.

Poziom kontroli objawów astmy	Definicje
Astma dobrze kontrolowana	objawy w ciągu dnia ≤ 2 razy w tygodniu bez przebudzeń w nocy z powodów objawów astmy potrzeba leczenia doraźnego ≤ 2 razy na tydzień (nie dotyczy przyjmowania leku przed wysiłkiem) bez ograniczenia aktywności życiowej spowodowanego astmą
Astma częściowo kontrolowana	Spełnione 2 lub 3 wyżej wymienione kryteria

Astma niekontrolowana	Spełnione ≤ 1 wyżej wymienionych kryteriów
------------------------------	--

Poniżej przedstawiono uzupełniającą definicję astmy, zgodnie z stopniem jej nasilenia i kontroli nad jej objawami.

Tabela 6. Ocena stopnia ciężkości choroby - ocena retrospektywna, po 2-3 miesiącach od wdrożenia leczenia

Stopień ciężkości choroby	Definicje
Astma lekka	Kontrolowana z pomocą leczenia 1 lub 2 stopnia
Astma umiarkowana	Kontrolowana za pomocą leczenia stopnia 3 lub 4
Astma ciężka	Konieczne leczenie stopnia 5 lub astma pozostaje niekontrolowana pomimo takiego leczenia

2.7.4. Wytyczne Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2019 [13]

Cel kliniczny zastosowania i oczekiwane efekty kliniczne

- + Immunoterapia alergenowa (SIT) jest skuteczną metodą leczenia alergicznego nieżyty nosa (ANN) i astmy, zwłaszcza w przypadkach, gdy standardowa farmakoterapia nie przynosi pełnej kontroli objawów.
- + Stosowanie SIT może przyczyniać się do zapobiegania rozwojowi astmy u dzieci z umiarkowanym lub ciężkim ANN bez objawów astmy należy wziąć pod uwagę możliwość zapobiegania jej wystąpieniu.

Wytyczne podkreślają skuteczność oraz długoterminowe efekty stosowania immunoterapii alergenowej u dzieci.

Immunoterapia alergenowa jest szczególnie zalecana w alergiach wywołanych alergenami wziewnymi.

Należy rozważyć zastosowanie swoistej immunoterapii alergenowej w 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.

Immunoterapię alergenową można zastosować u dzieci (> 5 lat) z umiarkowaną lub ciężką postacią ANN, która nie jest wystarczająco kontrolowana za pomocą farmakoterapii.

Wytyczne nie różnicują zaleceń stosowania SIT w formie podskórnej (SCIT) lub podjęzykowej (SLIT) względem stanów klinicznych oraz alergenów.

Tabela 7. Wytyczne ARIA 2019 [13]

Brzmienie rekomendacji	Dzieci (>5 lat)	Dorośli	Wskazanie / Stan kliniczny	Alergeny
Wskazania do swoistej immunoterapii alergenowej				
Immunoterapia alergenowa (SIT) to sprawdzona metoda leczenia ANN i astmy. Może być podawana drogą podjęzykową (SLIT) lub podskórną (SCIT).	+	+	ANN Astma	
Immunoterapia alergenowa jest skutecznym sposobem leczenia chorób alergicznych wywoływanych przez alergen wżewne. Stosowanie tej terapii powinno być jednak zazwyczaj ograniczone do starannie wybranych pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z zastosowania SIT.	+	+	Choroby alergiczne	Alergeny wżewne
W niektórych przypadkach SIT 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.	+	+	kontrolowany ANN astma indukowana	
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.	+	+	Umiarkowana lub ciężka postać ANN Astma	Pyłki roślin
Immunoterapia alergenowa nie powinna być brana pod uwagę u pacjentów z ciężką i/lub niekontrolowaną astmą.	-	-	Ciężka/niekontrolowana astma	
Zasady stosowania swoistej immunoterapii alergenowej				
Immunoterapia alergenowa u dzieci jest skuteczna, jej efekty utrzymują się długo po zakończeniu terapii	+			
Immunoterapię alergenową można zastosować u dzieci z umiarkowaną lub ciężką postacią ANN, która nie jest kontrolowana za pomocą farmakoterapii. U takich dzieci bez objawów astmy należy wziąć pod uwagę możliwość zapobiegania jej wystąpieniu, chociaż konieczne są dalsze badania w tym zakresie.	+		Umiarkowana lub ciężka postać ANN	
Medycyna precyzyjna (spersonalizowana) w kwalifikacji do immunoterapii alergenowej (SIT) + Dokładna diagnoza oparta na wywiadzie, punktowych testach skórnych lub obecności swoistych przeciwciał w klasie IgE w surowicy oraz w razie potrzeby na komponentach diagnozie in vitro. W rzadkich przypadkach mogą być potrzebne próby prowokacyjne + Potwierdzone wskazania – alergiczny nieżyt nosa i spojówek i/lub astma + Objawy alergiczne wywołane przede wszystkim kontaktem z alergenem + Stratyfikacja pacjentów – słaba kontrola objawów pomimo odpowiedniej farmakoterapii zgodnej z wytycznymi, przy przestrzeganiu planu leczenia w sezonie alergicznym i/lub zmiana naturalnej historii choroby alergicznej. + Potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa produktu SIT za pomocą odpowiednich badań. + Wspólne podejmowanie decyzji – punkt widzenia pacjenta (i opiekuna) stanowi istotny element.	+	+	ANN z lub bez współistnieniem alergicznego zapalenia spojówek Astma	

2.7.5. Wytyczne Global Initiative for Asthma (GINA), 2024 [14]

Wytyczne GINA wskazują na niewystarczające dowody dla jednoznacznego sformułowania zalecenia dotyczącego stosowania SLIT u dzieci (6-11 lat) z astmą alergiczną związaną z uczuleniem na alergeny roztoczy kurzu domowego (HDM). SLIT w populacji dzieci (5-11 lat) wskazywana jest równocześnie jako warta rozważenia opcja terapeutyczną u dzieci z astmą uczulonych na ambrozję. Przywoływane są również wyniki badań, wskazujących na redukcję objawów i zapotrzebowania na farmakoterapię w populacji dzieci (5-11 lat) z astmą związaną z uczuleniem na pyłki traw.

SLIT można rozważyć u pacjentów dorosłych i młodzieży z częściowo kontrolowaną astmą uczulonych na roztocza kurzu domowego (HDM), gdy objawy astmy utrzymują się pomimo stosowania niskiej lub średniej dawki wziewnych kortykosteroidów, pod warunkiem, że FEV1 przekracza 70% wartości przewidywanej (poziom dowodów B). SLIT HDM jako jedyna wymieniana forma immunoterapii alergenowej (SIT) pozycjonowany jest jako leczenie uzupełniające w podstawowym schemacie leczenia na 1 do 4 stopniu leczenia astmy.

ZESTAWIENIE PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SCIT I SLIT

Reakcje niepożądane związane ze stosowaniem SLIT na alergeny wziewne były ograniczone do objawów żołądkowo-jelitowych i zazwyczaj miały charakter przejściowy i łagodny.

W badaniach RWE częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych przy zastosowaniu SLIT była niższa niż w przypadku SCIT.

Dane dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że ciężkie reakcje alergiczne występują u mniej niż 0,5–0,7% pacjentów leczonych SCIT. Poważne działania niepożądane SCIT są rzadkie, ale mogą obejmować zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne. Astma, zwłaszcza ciężka lub niekontrolowana, została zidentyfikowana jako główny czynnik ryzyka ciężkich i śmiertelnych działań niepożądanych związanych z SCIT. Alergia pokarmowa jest również czynnikiem ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji na SCIT. Częstość występowania ciężkich reakcji niepożądanych w przypadku SLIT szacuje się na poziomie $\leq 1\%$ (umiarkowana pewność dowodów) z rzadkimi przypadkami reakcji anafilaktycznych wymagających zastosowania epinefryny.

ORGANIZACJA PROCESU LECZENIA

Ze względu na ryzyko poważnych działań niepożądanych, przepisywanie i podawanie SCIT powinno być ograniczone do praktyków, którzy są specjalnie przeszkoleni i mają doświadczenie w testowaniu alergii oraz w podawaniu immunoterapii. Zastrzyki powinny być podawane wyłącznie w placówkach opieki zdrowotnej, które dysponują odpowiednim wyposażeniem oraz personelem przeszkolonym w zarządzaniu ciężkimi reakcjami alergicznymi/anafilaksją oraz mają wdrożone odpowiednie procedury bezpieczeństwa. W przypadku SLIT GINA nie wskazuje obostrzeń organizacyjnych leczenia.

Zarówno w przypadku SCIT jak i SLIT u dorosłych lub dzieci z astmą należy rozważyć po uwzględnieniu korzyści i ryzyka. Przy rozważaniu SCIT u pacjentów z astmą, należy dokładnie ocenić korzyści w porównaniu z ryzykiem działań niepożądanych oraz niedogodnościami terapii (trwającej 3-5 lat) i koniecznością monitorowania po każdej iniekcji (poziom dowodów D).

Tabela 8. Wytyczne GINA 2024 [14]

Brzmienie rekomendacji	Dzieci (5-11)	Dorośli	Wskazanie	Alergeny	Siła rekomendacji (Poziom dowodów)
Immunoterapia podskórna (SCIT)					
Przy rozważaniu SCIT u dorosłych lub dzieci z astmą, potencjalne korzyści, w porównaniu z leczeniem farmakologicznym i unikaniem alergenów, muszą być zestawiane z ryzykiem działań niepożądanych oraz niedogodnościami i kosztami długotrwałej terapii (zazwyczaj 3–5 lat), w tym wymogiem co najmniej 30 minut monitorowania po każdej iniekcji.	+	+	astma		(D)
Jeśli rozważa się immunoterapię alergenową u pacjentów z ciężką astmą, potencjalne korzyści i ryzyko powinny być starannie zidentyfikowane i omówione w ramach wspólnego podejmowania decyzji. Aby zminimalizować ryzyko ciężkich reakcji, SCIT nie powinno być rozpoczynane, dopóki nie zostanie osiągnięta dobra kontrola astmy (kontrola objawów i czynników ryzyka zaostrzeń).	nd	+	ciężka astma		
U każdego pacjenta SCIT powinno być dostosowane do specyficznego wzorca uczulenia alergicznego. Ze względu na złożoność przygotowywania wyciągów SCIT oraz ryzyko poważnych działań niepożądanych, przepisywanie i podawanie SCIT powinno być ograniczone do praktyków, którzy są specjalnie przeszkoleni i mają doświadczenie w testowaniu alergii oraz w podawaniu immunoterapii.					
Iniekcje należy wykonywać wyłącznie w placówkach służby zdrowia dysponujących odpowiednimi możliwościami leczenia ciężkich reakcji alergicznych (w tym anafilaksji) oraz personelem przeszkolonym w zakresie leczenia takich reakcji.					
Pracownicy służby zdrowia oferujący SCIT muszą ustanowić protokoły bezpieczeństwa. Ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych jest znacznie zmniejszone dzięki systemom zapewniającym odpowiedni nadzór po iniekcjach, w tym szkoleniu personelu biurowego w zakresie śledzenia czasu po zastrzykach i monitorowania opuszczenia placówek przez pacjentów.					
Immunoterapia podjęzykowa (SLIT)					
U dorosłych lub młodzieży z astmą, którzy są uczuleni na HDM, z utrzymującymi się objawami astmy pomimo stosowania wziewnych kortykosteroidów w niskiej lub średniej dawce, rozważ immunoterapię podjęzykową z roztoczymi kurzu domowego, ale tylko wtedy, gdy FEV1 przekracza 70% wartości przewidywanej.	-	+	Astma	HDM	(B)
U dzieci z astmą uczulonych na ambrosję, warto rozważyć zastosowanie SLIT przed i w trakcie sezonu pylenia ambrozji, pod warunkiem, że FEV1 wynosi $\geq 80\%$ wartości przewidywanej.	+	nd	Astma	ambrozja	
Brak wystarczających dowodów pozwalających na sformułowanie zaleceń dotyczących stosowania HDM SLIT u dzieci chorych na astmę.	bd	nd	Astma	HDM	
Jak w przypadku każdego leczenia, potencjalne korzyści z SLIT dla poszczególnych pacjentów powinny być omawiane w ramach wspólnego podejmowania decyzji i zestawiane z ryzykiem działań niepożądanych oraz kosztami dla pacjenta i systemu opieki zdrowotnej.	+	+	kwalifikacja do SLIT		

2.7.6. Wytyczne European Academy of Allergy and Clinical Immunology [15]

Swoista immunoterapia alergenowa jest uwzględniona w 3 dokumentach wytycznych European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), których szczegółowym przedmiotem jest: astma alergiczna spowodowana przez roztocza kurzu domowego, alergiczny nieżyt nosa i spojówek oraz prewencji alergii.

Wytyczne EAACI dotyczące astmy alergicznej spowodowanej przez roztocza kurzu domowego obejmują wskazania do immunoterapii podskórnej (SCIT), wskazania do immunoterapii podjęzykowej (SLIT) w formie tabletek oraz wskazania do immunoterapii podjęzykowej w formie kropli. SCIT jest zalecana u dzieci i dorosłych z kontrolowaną astmą alergiczną wywołaną przez roztocza kurzu domowego (HDM). Terapia ta ma na celu wspomaganie standardowego leczenia, prowadząc do łagodzenia objawów i zmniejszania zapotrzebowania na leki (zalecenie warunkowe, dowody niskiej jakości). U dorosłych z kontrolowaną astmą SCIT może zmniejszać nadreaktywność dróg oddechowych (AHR) specyficzną dla alergenu oraz poprawiać jakość życia (zalecenie warunkowe, dowody niskiej jakości). SLIT w postaci kropli jest zalecane dla dzieci z kontrolowaną astmą i uczuleniem na roztocza kurzu domowego (HDM) jako leczenie uzupełniające w celu zmniejszenia objawów i stosowania leków (zalecenie warunkowe, dowody niskiej jakości). SLIT w postaci tabletek jest zalecana dla dorosłych z kontrolowaną i częściowo kontrolowaną astmą alergiczną wywołaną przez roztocza (HDM) jako leczenie wspomagające regularną terapię w celu zmniejszenia zaostrzeń i poprawy kontroli astmy (zalecenie warunkowe, dowody o umiarkowanej jakości).

POZYCJA IMMUNOTERAPII SWOISTEJ W PROCESIE LECZENIA CHOROBY ALERGICZNEJ

SLIT w postaci kropli zalecana jest jako leczenie uzupełniające u dzieci z kontrolowaną astmą alergiczną i uczuleniem na roztocza kurzu domowego (HDM).

SLIT w postaci tabletek zalecana jest jako leczenie uzupełniające u dorosłych z kontrolowaną i częściowo kontrolowaną astmą alergiczną i uczuleniem na roztocza kurzu domowego (HDM) wywołaną przez HDM.

SCIT zalecana jest jako leczenie uzupełniające u dzieci i dorosłych kontrolowaną astmą alergiczną i alergią na roztocza kurzu domowego (HDM).

CEL KLINICZNY ZASTOSOWANIA I OCZEKIWANE EFEKTY KLINICZNE

SLIT w postaci kropli zaleca się u dzieci z kontrolowaną astmą alergiczną i alergią na HDM jako leczenie uzupełniające w celu łagodzenia objawów i zmniejszenia zapotrzebowania na leki.

SLIT w postaci tabletek zalecana jest jako leczenie uzupełniające u dorosłych z kontrolowaną i częściowo kontrolowaną astmą alergiczną i uczuleniem na roztocza kurzu domowego (HDM) wywołaną przez HDM w celu zmniejszenia nadreaktywności dróg oddechowych (ang. airway hyperreactivity, AHR) swoistej dla alergenu i poprawy jakości życia.

SCIT zalecana jest jako leczenie uzupełniające u dzieci i dorosłych kontrolowaną astmą alergiczną i alergią na roztocza kurzu domowego (HDM) celu łagodzenia objawów i zmniejszenia zapotrzebowania na leki.

Tabela 9. EAACI, 2019 (Europa) Astma alergiczna spowodowana przez roztocza kurzu domowego [15]

Brzmienie rekomendacji	Dzieci	Dorośli	Wskazanie	Alergeny	Siła rekomendacji (Poziom dowodów)
Immunoterapia podskórna (SCIT)					
U dzieci i dorosłych z kontrolowaną astmą alergiczną wywołaną przez roztocza kurzu domowego SCIT skierowana przeciwko roztoczom kurzu domowego (ang. house dust-mite, HDM) jest zalecana jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej w celu łagodzenia objawów i zmniejszenia zapotrzebowania na leki.	+	+	Astma alergiczna	HDM	Zalecenie warunkowe (dowody niskiej jakości)
U osób dorosłych z kontrolowaną astmą alergiczną wywołaną przez HDM, SCIT skierowana przeciwko roztoczom kurzu domowego (ang. house dust-mite, HDM) jest zalecana jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej w celu zmniejszenia nadreaktywności dróg oddechowych (ang. airway hyperreactivity, AHR) swoistej dla alergenu i poprawy jakości życia.	nd	+	Astma alergiczna	HDM	Zalecenie warunkowe (dowody niskiej jakości)
Immunoterapia podjęzykowa (SLIT) w postaci kropli					
U dzieci z kontrolowaną astmą alergiczną wywołaną HDM, HDM SLIT w postaci kropli jest zalecana jako leczenie uzupełniające w celu łagodzenia objawów i zmniejszenia zapotrzebowania na leki.	+	nd	Kontrolowana astma alergiczna	HDM	Zalecenie warunkowe (dowody niskiej jakości)
Immunoterapia podjęzykowa (SLIT) w postaci tabletek					
U dorosłych z kontrolowaną i częściowo kontrolowaną astmą alergiczną wywołaną przez HDM jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej zaleca się SLIT HDM w postaci tabletek w celu zmniejszenia ryzyka zaostrzeń i poprawy kontroli astmy.	nd	+	Kontrolowana i częściowo kontrolowana astma	HDM	Zalecenie warunkowe (dowody o umiarkowanej jakości)

2.7.7. Wytyczne Alergiczny nieżyt nosa i spojówek, 2017 [16]

Wytyczne zalecają całoroczną terapię SLIT w postaci tabletek u dzieci i młodzieży oraz dorosłych z całorocznym ANN z uczuleniem na roztocza kurzu domowego HDM SLIT. Równoważnie u dzieci i młodzieży oraz dorosłych z całorocznym ANN z uczuleniem na HDM zalecana jest całoroczna SCIT HDM.

POZYCJA IMMUNOTERAPII SWOISTEJ W PROCESIE LECZENIA CHOROBY ALERGICZNEJ

SIT należy rozważyć u pacjentów pediatrycznych z alergicznym nieżytem nosa (ANN) z/ lub bez zapalenia spojówek z wykazaniem uczuleniem IgE na alergeny istotne klinicznie. W przypadku dzieci w wieku 2–5 lat z ANN należy rozważyć prawdopodobnych korzyści i ryzyka związane z SIT.

Zaleca się stosowanie SIT, ponieważ korzyści widoczne są już od pierwszego roku terapii. W celu osiągnięcia długoterminowych korzyści immunoterapię należy kontynuować przez co najmniej 3 lata.

CEL KLINICZNY ZASTOSOWANIA I OCZEKIWANE EFEKTY KLINICZNE

SLIT w postaci tabletek zalecana jest u dzieci i młodzieży oraz dorosłych z całorocznym alergicznym nieżytem nosa (ANN) z/ lub bez zapalenia spojówek i alergią na roztocza kurzu domowego (HDM) w celu uzyskania krótkoterminowych oraz długoterminowych korzyści.

U pacjentów z ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek, uczulonym na pyłki traw, drzew lub HDM zaleca się stosowanie pojedynczego alergenu lub mieszanki dobrze udokumentowanych homologicznych alergenów z tej samej rodziny biologicznej

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA I ORGANIZACJA ZASTOSOWANIA SLIT I SCIT

SCIT lub SLIT zaleca się odpowiednio zakwalifikowanym do terapii pacjentom, ponieważ prawidłowo podawane są bezpieczne i dobrze tolerowane. Niewystarczająco kontrolowana astma jest czynnikiem ryzyka zarówno dla SCIT, jak i SLIT, z tego względu zaleca się, aby astma była kontrolowana przed rozpoczęciem SIT. Wytyczne przywołują dane z przeglądu literatury wskazując, w przypadku SLIT ciężkie reakcje niepożądane występują rzadziej niż przy SCIT.

W badaniach dotyczących stosowania SLIT odnotowano 1 ciężką reakcję alergiczną na 384 lata leczenia (ciężkie reakcje wystąpiły u 169 z 314 959 pacjentów (co równa się 0,056% przyjętych dawek). W literaturze wskazano 11 przypadków reakcji alergicznych związanych z przyjęciem SLIT, które odpowiadają 1 przypadkowi na 526 000 lata leczenia (1 na 100 mln. dawek), jednak dotyczyły one stosowania niestandardyzowanych mieszanek alergenów, protokołów przyspieszonych przedawkowania oraz pacjentów, którzy wcześniej przerwali terapię SCIT z powodu poważnych działań niepożądanych.

W przypadku SCIT, w trzyletnim badaniu ankietowym przeprowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA, obejmującym ponad 20 milionów wizyt związanych z iniekcjami, częstość poważnych reakcji ogólnoustrojowych odnotowano w przypadku 0,1% iniekcji. Częstość występowania przypadków anafilaksji przy podaniu SCIT wskazuje się na wystąpienie 1 przypadku anafilaksji na 33 300 iniekcji (co odpowiada 1 przypadkowi na 4 160 lata leczenia).

ORGANIZACJA PROCESU LECZENIA

Zaleca się premedykację lekami przeciwhistaminowymi, ponieważ zmniejsza ona częstotliwość i nasilenie miejscowych oraz ogólnoustrojowych skórnych reakcji niepożądanych, jednak nie eliminuje ryzyka innych ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym anafilaksji.

SCIT powinien być podawany przez wykwalifikowany personel z bezpośrednim dostępem do sprzętu reanimacyjnego oraz lekarza przeszkolonego w zakresie leczenia anafilaksji. Po iniekcji pacjenci powinni pozostać pod obserwacją przez co najmniej 30 minut.

Pierwsza dawka SLIT powinna być podawana przez wykwalifikowany personel z bezpośrednim dostępem do sprzętu reanimacyjnego oraz lekarza przeszkolonego w leczeniu anafilaksji. Po podaniu pierwszej dawki SLIT pacjenci powinni pozostać pod obserwacją przez co najmniej 30 minut.

Zaleca się, aby pacjenci otrzymujący SLIT zostali poinformowani o tym, jak rozpoznawać i radzić sobie z reakcjami anafilaktycznymi na leczenie, w szczególności z ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi. Pacjenci muszą również wiedzieć, co zrobić, w przypadku pominięcia dawki SLIT oraz kiedy SLIT należy tymczasowo przerwać (np. podczas wystąpienia zmian w obrębie gardła i jamy ustnej).

W przypadku wystąpienia ziarninaków podskórnych w wyniku stosowania produktów SCIT zawierających wodorotlenek glinu, może być zalecane zastosowanie zamiennika ekstraktu alergenowego, który nie zawiera wodorotlenku glinu.

W przypadku wystąpienia jednej lub więcej ciężkich reakcji niepożądanych zaleca się ponowne rozważenie korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem SIT oraz na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego podjęcie decyzji odnośnie do kontynuacji leczenia.

Tabela 10. EAACI, 2017 (Europa) Alergiczny nieżyt nosa i spojówek [16]

Brzmienie rekomendacji	Dzieci	Dorośli	Wskazanie	Alergeny	Siła rekomendacji (Poziom dowodów)
Wskazania do immunoterapii podskórnej (SCIT)					
W sezonowym ANN ze współistnieniem alergicznego zapalenia spojówek u osób z chorobą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się całoroczną SCIT w celu uzyskania krótkoterminowych korzyści.	+	+	Sezonowy ANN ze współistnieniem AC ³		dorośli: Silna (I, A) dzieci i młodzież: Umiarkowana (I, B)
W sezonowym ANN ze współistnieniem alergicznego zapalenia spojówek zaleca się stosowanie przedsezonowej SCIT oraz przedsezonowej SCIT w połączeniu z SCIT stosowanego w sezonie, w celu uzyskania krótkoterminowych korzyści.	+	+	Sezonowy ANN ze współistnieniem AC		dorośli: Silna (I, A) dzieci i młodzież: Umiarkowana (I, B)
W sezonowym ANN ze współistnieniem alergicznego zapalenia spojówek zaleca się całoroczną terapię SCIT z alergenami pyłków traw w celu uzyskania krótkoterminowych i długoterminowych korzyści.	+	+	Sezonowy ANN ze współistnieniem AC	Pyłki traw	dorośli: Silna (I, A) dzieci i młodzież: Umiarkowana (I, B)
W całorocznym ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek spowodowanym HDM zaleca się całoroczną terapię SCIT w celu uzyskania krótkoterminowych korzyści.	+	+	Całoroczny ANN ze współistnieniem AC	HDM	Dorośli: Silna (I, B) Dzieci i młodzież: Umiarkowana (I, C)
W ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek zalecane jest stosowanie modyfikowanych (alergoidów) i niemodyfikowanych ekstraktów alergenów dla pyłków i HDM SCIT w celu uzyskania krótkoterminowych korzyści	+	+	Całoroczny ANN ze współistnieniem AC	HDM	dorośli: Silna (I, A) Dzieci i młodzież: Słaba (I, B)
Wskazania do immunoterapii podjęzykowej (SLIT)					
W sezonowym ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek zaleca się stosowanie SLIT przed/ podczas sezonu w celu uzyskania krótkoterminowych korzyści.	+	+	Sezonowy ANN ze współistnieniem AC		Dorośli: Silna (I, A) Dzieci i młodzież: Silna (I, A)
W sezonowym ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek całoroczna terapia SLIT może być zalecana w celu uzyskania krótkoterminowych korzyści.	+	+	Sezonowy ANN ze współistnieniem AC		dorośli: Umiarkowana do silnej (I, A) Dzieci i młodzież: Umiarkowana do silnej (I, A)
W sezonowym ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek SLIT w postaci kropli może być zalecana w celu uzyskania krótkoterminowych korzyści.	+	+	Sezonowy ANN ze współistnieniem AC		Dorośli: Umiarkowana (I, B) Dzieci i młodzież: Silna (I, A)
W sezonowym ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek SLIT w postaci tabletek z alergenami pyłków traw jest zalecana w celu uzyskania krótkoterminowych korzyści.	+	+	Sezonowy ANN ze współistnieniem AC	Pyłki traw	Dorośli: Silna (I, A) Dzieci i młodzież: Silna (I, A)

³ alergiczne zapalenie spojówek (*Allergic Conjunctivitis*, AC)

W ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek SLIT w postaci tabletek lub kropli z alergenami pyłków traw w postaci tabletek lub kropli jest zalecana w celu uzyskania długoterminowych korzyści.	+	+	Sezonowy ANN ze współistnieniem AC	Pyłki traw	Dorośli: Silna (I, A) Dzieci i młodzież: Silna (I, A)
W całorocznym ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek SLIT w postaci kropli nie może być zalecana w celu uzyskania krótkoterminowych korzyści.	-	-	Całoroczny ANN ze współistnieniem AC		Dorośli: I, C. Słaba Dzieci i młodzież: I, A Nie można zalecić u dzieci
W ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek SLIT HDM w postaci tabletek jest zalecana w celu uzyskania krótkoterminowych korzyści.	+	+	Całoroczny ANN ze współistnieniem AC	HDM	Dorośli: Silna I, A Dzieci i młodzież: Silna I, A,
W ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek można zalecić całoroczną terapię HDM SLIT w postaci tabletek w celu uzyskania długoterminowych korzyści.	+	+	Całoroczny ANN ze współistnieniem AC	HDM	Dorośli: I, B, umiarkowana Dzieci i młodzież: I, C, umiarkowana
W ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek zaleca się połączenie agonisty TLR-4, monofosforylu lipidu A, z alergenem pyłku.	+	+	Całoroczny ANN ze współistnieniem AC	pyłek	Dorośli: Silna (I, A) Dzieci i młodzież: słaba (III, B)
W ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek łączenie zastrzyków anti-IgE z SIT jest zalecane w celu zmniejszenia skutków ubocznych.	+	+	Całoroczny ANN ze współistnieniem AC		Dorośli: I, A, silna Dzieci i młodzież: I, A, silna
W przypadku alergii na pyłki brzozy i traw można zalecić rekombinowaną SIT	+	+	Całoroczny ANN ze współistnieniem AC	Pyłki traw	Dorośli: I, A, Umiarkowana Dzieci i młodzież: B, Umiarkowana
Kwestie wpływające na skuteczność swoistej immunoterapii alergenowej					
U pacjentów z ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek uczulonym na pyłki traw, drzew lub HDM zaleca się stosowanie pojedynczego alergenu lub mieszanki dobrze udokumentowanych homologicznych alergenów z tej samej rodziny biologicznej	+	+	ANN ze współistnieniem AC	Pyłki traw Pyłki drzew	dorośli: I, A, silna dzieci i młodzież: I, A, silna
Nie zaleca się stosowania w SIT mieszanin alergenów pochodzących z niespokrewnionych rodzin biologicznych.	-	-	ANN ze współistnieniem AC		Dorośli: Silna I, B. Dzieci i młodzież: Silna I, C.
U pacjentów z polisensibilizacją i monoalergią zaleca się otrzymywanie SIT na konkretny alergen wywołujący objawy ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek	+	+	ANN ze współistnieniem AC; polisensibilizacja ; monoalergia		Silna (I, A)
U pacjentów z polisensibilizacją, u których występuje polialergia na taksonomicznie spokrewnione homologiczne alergeny, można zalecić przyjmowanie pojedynczego alergenu lub mieszanki homologicznych alergenów z tej rodziny biologicznej, która obejmuje wszystkie główne alergeny.	+	+	ANN ze współistnieniem AC; polisensibilizacja ; monoalergia		Bd (II, B)
U pacjentów z polialergią na alergeny niehomologiczne, może zostać zalecane rozpoczęcie SIT od alergenu odpowiedzialnego za większość objawów ANN z współistnieniem zapalenia spojówek lub oddzielne leczenie dwoma klinicznie najważniejszymi alergenami.	+	+	ANN ze współistnieniem AC; polisensibilizacja		Bd (II, C)
Kontrolowana astma nie jest przeciwwskazaniem do stosowania SIT.	+	+	Kontrolowana astma		Silna (I, A)

U pacjentów pediatrycznych z ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek z wykazanim uczuleniem IgE na alergeny istotne klinicznie zaleca się rozważenie SIT.	+	nd	ANN ze współistnieniem AC		Silna (I, A)
U dzieci w wieku 2–5 lat z ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek zaleca się rozważenie prawdopodobnych korzyści i ryzyka związanego z SIT.	+/-	nd	ANN ze współistnieniem AC		Słaba (IV, D)
Zaleca się, aby pacjenci zostali poinformowani o sposobie działania immunoterapii i konieczności regularnego przyjmowania dawek oraz ukończenia cyklu leczenia.	+	+	ANN ze współistnieniem AC		Bd (IV, C)
Zaleca się, aby pacjenci stosujący immunoterapię wykorzystywali przypomnienia w celu poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych.	+	+	ANN ze współistnieniem AC		Bd (III, C)
Pacjentom stosującym SLIT można zalecić wizyty kontrolne co 3 miesiące w celu poprawy przestrzegania leczenia.	+	+	ANN ze współistnieniem AC		Umiarkowana (II, B)
Zasady stosowania swoistej immunoterapii alergenowej					
Zaleca się stosowanie SIT, ponieważ korzyści widoczne są już od pierwszego roku terapii.	+	+	ANN ze współistnieniem AC		Silna (I, A)
Zaleca się, aby w celu osiągnięcia długoterminowych korzyści immunoterapię kontynuować przez co najmniej 3 lata.	+	+	ANN ze współistnieniem AC		Silna (I, A)
Bezpieczeństwo swoistej immunoterapii alergenowej					
Dla odpowiednio zakwalifikowanych pacjentów zaleca się SCIT lub SLIT, ponieważ prawidłowo podawane są bezpieczne i dobrze tolerowane.	+	+	ANN ze współistnieniem AC Pacjenci zakwalifikowani do SIT		Silna (I, A)
Zaleca się, aby astma była kontrolowana przed rozpoczęciem SIT, ponieważ niewystarczająco kontrolowana astma jest czynnikiem ryzyka zarówno dla SCIT, jak i SLIT.	+	+	ANN ze współistnieniem AC. Pacjenci zakwalifikowani do SIT		Bd (III, C)
Zaleca się premedykację lekami przeciwhistaminowymi, ponieważ zmniejsza ona częstotliwość i nasilenie miejscowych oraz ogólnoustrojowych skórnych reakcji niepożądanych, jednak nie eliminuje ryzyka innych ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym anafilaksji.	+	+	ANN ze współistnieniem AC. Pacjenci w trakcie SIT		Silna (I, A)
W przypadku wystąpienia jednej lub więcej ciężkich reakcji niepożądanych, może być zalecane, aby alergolog (specjalista lub subspecjalista) ponownie omówił z pacjentem korzyści i ryzyko związane z terapią SIT oraz podjął decyzję czy leczenie powinno być kontynuowane. Decyzja ta oraz dalsze leczenie powinny być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego (CHPL).	+	+	Pacjenci w trakcie SIT z silną reakcją alergiczną		Bd (V, D)
Zaleca się, aby po iniekcji SCIT pacjenci pozostawali pod obserwacją przez co najmniej 30 minut.	+	+	Pacjenci w trakcie SCIT		Bd (III, C)
W przypadku wystąpienia ziarninaków podskórnych w wyniku stosowania produktów SCIT zawierających wodorotlenek glinu, może być zalecane zastosowanie zamiennika ekstraktu alergenowego, który nie zawiera wodorotlenku glinu.	+	+	Pacjenci w trakcie SCIT		Bd (V, D)
Zaleca się, aby SCIT był podawany przez wykwalifikowany personel z bezpośrednim dostępem do sprzętu reanimacyjnego oraz lekarza przeszkolonego w zakresie leczenia anafilaksji.	+	+	Pacjenci w trakcie SCIT		Bd (III, C)

Zaleca się, aby pacjenci pozostawali pod obserwacją przez co najmniej 30 minut po podaniu pierwszej dawki SLIT.	+	+	Pacjenci w trakcie SLIT		Bd (III, C)
Zaleca się, aby pierwsza dawka SLIT była podawana przez wykwalifikowany personel z bezpośrednim dostępem do sprzętu reanimacyjnego oraz lekarza przeszkolonego w leczeniu anafilaksji.	+	+	Pacjenci w trakcie SLIT		Bd (IV, C)
Zaleca się, aby pacjenci otrzymujący SLIT zostali poinformowani o tym, jak rozpoznawać i radzić sobie z reakcjami anafilaktycznymi na leczenie, w szczególności z ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi. Pacjenci muszą również wiedzieć, co zrobić, w przypadku pominięcia dawki SLIT oraz kiedy SLIT należy tymczasowo przerwać (np. podczas wystąpienia zmian w obrębie gardła i jamy ustnej).	+	+	Pacjenci w trakcie SLIT		Bd (V, D)

2.7.8. Wytyczne Prewencja alergii, 2017 [17]

Wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania SIT u pacjentów z uczuleniem na roztocza kurzu domowego (HDM). Zalecają natomiast 3-letni cykl SIT (SLIT lub SCIT) u dzieci i młodzieży z ANN i alergią na pyłki traw/ brzozy u których objawy nie są w pełni kontrolowane pomimo stosowania leków przeciwhistaminowych/ donosowych kortykosteroidów, w celu krótkoterminowej prewencji rozwoju astmy (<2 lata po SIT) jako uzupełnienie korzyści w zakresie łagodzenia objawów ANN i zmniejszenia zapotrzebowania na leki.

Wytyczne wskazują na brak wystarczających dowodów naukowych by móc sformułować zalecenia odnośnie do stosowania SIT u dzieci i dorosłych z ANN i/ lub astmą w celu zapobiegania nowym uczuleniom na inne alergeny oraz odnośnie stosowania SIT u dzieci i młodzieży z ANN i alergią na HDM w celu krótkoterminowej lub długoterminowej prewencji rozwoju astmy. Brakuje również dowodów by wydać zalecenia odnośnie do stosowania SIT u zdrowych dzieci w celu zapobiegania nowym uczuleniom.

Tabela 11. EAACI, 2017 Prewencja alergii [17]

Brzmienie rekomendacji	Dzieci	Dorośli	Wskazanie	Alergeny	Siła rekomendacji (Poziom dowodów)
Swoista immunoterapia alergenowa (SIT)					
U dzieci i młodzieży z ANN i alergią na pyłki traw lub brzozy, u których objawy nie są w pełni kontrolowane pomimo odpowiedniego leczenia lekami przeciwhistaminowymi lub donosowymi kortykosteroidami, można zalecić 3-letni cykl SIT (SCIT lub SLIT) w celu krótkoterminowej prewencji rozwoju astmy (mniej niż 2 lata po	+	nd	ANN	Pyłki traw Pyłki brzozy	Umiarkowana (I, A ₁).

SIT), jako uzupełnienie trwałych korzyści w zakresie łagodzenia objawów ANN oraz zmniejszenia zapotrzebowania na leki.					
Nie można wydać zaleceń odnośnie stosowania SIT (SCIT lub SLIT) u dzieci i młodzieży z ANN i alergią na pyłki traw/brzozy w celu długotrwałego (2 lata po SIT) zapobiegania wystąpieniu astmy zdiagnozowanej na podstawie objawów w połączeniu z istotną poprawą stwierdzoną w próbie rozkurczowej.	+/-	nd	ANN	Pyłki traw Pyłki brzozy	Słaba (I, B)
U dzieci i młodzieży z ANN i alergią na pyłki traw/brzozy zaleca się stosowanie SIT (SCIT lub SLIT) w celu długotrwałego (≥ 2 lata po SIT) zapobiegania wystąpieniu objawów astmy i zmniejszenia zapotrzebowania na leki.	+	nd	ANN	Pyłki traw Pyłki brzozy	Słaba do umiarkowanej (I, B,)
Nie można wydać zaleceń odnośnie do stosowania SIT (SCIT lub SLIT) u dzieci i młodzieży z ANN i alergią na HDM lub inne alergeny, z wyjątkiem pyłków brzozy/traw, w celu krótkoterminowej (tj. < 2 lata po SIT) lub długoterminowej (tj. ≥ 2 lata po SIT) profilaktyki wystąpienia astmy.	+/-		ANN	HDM	Słaba (I, B)
Nie można wydać zaleceń odnośnie do stosowania SIT (SCIT lub SLIT) u osób dorosłych z ANN i alergią na HDM lub pyłki w celu zapobiegania wystąpieniu astmy w krótkim okresie (tj. < 2 lata po SIT) lub w długim okresie (tj. ≥ 2 lata po SIT).	nd	+/-	ANN	HDM	Słaba (I, B)
Nie można wydać zaleceń odnośnie do stosowania SIT u dzieci i dorosłych z ANN i/lub astmą w celu zapobiegania nowym uczuleniom.	+/-	+/-	ANN i/lub astma		Słaba (I, B)
Nie można wydać zaleceń odnośnie do stosowania SIT u dzieci z AZS w celu zapobiegania wystąpieniu późniejszych objawów alergicznych.	+/-	nd	AZS		Słaba (I, B)
Nie można wydać zaleceń odnośnie do stosowania SIT u osób (bez względu na wiek) z innymi wczesnymi objawami atopii, np. alergią pokarmową w celu zapobiegania wystąpieniu innych objawów alergicznych.	+/-	+/-	egzema	Alergie pokarmowe	- (V, D, opinia eksperta)
Nie można wydać zaleceń odnośnie stosowania SIT u dorosłych pacjentów z alergią w celu zapobiegania wystąpieniu chorób alergicznych u ich potomstwa	Nd	+/-	Zdrowi, prewencja u potomstwa		Słaba (IV-V, D,)
Nie można wydać zaleceń odnośnie do stosowania SIT u zdrowych osób z uczuleniem lub bez w celu zapobiegania wystąpieniu chorób alergicznych.	+/-	+/-	Zdrowi prewencja chorób alergiczych		Słaba (I, A)
Nie można wydać zaleceń odnośnie do stosowania SIT u zdrowych dzieci w celu zapobiegania nowym uczuleniom.	+/-	Nd	Zdrowi prewencja nowych uczuleń		Słaba – umiarkowana (I, B,)
Nie można wydać zaleceń w odnośnie do stosowania SIT u zdrowych dorosłych w celu zapobiegania nowym uczuleniom.	nd	+/-	Zdrowi prewencja nowych uczuleń		(V, D, opinia eksperta)

+/- brak możliwości wydania zalecenia

2.7.9. Wytyczne European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases (EUFOREA) [18]

Swoista immunoterapia alergenowa jest uwzględniona w 3 dokumentach wytycznych European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases (EUFOREA), których szczegółowym przedmiotem jest: alergiczny nieżyt nosa u dzieci, przewlekły alergiczny nieżyt nosa u dorosłych oraz astma.

Wytyczne alergiczny nieżyt nosa u dzieci, 2021

Swoistą immunoterapię alergenową należy rozważyć, jeśli występują wszystkie poniższe:

- + Niekontrolowane umiarkowane do ciężkich objawy ANN z/ lub bez zapalenia spojówek po narażeniu na klinicznie istotne alergeny;
- + Potwierdzenie uczulenia IgE na klinicznie istotne alergeny (za pomocą testu punktowego lub stężenia swoistych IgE w surowicy);
- + Niewystarczająca kontrola objawów pomimo stosowania leków łagodzących objawy i środków unikania alergenów i/lub niedopuszczalne działania niepożądane leków.

Tabela 12. Pocket guide Allergic Rhinitis in Children [18]

Brzmienie rekomendacji	Dzieci	Dorośli	Wskazanie	Alergeny	Siła rekomendacji (Poziom dowodów)
Wskazania do swoistej immunoterapii alergenowej (SIT)					
Należy rozważyć SIT, jeśli występują wszystkie poniższe: + Niekontrolowane umiarkowane do ciężkich objawy ANN z/ lub bez zapalenia spojówek po narażeniu na klinicznie istotne alergeny + Potwierdzenie uczulenia IgE na klinicznie istotne alergeny (za pomocą testu punktowego lub stężenia swoistych IgE w surowicy) + Niewystarczająca kontrola objawów pomimo stosowania leków łagodzących objawy i środków unikania alergenów i/lub niedopuszczalne działania niepożądane leków	+	nd	ANN		
Działanie, sposób podania i skuteczność SIT					
Wykazano, że swoista immunoterapia alergenowa (SIT) u dzieci może potencjalnie długoterminowo zmieniać przebieg choroby i zmniejszać częstość występowania objawów astmy. Należy ją zatem rozważyć na wczesnym etapie choroby. Ponieważ nie wszystkie produkty alergenowe SIT są zatwierdzone do stosowania u dzieci, zaleca się sprawdzenie ulotki produktu i/lub literatury oraz preferowanie produktów, dla których istnieją dowody dotyczące ich stosowania u dzieci.	+	nd	ANN Astma		

SIT może być podawana różnymi drogami: podskórna immunoterapia (SCIT) – poprzez zastrzyki alergenu uczulającego w górną część ramienia, oraz podjęzykowa immunoterapia (SLIT) – poprzez umieszczenie alergenu uczulającego (w formie tabletek lub kropli) pod językiem na 1-2 minuty.	+	nd	ANN		
Jakie są zalety SIT? + Skuteczność różni się w zależności od konkretnych produktów + Poprawa kontroli choroby + Jedyne leczenie umożliwiające zmianę przebiegu choroby + Zmniejsza objawy nosowe i/lub oczne + Poprawia jakość życia + Zmniejsza potrzebę przyjmowania innych leków przeciwalergiczych + Indukuje tolerancję immunologiczną, zapewniając trwałe korzyści kliniczne + Ma potencjał zapobiegania astmie	+	nd	ANN		

2.7.10. Wytyczne przewlekły alergiczny nieżyt nosa z zapaleniem spojówek [19]

Można zastosować immunoterapie alergenową w przewlekłym alergicznym nieżycie nosa z zapaleniem spojówek.

Tabela 13. Pocket guide Chronic Rhinosinusitis [19]

Brzmienie rekomendacji	Dzieci	Dorośli	Wskazanie	Alergeny	Siła rekomendacji (Poziom dowodów)
Skierowanie pacjenta do lekarza specjalisty alergologa w przypadku podejrzenia niedoborów odporności lub potrzeby zastosowania SIT.		+	Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych		

2.7.11. Wytyczne Astma 2023 [20]

Swoistą immunoterapię alergenową (SIT) należy rozważyć u pacjentów z chorobą układu oddechowego wywołaną alergią, taką jak astma alergiczna z towarzyszącym lub bez towarzyszącego alergicznego nieżytu nosa (ANN), która nie jest w pełni kontrolowana przez standardowe leczenie, u pacjentów z zaburzeniami poznawczymi związanymi z alergią, a także w przypadku ANN z rozwijającą się astmą oraz uczulenia na alergeny wziewne, takie jak pyłki i roztocza kurzu domowego (HDM). Swoista immunoterapia alergenowa wymieniana jest również jako prewencja rozwoju astmy.

Tabela 14. Pocket Guide Asthma [20]

Brzmienie rekomendacji	Dzieci	Dorośli	Wskazanie	Alergeny	Siła rekomendacji (Poziom dowodów)
Prewencja jako integralna część leczenia astmy: Objawy wywołane alergią: Unikanie/rozważenie urządzenia TLA lub SIT.		+	Prewencja astmy		
Kiedy należy rozważyć swoistą immunoterapię alergenową (SIT) + Pacjenci z chorobą układu oddechowego wywołaną alergią (astma alergiczna z lub bez ANN), która nie jest w pełni kontrolowana przez standardowe leczenie + Zaburzenia poznawcze związane z alergią + ANN z rozwijającą się astmą + Alergie: pyłki, HDM		+	Astma alergiczna +/- ANN ANN z rozwijającą się astmą	HDM Pyłki	+

2.7.12. Wytyczne American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation (AAO-HSNF), 2024 [21]

POZYCJA IMMUNOTERAPII SWOISTEJ W PROCESIE LECZENIA CHOROBY ALERGICZNEJ

Immunoterapia alergenowa powinna być zalecana pacjentom z ANN z astmą alergiczną lub bez niej, jeśli objawy pacjentów nie są wystarczająco kontrolowane za pomocą terapii farmakologicznej, unikania alergenów lub obu tych metod, lub jeśli pacjenci preferują immunomodulację. Zalecenia dotyczą dorosłych oraz dzieci powyżej 5. roku życia, przy czym immunoterapia nie jest zalecana przy niekontrolowanej astmie.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Wytyczne opisują wyniki badań o małej liczebności pacjentów porównujących SLIT i SCIT, w których wykazana jest skuteczność obu metod w porównaniu do wartości wyjściowych, grup kontrolnych lub placebo, z przewagą wskazującą korzyść SCIT. Jednakże, badania te często nie mają wystarczającej mocy statystycznej, aby porównać dwie skuteczne terapie ze sobą, a liczba badań z randomizacją, kontrolą placebo i podwójnie ślełą próbą jest ograniczona.

SZCZEGÓŁOWE WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Immunoterapię alergenową (SIT) należy ograniczyć do klinicznie istotnych alergenów oraz ocenić objawy niekontrolowanej astmy przed podaniem kolejnych dawek SIT. Lekarze mogą zdecydować o nierozpoczynaniu immunoterapii alergenowej u pacjentów, którzy stosują jednocześnie beta-blokery, mają historię anafilaksji, cierpią na ogólnoustrojową immunosupresję lub mają eozynofilowe zapalenie przełyku (tylko w przypadku SLIT).

ZESTAWIENIE PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SCIT I SLIT

Wytyczne wskazują, że zarówno SCIT jak i SLIT mają ugruntowany profil bezpieczeństwa, jednak SLIT (w postaci kropli lub tabletek) charakteryzują się stosunkowo niższą częstością występowania ciężkich reakcji niepożądanych.

ORGANIZACJA PROCESU LECZENIA

Ze względu na profil bezpieczeństwa SLIT jest zalecane pacjentom jako interwencja stosowana przez pacjentów w domu, możliwość stosowania SLIT w warunkach domowych jest związana z lepszym profilem bezpieczeństwa interwencji względem SCIT.

Tabela 15. Clinical Practice Guideline: Immunotherapy for Inhalant Allergy 2024 [21]

Brzmienie rekomendacji	Dzieci >5 lat	Dorośli	Wskazanie	Alergeny	Siła rekomendacji (Poziom dowodów)
Wskazania swoistej immunoterapii alergenowej					
Lekarze powinni proponować lub kierować pacjentów do lekarza, który może zaproponować SIT pacjentom z ANN z astmą alergiczną lub bez niej, jeśli objawy pacjentów nie są wystarczająco kontrolowane za pomocą terapii farmakologicznej, unikania alergenów lub obu tych metod, lub jeśli pacjenci preferują immunomodulację.	+	+	ANN Asthma alergiczna		Rekomendacja (A, wysoka pewność dowodów)
Lekarze nie powinni rozpoczynać immunoterapii alergenowej u pacjentów, którzy są w ciąży, mają niekontrolowaną astmę lub nie tolerują wstrzykiwanej epinefryny.	-	-	Ciąża Niekontrolowana astma Brak tolerancji epinefryny w iniekcji		Rekomendacja (C, umiarkowana pewność dowodów)
Lekarze mogą zdecydować o nierozpoczynaniu immunoterapii alergenowej u pacjentów, którzy stosują jednocześnie beta-blokery, mają historię anafilaksji, cierpią na ogólnoustrojową immunosupresję lub mają eozynofilowe zapalenie przełyku (tylko w przypadku SLIT).	+/-	+/-	Stosowanie betablokerów Historia anafilaksji Ogólnoustrojowa immunosupresja Eozynofilowe zapalenie przełyku		Opinia (D, umiarkowana pewność dowodów)
Edukacja pacjentów					
Lekarze powinni edukować pacjentów kwalifikujących się do immunoterapii na temat różnic pomiędzy SCIT i SLIT (w postaci kropli i tabletek), w tym ryzyka, korzyści, wygody i kosztów.	+	+	Kandydaci do SIT		Rekomendacja (D – SIT, B – SCIT vs SLIT, wysoka pewność dowodów)
Lekarze powinni edukować pacjentów na temat potencjalnych korzyści wynikających ze stosowania immunoterapii alergenowej w zakresie (1) zapobiegania nowym uczuleniom na alergen, (2) zmniejszania ryzyka rozwoju astmy alergicznnej i (3) zmiany naturalnego przebiegu choroby, z utrzymującymi się korzyściami nawet po zakończeniu leczenia.	+	+	Kandydaci do SIT		Rekomendacja (B, umiarkowana pewność dowodów)
Zasady stosowania swoistej immunoterapii alergenowej					
Lekarze powinni ocenić pacjenta lub skierować go do specjalisty w celu oceny objawów astmy przed rozpoczęciem immunoterapii alergenowej oraz ocenić objawy niekontrolowanej astmy przed podaniem kolejnych dawek immunoterapii alergenowej.	+	+	Asthma		Rekomendacja (B, wysoka pewność dowodów)
Lekarze, którzy stosują SLIT u pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, powinni oferować SIT przedsezonową i w trakcie sezonu	+	+	Sezonowy ANN		Rekomendacja

					(A/B, wysoka pewność dowodów)
Lekarze przepisujący SIT powinni ograniczyć leczenie wyłącznie do klinicznie istotnych alergenów, które są zgodne z historią pacjenta i zostały potwierdzone badaniami.	+	+	Polisensibilizacja		Rekomendacja (D, umiarkowana pewność dowodów)
Lekarze mogą leczyć pacjentów z polisensibilizacją ograniczoną liczbą alergenów.	+	+	Polisensibilizacja		Opinia (C, umiarkowana pewność dowodów)
Lekarze podający SIT powinni kontynuować zwiększanie dawki lub podawanie dawek podtrzymujących, gdy u pacjentów występują miejscowe reakcje na immunoterapię alergenową.	+	+	Miejscowa reakcja alergiczna na SIT		Rekomendacja (B, wysoka pewność dowodów)
Lekarz wykonujący skórne testy alergiczne lub stosujący immunoterapię alergenową musi umieć diagnozować i leczyć anafilaksję.	+	+	Anafilaksja		Silna rekomendacja (A, wysoka pewność dowodów)
Lekarze powinni unikać powtarzania testów alergicznych w celu oceny skuteczności trwającej immunoterapii alergenowej, chyba że nastąpi zmiana w narażeniu na czynniki środowiskowe lub utrata kontroli nad objawami.	+	+	Pacjenci w trakcie SIT		Rekomendacja (B, niska jakość dowodów dla odpowiedzi alergicznej na test w trakcie SIT, wysoka jakość dowodów dla immunomodulacji testów podczas SIT)
W przypadku pacjentów, u których dzięki immunoterapii alergenowej uzyskano kontrolę objawów, lekarze powinni prowadzić leczenie przez okres co najmniej 3 lat, a jego dalszy przebieg zależeć będzie od reakcji pacjenta na leczenie.	+	+	Pacjenci w trakcie SIT		Rekomendacja (B, wysoka pewność dowodów dla leczenia ≤3 lata, niska pewność dowodów dla leczenia ≤ 5 lat)

2.7.13. Wytyczne British Society for Allergy & Clinical Immunology (BSACI), 2017 [22]

POZYCJA IMMUNOTERAPII SWOISTEJ W PROCESIE LECZENIA CHOROBY ALERGICZNEJ

Immunoterapia jest jedynym leczeniem, które może zmienić przebieg alergicznego nieżyty nosa, zapewniając długotrwałą remisję po jej zakończeniu.

CEL KLINICZNY ZASTOSOWANIA I OCZEKIWANE EFEKTY KLINICZNE

Immunoterapia alergenowa może łagodzić objawy, zmniejszać zapotrzebowanie na leki oraz poprawiać jakość życia.

Podskórna immunoterapia u dzieci z sezonowym nieżytem nosa zmniejsza ryzyko progresji do astmy, a efekt ten utrzymuje się przez 10 lat.

Immunoterapia może zapobiegać rozwojowi nowych uczuleń.

SZCZEGÓŁOWE WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Immunoterapia alergenowa jest zalecana u pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek u pacjentów z alergią na roztocza kurzu domowego (HDM), którzy niewystarczająco reagują na leki przeciwalergiczne i u których alergen jest trudny do uniknięcia.

Wybór między SCIT (podskórną immunoterapią) a SLIT (podjęzykową immunoterapią) opiera się głównie na preferencjach pacjenta, ponieważ nie przeprowadzono odpowiednio licznych badań porównawczych.

SCIT jest skuteczna w leczeniu całorocznego nieżyty nosa wywołanego przez HDM. Podjęzykowa immunoterapia (SLIT) pojawiła się jako skuteczna i bezpieczna alternatywa w leczeniu alergicznego nieżyty nosa z towarzyszącą lub bez towarzyszącej sezonowej astmy wywołanej przez roztocza kurzu domowego.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA I ORGANIZACJI ZASTOSOWANIA SLIT I SCIT

Podjęzykowa immunoterapia (SLIT) jest dobrze tolerowana, a działania niepożądane ograniczają się głównie do miejscowego świądu i obrzęku w jamie ustnej oraz gardle. Po nadzorze pierwszej dawki przez lekarza przepisującego z godzinny okres obserwacji, SLIT jest codziennie samodzielnie podawana w domu przez pacjenta.

Podjęzykowa immunoterapia (SLIT) ma doskonały profil bezpieczeństwa, chociaż odnotowano przypadki reakcji ogólnoustrojowych oraz eozynofilowego zapalenia przełyku, jednak nie zgłoszono żadnych zgonów. Podanie doustnego leku przeciwhistaminowego przed rozpoczęciem SLIT oraz przez pierwsze dwa tygodnie terapii może zmniejszyć miejscowe podrażnienie w jamie ustnej.

Ze względu na ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych podskórną immunoterapię (SCIT) należy stosować wyłącznie w specjalistycznych klinikach, prowadzoną przez wykwalifikowany personel mający natychmiastowy dostęp do adrenaliny oraz sprzętu do resuscytacji.

Tabela 16. Wytyczne BSACI 2017 [22]

Brzmienie rekomendacji	Dzieci > 5 lat	Dorośli	Wskazanie	Alergeny	Siła rekomendacji (Poziom dowodów)
Swoista immunoterapia alergenowa					
Immunoterapia alergenowa może łagodzić objawy, zmniejszać zapotrzebowanie na leki oraz poprawiać jakość życia.					
Immunoterapia jest jedynym leczeniem, które może zmienić przebieg alergicznego nieżytu nosa, zapewniając długotrwałą remisję po jej zakończeniu.			ANN		
Podskórna immunoterapia u dzieci z sezonowym nieżytem nosa zmniejsza ryzyko progresji do astmy, a efekt ten utrzymuje się przez 10 lat.			ANN		
Immunoterapia może zapobiegać rozwojowi nowych uczuleń.					
W Wielkiej Brytanii SIT jest zalecana u pacjentów z historią występowania objawów po ekspozycji na alergen oraz z obiektywnym potwierdzeniem nadwrażliwości IgE (dodatni test punktowy na skórze i/lub podwyższone stężenie swoistego IgE) w następujących przypadkach: Sezonowe alergiczne zapalenie spojówek i błony śluzowej nosa wywołane pyłkami u pacjentów, u których objawy utrzymują się pomimo maksymalnej farmakoterapii (regularnie stosowana kombinacja donosowego kortykosteroidu i leku przeciwhistaminowego) (poziom dowodów 1++, kategoria A). Wybór między SCIT (podskórną immunoterapią) a SLIT (podjęzykową immunoterapią) opiera się głównie na preferencjach pacjenta, ponieważ nie przeprowadzono odpowiednio licznych badań porównawczych. Całoroczne alergiczne zapalenie spojówek i błony śluzowej nosa u pacjentów z alergią na HDM, którzy niewystarczająco reagują na leki przeciwalergiczne i u których alergen jest trudny do uniknięcia (np. weterynarze i pracownicy sektora publicznego).			Sezonowe ANN, całoroczne ANN	Pyłki HDM	Dla sezonowego ANN: A, (1++) Dla całorocznego ANN: bd
Podskórna immunoterapia alergenowa (SCIT)					
SCIT jest skuteczna w leczeniu sezonowego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki.			Sezonowe ANN	Pyłki	1++
SCIT jest skuteczna w leczeniu całorocznego nieżytu nosa wywołanego przez HDM.			Całoroczne ANN	HDM	1+
Podskórna immunoterapia (SCIT) wymaga cotygodniowego zwiększania dawki, a następnie podtrzymujących wstrzyknięć co 4-6 tygodni przez 3-5 lat.					
Przedsezonowa podskórna immunoterapia (SCIT) jest skuteczna w leczeniu alergii na pyłki.				Pyłki	
Ze względu na ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych podskórną immunoterapię (SCIT) należy stosować wyłącznie w specjalistycznych klinikach, prowadzoną przez wykwalifikowany personel mający natychmiastowy dostęp do adrenaliny oraz sprzętu do resuscytacji.					
Podjęzykowa immunoterapia alergenowa (SLIT)					

Podjęzykowa immunoterapia (SLIT) pojawiła się jako skuteczna i bezpieczna alternatywa w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z towarzyszącą lub bez towarzyszącej sezonowej astmy wywołanej przez pyłki traw i ambrozji.			ANN +/- astma	Pyłki traw Ambrozja	1++
Podjęzykowa immunoterapia (SLIT) pojawiła się jako skuteczna i bezpieczna alternatywa w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z towarzyszącą lub bez towarzyszącej sezonowej astmy wywołanej przez roztocza kurzu domowego.			ANN +/- astma	HDM	1
Podjęzykowa immunoterapia (SLIT) jest dobrze tolerowana, a działania niepożądane ograniczają się głównie do miejscowego świądu i obrzęku w jamie ustnej oraz gardle. Po nadzorze pierwszej dawki przez lekarza przepisującego z godzinnym okresem obserwacji, SLIT jest codziennie samodzielnie podawana w domu przez pacjenta.					
Podjęzykowa immunoterapia (SLIT) ma doskonały profil bezpieczeństwa, chociaż odnotowano przypadki reakcji ogólnoustrojowych oraz eozynofilowego zapalenia przełyku, jednak nie zgłoszono żadnych zgonów. Podanie doustnego leku przeciwhistaminowego przed rozpoczęciem SLIT oraz przez pierwsze dwa tygodnie terapii może zmniejszyć miejscowe podrażnienie w jamie ustnej.					D

2.7.14. Wytyczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): British guideline on the management of asthma 2019 [23]

W Wielkiej Brytanii podjęzykowa immunoterapia (SLIT) oraz podskórna immunoterapia (SCIT) nie jest zalecana w leczeniu astmy u dzieci ani dorosłych.

Tabela 17. Wytyczne SIGN 2019 [23]

Brzmienie rekomendacji	Dzieci > 5 lat	Dorośli	Wskazanie	Alergeny	Siła rekomendacji (Poziom dowodów)
Podskórna immunoterapia alergenowa (SCIT)					
Stosowanie podskórnej immunoterapii nie jest zalecane w leczeniu astmy u dorosłych ani dzieci.	-	-	Astma alergiczna		B (>12 r.ż.) B (5-12 r.ż.)
Badania nad SCIT z zastosowaniem rosnących dawek ekstraktów alergenów konsekwentnie wykazały korzystne efekty w porównaniu z placebo w leczeniu astmy alergicznej. Wśród alergenów uwzględniono HDM, pyłki traw, pyłki drzew, alergen kota i psa oraz pleśnie. Przeglądy Cochrane'a wykazały, że immunoterapia zmniejsza objawy astmy, zapotrzebowanie na leki przeciwastrymatyczne oraz poprawia nadreaktywność oskrzeli (BHR).			Astma alergiczna	HDM Pyłki traw, drzew Alergeny kota i psa Pleśnie	1++ (>12 r.ż.)
Brak możliwości przeprowadzenia jednoznacznej oceny efektu SIT ze względu na stosowanie różnych skal oceny objawów oraz zróżnicowany sposób raportowania wyników. Odnótowano zmniejszone zapotrzebowanie na leki przeciwastrymatyczne oraz niewielką korzyść w zakresie występujących objawów, jednak występują istotne działania niepożądane, w tym u 1 na 16 pacjentów reakcja					1++ (>12 r.ż.) 1++ (5-12 r.ż.)

miejscowa oraz u 11% reakcja ogólnoustrojowa, zdefiniowana jako anafilaksja, astma, nieżyt nosa, pokrzywka lub ich kombinacja. SIT nie jest dopuszczona do leczenia astmy; obecnie jest licencjonowana wyłącznie do leczenia alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw.					
Jedno z badań bezpośrednio porównywało immunoterapię alergenową z wziewnymi kortykosteroidami i wykazało, że objawy oraz funkcja płuc poprawiły się szybciej w grupie stosującej kortykosteroidy.					2+ (>12 r.ż.)
Wykazano, że w alergicznym nieżycie nosa SIT ma efekt utrzymujący się po zakończeniu terapii.					3 (>12 r.ż.)
Podjęzykowa immunoterapia alergenowa (SLIT)					
Podjęzykowa immunoterapia nie jest zalecana w leczeniu astmy u dzieci ani dorosłych.	-	-	Astma		B (>12 r.ż.) B (5-12 r.ż.)
Przegląd systematyczny obejmujący 52 badania dotyczące SLIT u dorosłych i dzieci (n=5,077), z których większość miała objawy astmy o przebiegu przerywanym lub łagodnym, nie wykazał jednoznacznych korzyści wynikających z terapii SLIT. Najczęściej ocenianym wskaźnikiem były skale objawów astmy (w 42 z 52 badań), a chociaż wyniki ogólne były niejednoznaczne, w dziewięciu badaniach odnotowano pewne dowody na poprawę w zakresie objawów astmy, a w pięciu badaniach również w zmniejszeniu zużycia leków. Skale objawów i zużycie leków były jednak głównie oceniane za pomocą niewalidowanych narzędzi, co uniemożliwiło przeprowadzenie metaanalizy. Nie stwierdzono poprawy w zakresie czynności płuc, jakości życia ani częstości ataków astmy, dane na temat tych wyników były ograniczone. Działania niepożądane występowały IS częściej u osób otrzymujących SLIT (wzrost bezwzględny: 327/1,000 w grupie SLIT vs. 222/1,000 w grupie kontrolnej), jednak były one głównie łagodne lub przemijające. Poważne działania niepożądane były rzadkie – tylko pięć z 22 badań zgłosiło jakiekolwiek zdarzenia, a ich częstość była podobna w obu grupach (1,3%); wszystkie zdarzenia uznano za niezwiązane z leczeniem.			Astma		1++ (>12 r.ż.) 1++ (5-12 r.ż.)

2.7.15. Stanowisko polskich ekspertów w sprawie prowadzenia immunoterapii alergenowej (AIT): wskazania i opieka nad pacjentami – stan obecny i perspektywy (Jahnz-Różyk [24])

Zalecenia zostały podzielone na 4 domeny, opisane poniżej. W szczególności zwraca się uwagę na potrzebę wskazaną przez ekspertów polegającą na rozszerzeniu istniejących wskazań refundacyjnych SLIT i wyrównanie dostępu do leczenia odczulającego dla wszystkich grup wiekowych (w szczególności dla pacjentów między 5. a 12. rokiem życia).

ZALECENIA OGÓLNE

- + Z założenia, leczenie alergii opiera się na: eliminacji/zmniejszeniu ekspozycji na alergen; leczeniu farmakologicznym lub biologicznym; **immunoterapii alergenowej**.
- + W pierwszej kolejności należy unikać ekspozycji na alergen, ograniczeniem jest często brak możliwości całkowitego wyeliminowania takiego narażenia.
- + Farmakoterapia oraz leczenie biologiczne zapewnia wysoką skuteczność przy zachowanym bezpieczeństwie stosowania, ograniczeniem tej metody jest zanikanie efektu terapeutycznego po zaprzestaniu leczenia.
- + **Immunoterapia alergenowa** cechuje się skutecznością stosowania (zmniejszenie nasilenia objawów, redukcja intensywności leczenia farmakologicznego, możliwa już w ciągu kilku tygodni od momentu rozpoczęcia leczenia), przy zachowaniu efektu terapeutycznego przez okres co najmniej kilku lat lub zapewniającego całkowite wyleczenie po pełnym schemacie immunoterapii.
- + **Immunoterapia alergenowa** stanowi również działanie profilaktyczne, hamujące poszerzające się spektrum uczuleń na kolejne alergeny oraz zapobieganiu występowania astmy u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.
- + Immunoterapia alergenowa również stanowi jedyną metodę zapobiegającą ciężkim reakcjom alergicznym u pacjentów z alergią na jad owadów, zwłaszcza z grup podwyższonego ryzyka.

ZALECENIA DOT. KWALIFIKACJI DO IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ

- + Kwalifikacja do AIT opiera się na pełnym badaniu lekarskim.
- + Uczulenie na alergeny sprawdza się za pomocą testów z ekstraktem alergenowym: testy skórne i/lub testy serologiczne.
- + Testy oceniające uczulenie na poszczególne komponenty alergenowe mogą pomóc w kwalifikacji do AIT u pacjentów z polialergią i reakcjami krzyżowymi.
- + Testy molekularne pozwalają na ocenę możliwości odczulania i prawdopodobieństwo sukcesu AIT u danego pacjenta.
- + Nie ma konieczności wykonywania testów molekularnych u pacjentów z jednoznacznym uczuleniem stwierdzonym na podstawie badania i testów z ekstraktami.
- + Wybór rodzaju testu molekularnego zależy od analizy klinicznej oraz jego składu i jakości.

ZALECENIA DOT. WSPÓŁPRACY MIĘDZY POZ A SPECJALISTAMI ALERGOLOGAMI

- + Stwierdza się, iż lekarze POZ są dość dobrze przygotowani do rozpoznania i leczenia ANN, lecz potrzeba nieustannych działań edukacyjnych i budowania współpracy z alergologami w zakresie AIT.
- + Nie zaleca się, aby lekarz POZ samodzielnie kwalifikował do AIT.

- + Wypracowanie standardów współpracy między lekarzem POZ a alergologiem poprawi diagnostykę, leczenie oraz skuteczność i komfort terapii.
- + Współpraca ta pozwoli na zmniejszenie zapotrzebowania na leki objawowe, zmniejszenie chorobowości i potencjalnie odciążenie systemu opieki zdrowotnej.

ZALECENIA DOT. ISTNIEJĄCEJ W POLSKIM SYSTEMIE ZDROWIA IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ

- + Aktualne rozwiązania w systemie ochrony zdrowia w Polsce zabezpieczają dostęp do AIT zarówno do podawania **podskórnego, jak i podjęzykowego**. Wydaje się, że wycena świadczeń, zwłaszcza w AOS, wymaga analizy i ewentualnej zmiany również w zakresie dostępu w szczególnych przypadkach do diagnostyki komponentowej.
- + **Rozszerzenie istniejących wskazań refundacyjnych dla preparatów SLIT i wyrównanie dostępu do leczenia odczulającego dla wszystkich grup wiekowych. Szczególnej uwagi wymaga grupa dzieci między piątym a dwunastym rokiem życia.**
- + Wprowadzenie do refundacji **co najmniej dwóch typów szczepionek** dla częstych alergenów o alternatywnych drogach podania (SLIT i SCLIT) w celu zabezpieczenia lekowego chorych w wieloletnich terapiach.
- + W odniesieniu do alergenów częstych, (alergeny pyłków roślin i roztoczy kurzu domowego) preferowanie szczepionek w oparciu o wiarygodne dowody naukowe i akceptacja co najmniej wysokiej potwierdzonej jakości preparatu dla alergenów rzadkich – uelastycznienie wymogów dostępu do szczepionek.
- + Tworzenie warunków ekonomicznych zachęcających do pozostania w ramach systemu refundacyjnego oraz składania wniosków refundacyjnych dla nowych produktów.

3. Interwencja – Staloral 300

Staloral 300 jest produktem leczniczym, w skład którego wchodzi wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, wyciągi alergenowe pochodzenia roślinnego (pyłek roślin) lub mieszanka wyciągów alergenowych. Dostępny jest w postaci roztworu do stosowania podjęzykowego (SLIT) w dawce 10 IR⁴ i w dawce 300 IR. Niniejszy raport skupia się na ocenie produktu leczniczego Staloral 300 z wyciągami alergenów roztoczy kurzu domowego.

Staloral 300 dostępny jest w postaci wyciągów pojedynczych alergenów, pochodzenia roślinnego (tymotka, olcha czarna, brzoza biała, oliwka europejska, leszczyna) lub roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), a także mieszanki wyciągów alergenowych (5 traw lub mieszanka roztoczy kurzu domowego). Poniżej przedstawiono tabelę, zamieszczoną w ChPL Staloral 300, przedstawiającą wykaz dostępnych wyciągów alergenów. Należy zwrócić uwagę, że skład jakościowy dobierany jest indywidualnie do pacjenta w zakresie tychże alergenów.

WYCIĄGI ALERGENOWE POCHODZENIA ROŚLINNEGO – (PYŁKI ROŚLIN)	
Trawy i zboża	Drzewa
• 661 Tymotka łąkowa (<i>Phleum pratense</i>)	• 609 Olcha czarna (<i>Alnus glutinosa</i>) • 615 Brzoza biała (<i>Betula alba</i>) • 651 Oliwka europejska (<i>Olea europea</i>) • 649 Leszczyna (<i>Corylus avellana</i>)

WYCIĄGI ALERGENOWE ROZTOCZY KURZU DOMOWEGO	MIESZANKI WYCIĄGÓW ALERGENOWYCH
• 315 <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> • 314 <i>Dermatophagoides farinae</i>	POCHODZENIA ROŚLINNEGO: • 688 5 traw (kupkówka pospolita, tomka wonna, życica trwała, wiechlina łąkowa, tymotka łąkowa) ROZTOCZY KURZU DOMOWEGO: • 350 <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>, <i>Dermatophagoides farinae</i>

Rysunek 1. Wykaz wyciągów alergenowych zawartych w Staloral 300

Zarejestrowane wskazanie obejmuje schorzenia alergiczne (typ I alergii wg klasyfikacji Gella i Coombsa), objawiające się nieżytem nosa, zapaleniem spojówek, nieżytem nosa i spojówek lub astmą (łagodną do umiarkowanej) o charakterze sezonowym lub całorocznym. Nie zaleca się stosowania immunoterapii alergenowej u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Wnioskowane wskazanie jest węższe od zarejestrowanego, ponieważ obejmuje wyłącznie populację ze zdiagnozowanym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym alergią na roztocza kurzu domowego. Dodatkowym kryterium kwalifikującym jest brak

⁴ IR (wskaźnik reaktywności): Wyciąg alergenowy osiąga aktywność 100 IR/ml, jeśli w teście skórnym punktowym wykonanym za pomocą igły do nakłuwania Stallerpoint wywołuje rumień o średnicy 7 mm (średnia geometryczna) u 30 osób uczulonych na dany alergen. Ponadto wrażliwość badanych osób jest potwierdzana dodatnią reakcją na fosforan kodeiny (9%) lub dichlorowodorek histaminy (10 mg/ml) w tym samym teście skórnym.

wystarczającej kontroli choroby pomimo stosowania leków łagodzących objawy oraz ograniczenie wiekowego populacji do wieku 5-11 lat.

Jednocześnie należy zwrócić uwagę, iż produkt leczniczy Staloral 300 jest już refundowany w ramach refundacji aptecznej w populacji 12-17 lat we wskazaniu o analogicznym do wnioskowanego.

Dokładny mechanizm działania alergenów stosowanych w swoistej immunoterapii nie jest w pełni poznany. Wiadomo jednak, że immunoterapia powoduje zmiany w odpowiedzi limfocytów T na podawany alergen, zwiększa stężenie swoistych przeciwciał IgG4 i/lub IgG1, a niekiedy również IgA, przy jednoczesnym obniżeniu poziomu swoistych przeciwciał IgE.

Zarówno wczesna, jak i prawdopodobnie późna odpowiedź immunologiczna są związane ze zmianami w aktywności limfocytów T. Dodatkowo swoista immunoterapia indukuje trwałą odpowiedź immunologiczną dzięki mechanizmowi swoistej pamięci immunologicznej.

Urzędem wydającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Pierwszą decyzję o pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu podjęto 29 kwietnia 2004 roku.

3.1. Dawkowanie

Pojedyncza dawka produktu leczniczego przyjmowana jest poprzez naciśnięcie tłoczka, utrzymywana jest pod językiem przez dwie minuty, a następnie połykana.

Schemat leczenia podstawowego (nasycającego) ze stopniowym zwiększaniem dawki został zamieszczony w tabeli poniżej, z jednoczesnym zastrzeżeniem, iż schemat należy traktować jako przykład leczenia – można go modyfikować w zależności od reakcji pacjenta.

Tabela 18. Schemat dawkowania w ramach leczenia nasycającego

Pierwszy tydzień			Drugi tydzień		
Stężenie: 10 IR/ml			Stężenie: 300 IR/ml		
Dzień	Liczba naciśnieć	Dawka (IR)	Dzień	Liczba naciśnieć	Dawka (IR)
1	1	2	6	1	60
2	2	4	7	2	120
3	3	6	8	3	180
4	4	8	9	4	240
5	5	10			

Leczenie podtrzymujące zaczyna się od dnia 10., maksymalna tolerowana dawka powinna być przyjmowana codziennie lub 3 razy w tygodniu. Zalecane dawkowanie produktu leczniczego to przynajmniej 4 naciśnięcia 3 razy w tygodniu lub 2 do 4 naciśnięć podawanych codziennie, przy zastosowaniu roztworu o stężeniu 300 IR/ml.

Wielkość dawki nie zależy od wieku, lecz od stopnia indywidualnej reaktywności pacjenta.

W przypadku alergii całorocznej (kurz domowy), zaleca się kontynuować leczenie przez cały rok. Leczenie odczulające na ogół trwa od 3 do 5 lat.

W przypadku alergii sezonowej, zaleca się rozpocząć leczenie przed sezonem pylenia i kontynuować aż do końca sezonu pylenia. Immunoterapię można prowadzić przez kilka sezonów w kolejnych następujących po sobie latach.

W zapisach Charakterystyki Produktu Leczniczego Staloral widnieje informacja, iż swoista immunoterapia jest tym skuteczniejsza im w młodszym wieku jest rozpoczęta.

W przypadku przerwania stosowania produktu leczniczego Staloral 300 na krócej niż tydzień zaleca się kontynuowanie terapii stosując ostatnią przyjętą dawkę. W przypadku przerwania leczenia na dłużej niż tydzień zaleca się kontynuować leczenie rozpoczynając od jednego naciśnięcia z ostatnio używanej fiołki, a następnie należy zwiększać dawkę zgodnie ze schematem dawkowania, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej.

3.2. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Staloral 300

Lek Staloral 300 został wprowadzony do refundacji z dniem 1 kwietnia 2024 roku we wskazaniu „Leczenie młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E)” jako odpowiednik dla leku Acarizax (лиофилизат доустны, 12 SQ-HDM).

Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia populacji, w ramach której Staloral 300 miałby być refundowany o pacjentów w wieku 5-11 lat.

3.2.1. Rekomendacje Prezesa AOTMiT

Produkt leczniczy Staloral 300 dotychczas nie był przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

3.2.2. Rekomendacje organizacji zagranicznych

HAS w 2018 wydał opinię dotyczącą przyjęcia projektu rekomendacji na temat alergenów przygotowywanych indywidualnie dla pacjentów. Opinia została opublikowana do konsultacji publicznych. W przedmiotowym procesie oceniano również produkt leczniczy Staloral – przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla Staloral oraz meta-analizy obejmujące badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo innych immunoterapii alergenowych w leczeniu również populacji pediatrycznej (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/cteval278_apsi_projet_recommandation_ct_cd_20171213.pdf, HAS 2017). Poniżej przedstawiono dokładne omówienie odnalezionej rekomendacji.

Zgodnie z artykułami L161-39 i R161-71 francuskiego kodeksu ubezpieczeń społecznych, Dyrekcja ds. Ubezpieczeń Społecznych zwróciła się 27 maja 2016 roku do HAS (fr. *Haute Autorité de Santé*) z prośbą o zajęcie stanowiska w sprawie warunków refundacji alergenów przygotowywanych na potrzeby konkretnego pacjenta (APSI, fr. *allergènes préparés pour un seul individu*), biorąc pod uwagę ich miejsce w strategii terapeutycznej, dostępne alternatywy (np. GRAZAX i ORALAIR), skuteczność i ewentualne działania niepożądane, ciężkość objawów alergii oraz znaczenie dla zdrowia publicznego.

Dokument jest odpowiedzią HAS, opartą na zebranej, wyselekcjonowanej i przeanalizowanej literatury naukowej, z uwzględnieniem metaanaliz, badań dostarczonych przez laboratoria, opinii

ekspertów i zainteresowanych stron. Projekt rekomendacji został poddany konsultacjom publicznym. Przedstawiciele zainteresowanych firm farmaceutycznych zostali wysłuchani podczas rozmów.

APSI to produkty stosowane w ramach immunoterapii alergenowej (ITA). Polega ona na wielokrotnym podawaniu pacjentowi uczulonemu stopniowo zwiększanych dawek ekstraktu alergenowego, drogą podjęzykową lub podskórną, w celu zmniejszenia objawów wynikających z ekspozycji na alergen wywołujący reakcję. Celem ITA jest zmniejszenie indywidualnej wrażliwości pacjenta na dany alergen poprzez stopniową modulację odpowiedzi immunologicznej organizmu, tak aby zmienić naturalny przebieg choroby alergicznej.

OCENA EFEKTYWNOŚCI

Niezależnie od tego, jaki stan jest celem leczenia, czy jest to alergiczny nieżyt nosa, czy astma alergiczna, badania kliniczne oceniające skuteczność APSI (w tym Staloral) często wiąże się z licznymi błędami metodologicznymi, które utrudniają ich interpretację. Sugerują jednak, że wśród tych produktów zauważalny jest pozytywny wpływ na przebieg choroby. W przeprowadzonych metaanalizach badań klinicznych, w których uczestniczyła zazwyczaj niewielka liczba osób, kryteria włączenia różniły się znacznie między badaniami, jak również badania dotyczyły różnych alergenów. Stanowi to o wysokiej heterogeniczności badań, co nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.

Zgodnie z zaleceniami konsensusu ekspertów i przeglądami literatury, immunoterapia jest skuteczna w łagodzeniu objawów astmy alergicznej i alergicznego nieżytu nosa zwłaszcza według Amerykańskiej i Europejskiej Akademii Alergii. W dłuższej perspektywie nie wiadomo, jaka będzie wyższość skuteczności jednej technologii nad drugą. Wszystkie dane wskazują na skuteczność APSI (w tym Staloral), która jest niska i nieprawidłowo przedstawiona.

OCENA TOLERANCJI – ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Podanie podjęzykowe wiąże się z łagodnymi skutkami ubocznymi. Są to skutki głównie żołądkowo-jelitowe i oddechowe.

Droga podskórna powoduje częstsze i poważniejsze działania niepożądane niż te obserwowane przy podaniu podjęzykowym. Ta droga podawania prowadzi do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia i dotyczy układu oddechowego. Dane z zakresu nadzoru nad farmakoterapią i metaanalizy wskazują, że droga podskórna jest gorzej tolerowana niż droga podjęzykowa. Badanie przeprowadzone w USA szacuje, że ryzyko reakcji anafilaktycznej ogólnoustrojowej po podaniu podskórnym występują średnio w liczbie 1 na 1000 zastrzyków.

ALTERNATYWY TERAPEUTYCZNE

Preparat ACARIZAX opiera się na standaryzowanych ekstraktach alergenowych roztoczy kurzu domowego podawanych drogą doustną podjęzykowo. Wskazany jest u osób dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których, na podstawie rozpoznania łącząc sugerowaną historię kliniczną i pozytywny wynik testu uczulenia na roztocza kurzu domowego (test punktowy skóry i/lub obecność swoistych IgE), występują: - przewlekły umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa wywołany roztocza kurzu, który nie jest wystarczająco kontrolowany poprzez leczenie objawowe i/lub - astma alergiczna na roztocza kurzu domowego niewystarczająco kontrolowana wziewnymi kortykosteroidami i wiąże się z łagodnym do ciężkiego alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa

wywołanym roztoczami kurzu. Astma pacjenta powinna być należy dokładnie ocenić przed rozpoczęciem leczenia, by wykluczyć przeciwwskazania do podania leku.

GRAZAX to lek oparty na ekstrakcie alergenowym z pyłków tymotki łąkowej. Posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w leczeniu odczulającym w celu modyfikacji rozwoju nieżytu nosa i alergicznego zapalenia spojówek wywołanego pyłkami traw u dorosłych i dzieci (od 5 roku życia) z objawami klinicznymi wynikającymi z alergii na pyłki trawy z potwierdzeniem diagnostycznym w postaci dodatniego testu skórniego na obecność pyłków traw i/lub obecności swoistych dla pyłków traw IgE. Dzieci, które mogą skorzystać z tej metody leczenia, muszą zostać starannie przebadane.

ORALAIR składa się z alergenów w postaci wyciągu z pyłków następujących traw: - kupkówka pospolita (*Dactylis glomerata* L.) - trawa słodka (*Anthoxanthum odoratum* L.) - życica trwała (*Lolium perenne* L.) - wiechlina łąkowa (*Poa pratensis* L.) - tymotka łąkowa (*Phleum pratense* L.). Lek podaje się podjęzykowo. Posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, lub bez zapalenia spojówek, na pyłki traw, u dorosłych, młodzieży i dzieci (od 5 roku życia), wykazujących istotne objawy kliniczne z potwierdzeniem diagnostycznym na podstawie dodatniego wyniku testu skórniego na pyłki traw i/lub obecności swoistych dla pyłków IgE traw.

Tabela 19. Zalecenia dot. wybranych produktów leczniczych

Lek	Ekstrakt alergenowy	Podsumowanie wskazania	Data opinii	SMR	ASMR	Refundacja (poziom)
ACARIZAX liofilizat doustny (ALK-ABELLO)	Roztoca	Przewlekły alergiczny nieżyt nosa umiarkowany do ciężkiego niewystarczająco kontrolowany i/lub astma alergiczna niewystarczająco kontrolowana, związana z alergicznym nieżytem nosa łagodnym do ciężkiego.	22 lutego 2017	Słabe	V poziom (brak poprawy)	Tak (15%)
GRAZAX liofilizat doustny (ALK-ABELLO)	Pyłek tymotki łąkowej	Odczulanie w celu zmiany przebiegu alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek	20 stycznia 2016	Słabe	IV poziom (niska poprawa)	Tak (15%)
ORALAIR tabletki podjęzykowa (STALLERGENES)	Pyłki trawy	Alergiczny nieżyt nosa, z lub bez zapalenia spojówek	20 marca 2012	Słabe	IV poziom (niska poprawa)	Tak (15%)

Alternatywne terapie ACARIZAX, GRAZAX i ORALAIR, posiadają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (AMM). Pomimo precyzyjnych wskazań, nie obejmują one wszystkich alergenów, schorzeń ani dawek.

Miejsce w strategii terapeutycznej

Niezależnie od rodzaju alergii, zaleca się – zawsze gdy to możliwe – wdrożenie ukierunkowanego unikania alergenu u danego pacjenta, szczególnie u dzieci (zgodnie z konsensusem ekspertów). Nie należy rozpoczynać immunoterapii bez precyzyjnej diagnozy uczulenia na konkretny alergen oraz oceny wpływu tego uczulenia na objawy pacjenta. Skuteczność i tolerancja terapii powinny być ocenione po roku, aby zdecydować o jej kontynuacji. Immunoterapia alergenowa zmniejsza stan zapalny wywołany przez alergen, działając przyczynowo na układ odpornościowy (zgodnie z

konsensusem ekspertów). Tylko niektóre alergeny zostały przebadane w sposób umożliwiając sformułowanie zaleceń.

Komisja ds. Przejrzystości (*Commission de la Transparence*) podczas oceny leków GRAZAX i ORALAIR (opinie z 21 lipca 2010 r. i 28 marca 2012 r.) zaznaczyła, że: „Leczenie immunoterapią alergenową wymaga, aby: pacjent był zmotywowany, dolegliwości były wystarczająco uciążliwe, a leczenie objawowe nieskuteczne; alergen został zidentyfikowany na podstawie wywiadu z pacjentem oraz testów skórnych i/lub badań krwi.” Alternatywne terapie opierają się na standaryzowanych ekstraktach różnych alergenów. Nie obejmują one zatem wszystkich alergenów, które mogą być stosowane w ramach leczenia APSI (w tym Staloral). Ponadto, APSI mają zmienne dawkowanie dostosowane do każdego pacjenta.

Alergiczny nieżyt nosa

Na podstawie międzynarodowego konsensusu, strategia terapeutyczna w leczeniu alergicznego nieżytu nosa została doprecyzowana we Francji w ramach porozumienia ekspertów reprezentujących różne towarzystwa naukowe (*Société Française d'Allergologie, Société Française d'Oto-Rhyno Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou, Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale oraz Société Française de Pédiatrie*).

LECZENIE OBJAWOWE FARMAKOLOGICZNE

Leki antyhistaminowe:

Skuteczność leków antyhistaminowych została udowodniona we wszystkich objawach nosowych, w tym – choć w mniejszym stopniu – w przypadku niedrożności nosa. Nie wskazuje się różnic w skuteczności poszczególnych leków antyhistaminowych w odniesieniu do objawów nieżytu nosa. Leki antyhistaminowe I generacji mają działanie uspokajające. W leczeniu alergicznego nieżytu nosa należy stosować wyłącznie leki antyhistaminowe II generacji (zgodnie z konsensusem ekspertów).

Kortykosteroidy:

Skuteczność donosowych glikokortykosteroidów została udowodniona we wszystkich objawach alergicznego nieżytu nosa. Ich skuteczność ogólnie przewyższa skuteczność leków przeciwhistaminowych II generacji w łagodzeniu objawów nosowych. Nie ma jednoznacznych dowodów na różnice w skuteczności klinicznej pomiędzy poszczególnymi donosowymi kortykosteroidami. Tolerancja miejscowa i ogólna jest bardzo dobra przy zalecanych dawkach. Donosowe glikokortykosteroidy są zalecane jako leczenie pierwszego wyboru w przypadku ciężkiego alergicznego nieżytu nosa oraz jako leczenie drugiego wyboru w przypadku nieskuteczności leków antyhistaminowych (zgodnie z konsensusem ekspertów). We wszystkich przypadkach, a szczególnie u dzieci, należy dążyć do stosowania minimalnej skutecznej dawki donosowych kortykosteroidów (zgodnie z konsensusem ekspertów). Glikokortykosteroidy podawane domięśniowo są przeciwwskazane. Doustnych glikokortykosteroidów należy unikać i stosować wyłącznie przez krótki czas ze względu na działania niepożądane (zgodnie z konsensusem ekspertów).

MIEJSCE APSI (W TYM STALORAL) W STRATEGII TERAPEUTYCZNEJ

W przypadku nieżytu nosa wywołanego przez pyłki, immunoterapia jest zalecana, gdy:

- + ma on ciężki przebieg,
- + nie jest dobrze kontrolowany lekami objawowymi,

+ pacjent odmawia leczenia farmakologicznego lub występują istotne działania niepożądane.
Pozytywny wynik testów alergologicznych musi być skorelowany z objawami nieżytu nosa. W przypadku całorocznego nieżytu nosa, immunoterapia jest zalecana, gdy:

- + nieżyt nosa ma ciężki i/lub przewlekły przebieg,
- + szczególnie jeśli towarzyszy mu łagodna lub umiarkowana astma.

APSI (w tym Staloral) stanowią spersonalizowane leczenie przyczynowe drugiego rzutu w ciężkim nieżycie nosa i zapalenia spojówek. APSI (w tym Staloral) umożliwiają stosowanie mieszanek alergenów w przypadku złożonych alergii, z zachowaniem zasad dobrej praktyki (łączenie kompatybilnych alergenów, ocena wpływu poszczególnych alergii na pogorszenie jakości życia pacjenta). Dzięki temu możliwe jest leczenie pacjentów z wieloma alergiami jednocześnie (polialergików).

Alergiczny nieżyt nosa:

- + APSI (alergenowe preparaty stosowane w immunoterapii swoistej) są leczeniem drugiego rzutu w ciężkim nieżycie nosa, gdy leczenie objawowe jest nieskuteczne lub źle tolerowane.
- + Stanowią leczenie trzeciego rzutu, gdy alergen objęty jest preparatami ACARIZAX, GRAZAX lub ORALAIR, a stan pacjenta odpowiada wskazaniom zawartym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (AMM).

Astma alergiczna

Leczenie astmy opiera się na stopniowaniu terapii i obejmuje dwa główne typy leków objawowych:

- + Leczenie napadu: wziewne krótko działające beta2-mimetyki (SABA).
- + Leczenie przewlekłe: wziewne glikokortykosteroidy (ICS) w monoterapii lub w połączeniu z:
 - długo działającymi beta2-mimetykami (LABA),
 - antagonistami receptora leukotrienowego,
 - lekami antycholinergicznymi,
 - teofiliną o przedłużonym uwalnianiu.

W ciężkiej astmie przewlekłej można dodać teofilinę, a w razie nieskuteczności – krótko- lub długoterminowe leczenie doustnymi kortykosteroidami. Alternatywą w ciężkiej astmie alergicznej może być:

- + omalizumab (przeciwciało anti-IgE),
- + mepolizumab (przeciwciało anti-IL5) – w astmie eozynofilowej.

MIEJSCE APSI (W TYM STALORAL) W LECZENIU ASTMY

Strategia leczenia astmy u pacjentów powyżej 12. roku życia została określona w zaleceniach francuskich (SPLF, 2007).

- + Immunoterapia alergenowa może być dodana do standardowego leczenia astmy, jeśli objawy kliniczne i wyniki badań wskazują na istotną rolę konkretnego alergenu (np. roztocza, trawy, brzoza, ambrozja), dla którego udokumentowano skuteczność i bezpieczeństwo.
- + Droga podjęzykowa jest skuteczna i bezpieczniejsza.
- + Droga podskórna również jest skuteczna, ale wiąże się z ryzykiem (anafilaksja, zaostrzenie astmy), dlatego wymaga ścisłego przestrzegania zasad bezpieczeństwa.

Przeciwwskazania do immunoterapii podskórnej obejmują:

+ _____ +

- + źle kontrolowaną astmę,
- + leczenie beta-blokerami (ryzyko nieskuteczności adrenaliny),
- + przewidywaną niską współpracę pacjenta,
- + ciężkie choroby współistniejące lub autoimmunologiczne.

Według SPLF (2007), immunoterapia alergenowa może być stosowana tylko u pacjentów z dobrze kontrolowaną astmą i prawidłową czynnością płuc ($FEV_1 > 70\%$ wartości należnej), ze względu na ryzyko skurczu oskrzeli. Zalecenie to opierało się głównie na danych dotyczących immunoterapii podskórnej.

Obecnie lekarze specjalizujący się w leczeniu chorób alergicznych częściej stosują immunoterapię podjęzykową, nie tylko u pacjentów z dobrze kontrolowaną astmą, ale również u tych z częściowo kontrolowaną astmą, pod warunkiem że FEV_1 wynosi co najmniej 70%.

Zgodnie z GINA (2017)

Immunoterapia alergenowa może być opcją terapeutyczną, gdy alergia odgrywa dominującą rolę w przebiegu astmy, szczególnie jeśli współwystępuje z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek.

Zgodnie z zaleceniami American Academy of Allergy, Asthma and Immunology

Immunoterapia może być rozważana, jeśli:

- + istnieje wyraźny związek między astmą a ekspozycją na alergen,
- + wykryto swoiste przeciwciała IgE wobec tego alergenu,
- + oraz spełnione są następujące kryteria:
 - słaba odpowiedź na leczenie objawowe lub środki unikania alergenu,
 - nietolerancja leków objawowych,
 - współistniejący alergiczny nieżyt nosa,
 - długotrwałe objawy.

PODSUMOWANIE – MIEJSCE APSI (W TYM STALORAL) W LECZENIU ASTMY ALERGICZNEJ

APSI (w tym Staloral) stanowią leczenie drugiego rzutu w astmie alergicznej o nieciężkim przebiegu, z $FEV_1 \geq 70\%$, gdy leczenie farmakologiczne nie zapewnia wystarczającej kontroli. Są również leczeniem trzeciego rzutu, gdy alergen objęty jest preparatem ACARIZAX.

Znaczenie dla zdrowia publicznego

- + Obciążenie zdrowotne choroby zależy od liczby dotkniętych nią osób oraz jej ciężkości.
- + Alergiczny nieżyt nosa dotyczy dużej części populacji, ale jego ciężkość jest niewielka, dlatego jego wpływ na zdrowie publiczne jest niewielki.
- + Astma alergiczna, ze względu na potencjalną ciężkość i dużą częstość występowania, ma istotne znaczenie dla zdrowia publicznego.
- + Poprawa leczenia tych chorób nie została uwzględniona w krajowym planie zdrowia publicznego.
- + Na podstawie badań klinicznych i metaanaliz, wpływ APSI (w tym Staloral) na zmniejszenie chorobowości w porównaniu z placebo jest słabo udokumentowany i można go co najwyżej uznać za niewielki.
- + Nie oczekuje się istotnej poprawy jakości życia.

- + Przeniesienie wyników badań klinicznych do codziennej praktyki jest ograniczone, m.in. z powodu problemów z przestrzeganiem zaleceń, a leczenie wymaga długotrwałego stosowania.
- + Nie badano wpływu APSI (w tym Staloral) na zmniejszenie korzystania z opieki zdrowotnej (wizyty, hospitalizacje).
- + W związku z tym APSI (w tym Staloral) nie mają istotnego znaczenia dla zdrowia publicznego w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy alergicznej.

Biorąc pod uwagę, że:

- + APSI (w tym Staloral) dotyczą alergii, które mogą pogarszać jakość życia z powodu wywoływanych przez nie dolegliwości, a w przypadku astmy mogą – choć rzadko – prowadzić do powikłań wymagających pilnej interwencji.
- + Dostępne dane wskazują na słabą i słabo udokumentowaną skuteczność APSI (w tym Staloral).
- + APSI (w tym Staloral) powodują zazwyczaj łagodne działania niepożądane, jednak podanie podskórne wiąże się z większym ryzykiem poważnych działań niepożądanych niż droga podjęzykowa.
- + Miejsce APSI (w tym Staloral) w terapii – biorąc pod uwagę dostępne alternatywy (ACARIZAX, GRAZAX, ORALAIR) – powinno być drugorzędowe, po leczeniu objawowym, a nawet trzeciorzędowe, jeśli możliwe jest zastosowanie tych alternatyw.
- + Pomimo dużej liczby pacjentów, APSI (w tym Staloral) nie wydają się mieć znaczenia dla zdrowia publicznego.

HAS zaleca:

- + Aby zasady refundacji APSI (w tym Staloral) zostały ujednolicone z zasadami dotyczącymi ich alternatyw terapeutycznych, z wyjątkiem form iniekcyjnych, które nie powinny być finansowane ze środków publicznych.
- + W przypadku zmiany warunków refundacji, ze względu na możliwe trudności finansowe pacjentów będących w trakcie leczenia (które może być całoroczne), należy wprowadzić szczególne zasady przejściowe, aby zapewnić ciągłość terapii.
- + HAS odnotowuje, że podczas rozmów producenci zaproponowali nowe badania, mające na celu wykazanie klinicznego wpływu leczenia APSI (w tym Staloral). W związku z tym Kolegium chce ponownie ocenić te produkty w ciągu maksymalnie 5 lat, mając nadzieję, że nowe badania będą spełniały aktualne standardy metodologiczne i pozwolą na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.

3.2.3. Status refundacji wyciągów alergenowych roztoczy kurzu domowego

W latach 2023 i 2024 zaszły znaczące zmiany w zakresie warunków finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych z grupy ATC5 V01AA03⁵ - wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego.

⁵ Doustne (SLIT) i pozajelitowe (SCIT) postacie farmaceutyczne są klasyfikowane w ramach tego samego kodu na tym samym 5. poziomie ATC.

Do 30 czerwca 2023 roku finansowany był jeden produkt leczniczy należący do grupy ATC5 V01AA03 – Novo-Helisen Depot®, należący do immunoterapeutyków do podawani podskórnego (SCIT). Produkt finansowany jest do dziś za odpłatnością ryczałtową we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji, w ramach grupy limitowej 214.1 *Alergeny kurzu domowego*. Finansowaniem objęte są trzy prezentacje produktu leczniczego Novo-Helisen Depot (opakowanie inicjujące 3 fiole., oraz podtrzymujące dwie i jedna fioleka) [25].

Z dniem 1 lipca 2023 roku finansowaniem objęty został, w ramach grupy limitowej 214.7 *Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego*, produkt leczniczy Acarizax, liofilizat doustny, 30 szt., należący do immunoterapeutyków do podawania podjęzykowego (SLIT). Produkt finansowany jest z poziomem odpłatności 30% w szczegółowym stanie klinicznym związanym z alergicznym nieżytem nosa w grupie pacjentów w wieku 12-16⁶ lat (5 kohort urodzeniowych) – od dnia 1 września 2023 roku finansowanie objęło pacjentów w wieku 12-17⁷ lat (6 kohort urodzeniowych).

Z dniem 1 września 2023 roku produkty lecznicze finansowane w ramach grup limitowych 214.1 oraz 214.7 zostały objęte wykazem D1 wskazującym leki przysługujące bezpłatnie świadczeniobiorcom poniżej 18 roku życia⁸. Finansowanie w ramach wykazu D1 objęło również pojedyncze alergoidy i mieszanki alergoidów pyłków roślin finansowane w ramach grupy limitowej 214.4, *Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego* – produkt leczniczy Purethal, zawiesina do wstrzykiwań (SCIT).

Z dniem 1 kwietnia 2024 roku finansowaniem objęty został w ramach grupy 214.7, ze statusem refundacyjnym pierwszego odpowiednika, produkt leczniczy Staloral 300 - roztwór do stosowania podjęzykowego (SLIT), opakowanie inicjujące 3 fioleki oraz podtrzymujące 2 fioleki. Produkt finansowany jest z poziomem odpłatności 30% w stanie klinicznym oraz grupie wiekowej zgodnej ze wskazaniami refundacyjnymi dla produktu leczniczego Acarizax. Staloral 300, odrębną decyzją ministra zdrowia, został równolegle objęty wykazem D1 i w zakresie wskazań objętych refundacją przysługuje bezpłatnie świadczeniobiorcom poniżej 18 roku życia.

Z dniem 1 stycznia 2025 roku nastąpiły dalsze zmiany w zakresie parametrów refundacji w ramach grupy limitowej 214.7 w tym: rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych dla produktu Acarizax o dodatkowy szczegółowy stan kliniczny w grupie pacjentów w wieku 18-65 lat oraz objęcie refundacją produktu leczniczego Actair w populacji analogicznej do Staloral 300 w grupie 12-17 lat.

Podsumowując, na dzień finalizacji dokumentacji HTA, immunoterapia podjęzykowa (SLIT) objęta jest finansowaniem u pacjentów z rozpoznaniem umiarkowanego lub ciężkiego alergicznego nieżyty nosa spowodowanego alergią na roztocza kurzu domowego (HDM), utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy w wieku od ukończenia 12 do ukończenia 65. roku życia. W populacji od ukończenia 5. roku życia, zgodnie z zakresem wskazań rejestracyjnych finansowana jest również immunoterapia podskórna (SCIT).

Przedmiotowy wniosek o objęcie refundacją dotyczy populacji pediatrycznej w wieku 5-11 lat i stanowi uzupełnienie dostępności produktów SLIT dla najmłodszej grupy pediatrycznej.

⁶ od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 17. roku życia;

⁷ od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia;

⁸ osoby, które nie ukończyły 18. roku życia;

3.3. Uzasadnienie grupy limitowej dla leku Staloral

Lek Staloral jest obecnie refundowany w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „leczenie młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E)” i znajduje się w grupie limitowej 214.7, Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego.

Wnioskuję się, w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia o rozszerzeniu refundacji dla leku Staloral o populację w wieku 5-11 lat, o pozostawienie leku w ramach obecnie obowiązującej dla technologii grupy limitowej.

4. Dobór komparatora

Zgodnie z Wytycznymi HTA [26] komparator stanowić powinna przede wszystkim technologia medyczna stanowiąca aktualną praktykę medyczną, która prawdopodobnie zostanie zastąpiona przez lek objęty wnioskiem, uwzględniając przede wszystkim interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia: np. wyleczenie, wydłużenie przeżycia, opóźnienie rozwoju choroby, zapobieganie i kontrola objawów, zapobieganie/przeciwdziałanie działaniom niepożądanym. Dotyczy to wnioskowanej populacji, stanowiącej w opracowanej analizie populację dzieci w wieku 5-11 lat 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).

Technologie obecnie finansowane ze środków publicznych, stanowiące immunoterapię alergenową, to Acarizax, Actair, Purethal oraz Novo-Helisen Depot. Preparat Novo-Helisen Depot jest jedyną refundowaną immunoterapią alergenową w ANN spowodowanym kurzem domowym u pacjentów dorosłych.

Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu ANN lub astmy oskrzelowej z towarzyszącym ANN wywołanymi przez kurz domowy oraz obecną praktykę kliniczną i terapie refundowane w Polsce, uznano, że odpowiednim komparatorem dla Staloral 300 w niniejszej analizie będzie preparat Novo-Helisen Depot, zawierający wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, stosowany w postaci immunoterapii podskórnej (SCIT).

W Tabeli 20 przedstawiono szczegółową argumentację potwierdzającą wybór preparatu Novo-Helisen Depot jako komparatora dla produktu leczniczego Staloral 300 we wnioskowanej populacji.

Tabela 20. Omówienie technologii terapeutycznych stanowiących potencjalny komparator

Komparator	Omówienie
Acarizax®	<u>Nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii medycznej.</u> Produkt leczniczy ACARIZAX nie jest refundowany w populacji 5-11. W związku z tym nie stanowi komparatora w niniejszej analizie. Acarizax jest preparatem służącym do immunoterapii alergenowej. Immunoterapia alergenowa produktami zawierającymi alergen polega na systematycznym podawaniu alergenu osobom uczulonym, co ma na celu modyfikację odpowiedzi immunologicznej na alergen. Acarizax zawiera standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i>, zawierający 12 SQ-HDM* w liofilizacie podjęzykowym. *SQ-HDM jest jednostką produktu ACARIZAX. SQ jest metodą standaryzacji aktywności biologicznej, zawartości głównego alergenu oraz złożoności wyciągu alergenowego. HDM jest skrótem od ang. House Dust Mite – co oznacza roztocze kurzu domowego.] 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 dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: + umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy;

	+ astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana pomimo stosowania wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stopień zaawansowania astmy u pacjenta. W dniu 12.12.2024 r. wprowadzono ostatnią aktualizację/zmianę tekstu charakterystyki produktu leczniczego Acarizax®, w ramach której rozszerzono zarejestrowane wskazanie produktu o populację dziecięcą (5-11 lat). Obecnie, poza powyższymi wskazaniami dla populacji dorosłych w ChPL Acarizax® widnieje również zapis: 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 Zakres wskazań objętych refundacją: Leczenie młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E); 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 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. Produkt leczniczy należy do grupy limitowej 214.7 Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 stycznia 2016 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 grudnia 2020 Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 12.12.2024 r. Zgodnie z odnalezionymi i opisanymi w rozdziale 2.7 wytycznymi klinicznymi, swoista immunoterapia alergenowa jest jedynym leczeniem przyczynowym choroby alergicznej. Wytyczne nie różnicują zaleceń stosowania SIT w formie podskórnej (SCIT) lub podjęzykowej (SLIT) względem stanów klinicznych oraz alergenów (ARIA 2019).
Novo-Helisen Depot®	<u>Stanowi komparator dla ocenianej technologii medycznej.</u> 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 alergenym niemożliwe do wyeliminowania ze środowiska pacjenta. Novo-Helisen Depot jest stosowany u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 5 lat. Preparat Novo-Helisen Depot jest jedyną refundowaną immunoterapią alergenową w ANN spowodowanym kurzem domowym u pacjentów dorosłych. Zakres wskazań objętych refundacją: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Produkt leczniczy należy do grupy limitowej 214.1 Alergeny kurzu domowego. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 maja 1993 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 stycznia 2014r.

	Zgodnie z odnalezionymi i opisanymi w rozdziale 2.7 wytycznymi klinicznymi, swoista immunoterapia alergenowa jest jedynym leczeniem przyczynowym choroby alergicznej. Wytyczne nie różnicują zaleceń stosowania SIT w formie podskórnej (SCIT) lub podjęzykowej (SLIT) względem stanów klinicznych oraz alergenów (ARIA 2019). Wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie immunoterapii alergenowej w ANN oraz astmie oskrzelowej z ANN spowodowanym kurzem domowym w formie immunoterapii podjęzykowej (SLIT) lub podskórnej (SCIT), u pacjentów, u których wcześniejsza farmakoterapia/kontrola czynników środowiskowych nie przyniosła wystarczającej redukcji objawów. Novo-Helisen Depot to technologia medyczna stanowiąca aktualną praktykę medyczną, która prawdopodobnie zostanie zastąpiona przez lek objęty wnioskiem. Jest zarejestrowana do stosowania i refundowana w populacji dzieci w wieku 5-11 lat z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym.
Actair®	<u>Nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii medycznej.</u> Produkt leczniczy Actair nie jest zarejestrowany do stosowania w populacji 5-11. W związku z tym stanowi komparatora w niniejszej analizie. Standaryzowane wyciągi alergenów roztoczy kurzu domowego: Dermatophagoides pteronyssinus i Dermatophagoides farinae w równych częściach, 100 IR* lub 300 IR* na jedną tabletkę podjęzykową. *Wskaźnik reaktywności (ang. Index of Reactivity – IR): Jednostkę IR określono w celu mierzenia alergenności wyciągu alergenu. Wyciąg alergenu zawiera 100 IR/ml, gdy w punktowym teście skórnym przy użyciu igły Stallerpoint® powoduje powstanie pęcherza o średnicy 7 mm u 30 pacjentów uczulonych na dany alergen (średnia geometryczna). Reaktywność skórna tych pacjentów jest jednocześnie wykazana przez dodatni wynik punktowego testu skórnego z użyciem 9% roztworu kodeiny fosforanu lub 10 mg/ml roztworu histaminy dichlorowodoru. Jednostka IR stosowana przez firmę Stallergenes nie jest porównywalna z jednostkami stosowanymi przez innych producentów alergenów. Zakres wskazań objętych refundacją: Leczenie młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E). Produkt leczniczy należy do grupy limitowej 214.7 Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.06.2022 Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 12.01.2023 Zgodnie z odnalezionymi i opisanymi w rozdziale 2.7 wytycznymi klinicznymi, swoista immunoterapia alergenowa jest jedynym leczeniem przyczynowym choroby alergicznej. Wytyczne nie różnicują zaleceń stosowania SIT w formie podskórnej (SCIT) lub podjęzykowej (SLIT) względem stanów klinicznych oraz alergenów (ARIA 2019).
Purethal®	<u>Nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii medycznej.</u> Preparat Purethal zawierający alergen kurzu domowego nie jest objęty finansowaniem ze środków publicznych. Purethal stosowany jest w immunoterapii swoistej (leczeniu odczulającym) alergii IgE-zależnej pochodzenia wziewnego, z objawami alergicznego nieżytu nosa, alergicznego zapalenia spojówek, astmy oskrzelowej o podłożu alergicznym. Rozpoznanie powinno być oparte o szczegółowy wywiad potwierdzający wystąpienie u pacjenta reakcji nadwrażliwości na pyłki roślin.

	U dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 18 lat zaleca się stosowanie takiej samej dawki, jak u pacjentów dorosłych. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania PURETHAL u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Zakres wskazań objętych refundacją: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Produkt leczniczy należy do grupy limitowej 214.4 Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.12.2002 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.08.2014 r. Zgodnie z odnalezionymi i opisanymi w rozdziale 2.7 wytycznymi klinicznymi, swoista immunoterapia alergenowa jest jedynym leczeniem przyczynowym choroby alergicznej. Wytyczne nie różnicują zaleceń stosowania SIT w formie podskórnej (SCIT) lub podjęzykowej (SLIT) względem stanów klinicznych oraz alergenów (ARIA 2019). Produkt leczniczy PURETHAL jest refundowany do stosowania w populacji z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym pyłkiem traw i drzew. Preparat Purethal posiadający alergen kurzu domowego nie jest refundowany, jest dostępny w aptekach: https://www.mp.pl/pacient/leki/lek/99698,Purethal-Roztocza-50/50-zawiesina-do-wstrzykiwan Zgodnie z informacją zawartą w piśmie Agencji ws. niespełnienia wymogów minimalnych preparat Purethal 50/50 roztocza kurzu domowego jest również refundowany w ramach importu docelowego. Jednocześnie zweryfikowano upublicznione Uchwały Rady NFZ, w szczególności Uchwałę Nr 6/2025/IV, gdzie również nie odnaleziono informacji o sprzedaży oraz refundacji produktu Purethal 50/50 roztocza kurzu domowego.
Farmakoterapia objawowa	<u>Nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii medycznej.</u> Farmakoterapia objawowa nie stanowi leczenia przyczynowego alergicznego nieżytu nosa, stanowi jedynie leczenie objawowe, w przypadku nasilenia jego objawów. Zgodnie z wytycznymi ARIA 2019, w leczeniu ANN mogą być stosowane: doustne i donosowe leki przeciwhistaminowe H1, donosowe glikokortykosteroidy (INCS), preparaty złożone, takie jak MPAzeFlu. Domięśniowe glikokortykosteroidy typu depot są przeciwwskazane w leczeniu ANN. Jeśli chodzi o skuteczność, donosowe glikokortykosteroidy (INCS) są najbardziej efektywne w kontrolowaniu wszystkich objawów nieżytu nosa i stanowią terapię pierwszego wyboru u pacjentów z ciężką postacią choroby. Doustne i donosowe leki przeciwhistaminowe H1 są skuteczne u wielu pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby i często pacjenci chętniej wybierają leki doustne niż donosowe. W przypadku konieczności szybkiego ustąpienia objawów lub braku skuteczności monoterapii INCS, zastosowanie preparatów złożonych, takich jak MPAzeFlu, łączących donosowy propionian flutykazonu (FP) i azelastynę (Aze), może być bardziej efektywne niż monoterapia. Połączenie doustnych leków przeciwhistaminowych H1 z INCS nie wykazuje większej skuteczności niż sam INCS.

5. Efekty zdrowotne

Zgodnie z zaleceniami umieszczonymi w *Wytycznych HTA* [26] ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną powinna być wykonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej. Poniżej przedstawiono punkty końcowe, wraz z komentarzem, oceniane w badaniach dotyczących produktów leczniczych stosowanych w swoistej immunoterapii alergenowej u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym. Opracowanie analizowanych efektów zdrowotnych przedstawiono na podstawie publikacji Pfaar 2014 - publikacji European Academy of Allergy & Clinical Immunology, stanowiącej rekomendację dotyczące standaryzacji efektów zdrowotnych ocenianych w badaniach nad immunoterapią alergenową w alergicznym nieżycie nosa. W publikacji nie odniesiono się do minimalnej istotnej dla pacjenta różnicy klinicznej.

5.1. Zmiana w wyniku dSS (RSS) - Daily Symptom Score (Rhinitis Symptoms Score)

Wskaźnik używany do codziennej oceny nasilenia objawów alergicznych u pacjentów. Pozwala na systematyczne zbieranie danych o objawach w określonym okresie badania, z uwzględnieniem ich zmienności w czasie.

Ocena objawów odbywa się za pomocą 4-punktowej skali, w której:

- + 0 oznacza brak objawów (brak widocznych oznak lub symptomów),
- + 1 oznacza łagodne objawy (wyraźnie obecne, ale łatwe do zniesienia i powodujące minimalny dyskomfort),
- + 2 oznacza umiarkowane objawy (zdecydowanie odczuwalne, powodujące dyskomfort, ale tolerowane),
- + 3 oznacza ciężkie objawy (trudne do zniesienia, zakłócające codzienne funkcjonowanie lub sen).

W dSS zazwyczaj oceniane są objawy typowe dla alergicznego nieżyty nosa i spojówek, takie jak:

- + świąd nosa,
- + kichanie,
- + niedrożność nosa,
- + wyciek z nosa,
- + świąd oczu/zaczerwienienie oczu,
- + łzawienie.

Dla każdego z objawów maksymalny możliwy wynik to 3, w zależności od jednostki (zapalenie spojówek, nieżyt nosa, astma) przyjmuje się różne kategorie objawów, więc maksymalny wynik dla pacjenta może wynosić od 12 do 18 punktów.

Wszystkie te objawy są zapisywane przez pacjenta codziennie w dzienniku objawów w trakcie okresu badania. dSS/RSS umożliwia określenie czy leczenie prowadzi do znaczącego zmniejszenia nasilenia objawów.

5.2. Zmiana dMS/RMS - Daily Medication Score, Rhinitis Medication Score

Zastosowanie tego wskaźnika wynika z konieczności uwzględnienia wpływu leków na ocenę nasilenia objawów alergicznych, co ma istotne znaczenie w analizie skuteczności terapii.

Ocena w ramach dMS/RMS odbywa się na podstawie rodzaju i ilości stosowanych leków ratunkowych oraz leków stosowanych profilaktycznie przez pacjentów. Leki są punktowane zgodnie z ich siłą działania: 1 punkt przyznaje się za zastosowanie doustnych lub miejscowych leków przeciwhistaminowych H1, 2 punkty za dołączenie donosowych kortykosteroidów, a 3 punkty za zastosowanie doustnych kortykosteroidów. Uznaje się, że maksymalna liczba punktów jaką można uzyskać w ciągu dnia to 3. dMS/RMS pozwala na ocenę skuteczności leczenia, poprzez określenie zmiany w ilości i typie stosowanego leczenia doraźnego.

5.3. Zmiana CSMS/SMS - Combined Symptom and Medication Score, Symptom Medication Score

CSMS/SMS to zintegrowany wskaźnik oceny skuteczności stosowania leczenia w ramach immunoterapii alergenowej. Łączy ocenę nasilenia objawów alergicznych oraz konieczność stosowania leków ratunkowych, zgodnie z oddzielnie przedstawionymi powyżej opisami dla obydwu punktów końcowych.

5.4. Zmiana w jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQL - Health-Related Quality of Life)

HRQL obejmuje szerokie spektrum zagadnień, takich jak wpływ objawów alergicznych na sen, zdolność do pracy, uczestnictwo w życiu społecznym czy ogólne samopoczucie emocjonalne pacjenta. Dzięki temu wskaźnikowi można ocenić, w jakim stopniu leczenie poprawia funkcjonowanie pacjenta w codziennym życiu.

W ocenie HRQL stosuje się zarówno kwestionariusze ogólne, takie jak SF-36, jak i bardziej specyficzne narzędzia dedykowane alergiom, na przykład Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) oraz jego wersje skrócone, jak Mini-RQLQ. Kwestionariusze specyficzne dla alergii są szczególnie przydatne w badaniach nad AIT, ponieważ pozwalają precyzyjnie uchwycić wpływ leczenia na życie pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i spojówek. Minimalna klinicznie istotna zmiana dla RQLQ wynosi 0,5 punktu, co umożliwia ocenę, czy terapia przynosi znaczącą poprawę jakości życia.

5.5. Nasilenie objawów ANN i astmy mierzone z wykorzystaniem Skali Wizualno-Analogowej (VAS - Visual Analogue Scale)

Skala Wizualno-Analogowa (VAS - Visual Analogue Scale) przedstawiona jest za pomocą prostej linii o długości 10 cm, gdzie „0” oznacza brak objawów, a „10” najwyższy poziom ich nasilenia. Pacjent zaznacza na linii punkt odzwierciedlający jego indywidualne odczucie dyskomfortu.

Skala VAS jest szeroko stosowana w badaniach nad alergicznym nieżytem nosa i spojówek, umożliwiając ocenę zarówno globalnego dyskomfortu wywołanego chorobą, jak i nasilenia poszczególnych objawów, takich jak świąd nosa, kichanie czy łzawienie oczu. Narzędzie to zostało

w zwalidowane u dorosłych pacjentów, a jego wyniki wykazują dobrą korelację z nasileniem alergicznego nieżytu nosa ocenianym według klasyfikacji ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). Skala ta koreluje również z wynikami bardziej szczegółowych metod oceny, takich jak Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ).

W publikacji Pfaar 2014 opisywano dodatkowo punkty końcowe takie jak liczba dni z dobrym lub złym samopoczuciem pacjenta, globalna ocena i satysfakcja pacjenta, jak również wynik testu prowokacji alergenowej (m.in. zmiana liczona w milimetrach w promieniu reakcji na test skórne). Te punkty końcowe są raportowane w badaniach rzadziej i nie będą szczegółowo analizowane w Analizie klinicznej.

6. Rodzaj i jakość dowodów

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w procesie przygotowania analiz dla leku Staloral, poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji, jednocześnie uwzględniających ocenę we wskazanych w rozdziale 5. punktach końcowych.

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie przede wszystkim dowodów naukowych najwyższej jakości, zgodną z klasyfikacją przedstawioną w tabeli poniżej. Dowody o niższej jakości wykorzystywano uzupełniając. Do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, czy rejestrów pacjentów.

Na podstawie treści odnalezionych i opisanych w niniejszym dokumencie wytycznych klinicznych (rozdz. 2.7), które zalecają stosowanie immunoterapii alergenowych grupowo (SLIT i SCIT, bez rozróżnienia na poszczególne preparaty), zdecydowano o przeprowadzeniu szerszego wyszukiwania badań pierwotnych oraz wtórnych, uwzględniających porównanie terapii podawanej podjęzykowo oraz terapii podawanej podskórnie. Takie podejście pozwala na wykonanie głębszej analizy skuteczności i bezpieczeństwa interwencji względem przyjętego komparatora.

Tabela 21 Klasyfikacja doniesień naukowych (na podstawie Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York 1996 (AOTMiT 2016))

Badanie eksperymentalne (<i>clinical trial, interventional study</i>)		
Badanie eksperymentalne z grupą kontrolną	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
	IIA	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (<i>randomised controlled trial, RCT</i>), w tym pragmatyczne badanie kliniczne z randomizacją (pRCT)
	IIB	Kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>clinical controlled trial, CCT</i>) z pseudorandomizacją
	IIC	Kontrolowane badanie kliniczne bez randomizacji (<i>non-randomized clinical controlled trial</i>)
Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej	IID	Badanie jednoramienne (<i>single-arm study</i>)
Badanie obserwacyjne (<i>observational study</i>)		
+ Badanie analityczne (<i>analytical study</i>)		
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Badanie kohortowe porównawcze (<i>comparative cohort study</i>) z równoczesową grupą kontrolną (<i>prospective cohort study with a parallel control group</i>)
	IIIC	Badanie kohortowe porównawcze (<i>comparative cohort study</i>) z historyczną grupą kontrolną (<i>prospective cohort study with a historical control group</i>)
	IIID	Badanie kohortowe porównawcze na danych historycznych z równoczesową grupą kontrolną (<i>retrospective cohort study with a parallel control group</i>)
	IIIE	Badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne) (<i>case-control study</i>)
Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej		Badanie kohortowe bez grupy kontrolnej
		Badanie kohortowe na danych historycznych bez grupy kontrolnej
		Badanie przekrojowe (<i>cross-sectional study</i>)
		Seryjne badania przekrojowe, Badanie wzdłuż czasu (<i>longitudinal study, Repeated cross-sectional study</i>)
+ Badanie opisowe (<i>descriptive study</i>); Badanie jakościowe (<i>qualitative research</i>)		
	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (<i>case series</i>)
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (<i>case series</i>)
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku (<i>case report</i>)
Opinia ekspertów		
	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów

7. Załączniki

7.1. Poziom dowodów i siła rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 22. Klasyfikacja poziomu wiarygodności dowodów w wytycznych GINA 2024

Poziom wiarygodności dowodów	Źródła dowodów	Definicje
A	Randomizowane badania kontrolowane (RCT), przeglądy systematyczne, dowody z badań obserwacyjnych. Obszerne dane	Dowody pochodzą z wyników dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań kontrolowanych (RCT), przeglądów systematycznych odpowiednich badań lub badań obserwacyjnych, które dostarczają spójnych wyników w populacji, dla której zalecenie jest formułowane. Kategoria A wymaga dużej liczby badań obejmujących znaczną liczbę pacjentów.
B	Randomizowane badania kontrolowane i przeglądy systematyczne. Ograniczone dane	Dowody pochodzą z wyników badań interwencyjnych, które obejmują ograniczoną liczbę pacjentów, analizę post hoc lub analizę podgrup w RCT, bądź przeglądów systematycznych takich RCT. Kategoria B jest stosowana, gdy istnieje niewiele randomizowanych badań, są one małe lub przeprowadzono je w populacji różniącej się od populacji docelowej, lub gdy wyniki są nieco niespójne.
C	Badania nie-randomizowane lub badania obserwacyjne	Dowody pochodzą z badań nierandomizowanych lub badań obserwacyjnych.
D	Opinia panelu ekspertów	Kategoria ta jest stosowana jedynie w przypadkach, gdy dostarczenie pewnych zaleceń uznano za wartościowe, ale literatura naukowa dotycząca danego tematu była niewystarczająca, aby uzasadnić przypisanie do jednej z pozostałych kategorii. Konsensus panelu ekspertów opiera się na doświadczeniu klinicznym lub wiedzy, która nie spełnia wyżej wymienionych kryteriów.

Tabela 23. Klasyfikacja poziomu wiarygodności dowodów w wytycznych EAACI 2017, Prewencja alergii oraz EAACI, 2017 (Europa) Alergiczny nieżyt nosa i spojówek

Poziom wiarygodności dowodów	Definicje
I	Przeglądy systematyczne, metaanalizy, randomizowane badania kontrolowane.
II	Dwuramienne , badania nierandomizowane (np. kohortowe, kliniczno-kontrolne)
III	Jednoramienne, badania nierandomizowane (np. przed i po, pre-test oraz post-test)

IV	Badania opisowe, które obejmują analizę wyników (badanie pojedynczego przypadku – ang. <i>single subject design</i> , serie przypadków)
V	Opisy przypadków i opinie ekspertów, które obejmują narracyjne przeglądy literatury oraz oświadczenia konsensusowe.

Tabela 24. Klasyfikacja poziomów zaleceń w wytycznych EAACI 2017, Prewencja alergii oraz EAACI, 2017 (Europa) Alergiczny nieżyt nosa i spojówek

Spójność wyników	Definicje
A	Spójne badania o poziomie I
B	Spójne badania o poziomie II lub III, albo ekstrapolacje na podstawie badań o poziomie I
C	Badania o poziomie IV lub ekstrapolacje z badań o poziomie II lub III
D	Dowody poziomu V lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie

Tabela 25. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych EAACI 2017, Prewencja alergii oraz EAACI, 2017 (Europa) Alergiczny nieżyt nosa i spojówek

Siła rekomendacji	Definicje
Silna	Dowody z badań o niskim ryzyku błędu
Umiarkowana	Dowody z badań o umiarkowanym ryzyku błędu
Słaba	Dowody z badań obarczonych wysokim ryzykiem błędu

Zalecenia formułowane są według siły zalecenia: silna: „jest zalecane”; umiarkowana: „może być zalecane”; słaba: „może być zalecane w określonych okolicznościach” i negatywne: „nie może być zalecane” lub neutralne „nie może być zalecane za lub przeciw”

Tabela 26. Klasyfikacja poziomów wiarygodności dowodów w wytycznych BSACI 2017

Poziom wiarygodności dowodów	Definicje
1++	Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego

1+	Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego
1-	Meta-analizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu systematycznego oraz z wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy.
2+	Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu systematycznego oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy.
2-	Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu systematycznego oraz istotnym ryzykiem, że związek nie jest przyczynowy
3	Badania nieanalityczne np. opisy przypadków, seria przypadków
4	Opinia eksperta

Tabela 27. Klasyfikacja spójności dowodów w wytycznych BSACI 2017

Poziom spójności dowodów	Definicje
A	Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kliniczne (RCT) ocenione na poziomie 1++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej, albo Zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych na poziomie 1+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników.
B	Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na poziomie 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników, albo Dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na poziomie 1++ lub 1+.
C	Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na poziomie 2+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników, albo Dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na poziomie 2++.
D	Dowody o poziomie 3 lub 4, albo Dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na poziomie 2+.

Tabela 28. Klasyfikacja poziomów wiarygodności dowodów w wytycznych SIGN 2019

Poziom wiarygodności dowodów	Definicje
1++	Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego
1+	Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego
1-	Meta-analizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu systematycznego oraz z wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy.
2+	Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu systematycznego oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy.
2-	Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu systematycznego oraz istotnym ryzykiem, że związek nie jest przyczynowy
3	Badania nieanalityczne np. opisy przypadków, seria przypadków
4	Opinia eksperta

Tabela 29. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych SIGN 2019

Poziom zaleceń	Definicje
A	Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kliniczne (RCT) ocenione na poziomie 1++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej, albo zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych na poziomie 1+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników.
B	Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na poziomie 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników, albo dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na poziomie 1++ lub 1+.
C	Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na poziomie 2+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników, albo dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na poziomie 2++.
D	Dowody o poziomie 3 lub 4, albo dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na poziomie 2+.

8. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja alergicznego nieżytu nosa z podziałem na wybrane kategorie [Interna Szczeklik 2024]	10
Tabela 2. Odnalezione wytyczne dotyczące stosowania SIT	14
Tabela 3. Wytyczne na podstawie Standardy w Alergologii 2019 [10]	17
Tabela 4. Wytyczne konsultanta krajowego alergologii, konsultanta krajowego medycyny rodzinnej oraz prezydenta Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia astmy u dorośli w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej 2024	19
Tabela 5. Poziomy kontroli objawów oceniane na podstawie oceny ostatnich 4 tygodni.	19
Tabela 6. Ocena stopnia ciężkości choroby - ocena retrospektywna, po 2-3 miesiącach od wdrożenia leczenia	20
Tabela 7. Wytyczne ARIA 2019 [13]	21
Tabela 8. Wytyczne GINA 2024 [14]	23
Tabela 9. EAACI, 2019 (Europa) Astma alergiczna spowodowana przez roztocza kurzu domowego [15]	25
Tabela 10. EAACI, 2017 (Europa) Alergiczny nieżyt nosa i spojówek [16]	28
Tabela 11. EAACI, 2017 Prewencja alergii [17]	31
Tabela 12. Pocket guide Allergic Rhinitis in Children [18]	33
Tabela 13. Pocket guide Chronic Rhinosinusitis [19]	34
Tabela 14. Pocket Guide Asthma [20]	35
Tabela 15. Clinical Practice Guideline: Immunotherapy for Inhalant Allergy 2024 [21]	37
Tabela 16. Wytyczne BSACI 2017 [22]	40
Tabela 17. Wytyczne SIGN 2019 [23]	41
Tabela 18. Schemat dawkowania w ramach leczenia nasycającego	46
Tabela 19. Zalecenia dot. wybranych produktów leczniczych	49
Tabela 20. Omówienie technologii terapeutycznych stanowiących potencjalny komparator	56
Tabela 21. Klasyfikacja doniesień naukowych (na podstawie Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York 1996 (AOTMiT 2016)	64
Tabela 22. Klasyfikacja poziomu wiarygodności dowodów w wytycznych GINA 2024	65
Tabela 23. Klasyfikacja poziomu wiarygodności dowodów w wytycznych EAACI 2017, Prewencja alergii oraz EAACI, 2017 (Europa) Alergiczny nieżyt nosa i spojówek	65
Tabela 24. Klasyfikacja poziomów zaleceń w wytycznych EAACI 2017, Prewencja alergii oraz EAACI, 2017 (Europa) Alergiczny nieżyt nosa i spojówek	66
Tabela 25. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych EAACI 2017, Prewencja alergii oraz EAACI, 2017 (Europa) Alergiczny nieżyt nosa i spojówek	66
Tabela 26. Klasyfikacja poziomów wiarygodności dowodów w wytycznych BSACI 2017	66
Tabela 27. Klasyfikacja spójności dowodów w wytycznych BSACI 2017	67
Tabela 28. Klasyfikacja poziomów wiarygodności dowodów w wytycznych SIGN 2019	68
Tabela 29. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych SIGN 2019	68

9. Bibliografia

1. Emeryk, A., *Alergiczny nieżyt nosa*. Przedruk z książki „Choroby alergiczne w praktyce lekarza rodzinnego”, Termedia, Poznań 2018, 2016.
2. Brzoznowski, W., *Standardy diagnostyczne i terapeutyczne alergicznego nieżytu nosa*. Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 3, 173–180, 2009.
3. Samoliński, B., *Alergia na roztocze kurzu domowego Diagnostyka i terapia*. Alergia, 2016, 3: 39-42, 2016.
4. Alexander N Greiner, P.W.H., Guiseppina Rotiroti, Glenis K Scadding, *Allergic rhinitis*. Lancet 2011; 378: 2112–22, 2011.
5. Szczeklik, *Interna Szczeklika 2024*. MP, ISBN 978-83-7430-717-8, 2024.
6. Samoliński, B., Sybilski AJ., Raciborski F., *Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study*. Otolaryngol Pol., 2009. **63**(4): p. 324-330.
7. Canonica, G.W., et al., *A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe*. Allergy, 2007. **62 Suppl 85**: p. 17-25.
8. Samoliński, B., et al., *Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP)*. Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology, 2014. **1**(1): p. 10-18.
9. Björkstén, B., et al., *Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood*. Pediatric Allergy and Immunology, 2008. **19**(2): p. 110-124.
10. PTA, Kruszewski, J. [red], Kowalski, M.L. [red], Kulus, M. [red]. (2019). *Standardy w alergologii*. Wydanie 3. TERMEDIA. Poznań. 2019.
11. Pawliczak, R., Emeryk, A., Kupczyk, M., Chorostowska-Wynimko, J., Kuna, P., & Kulus, M., *Standardy rozpoznawania i leczenia astmy 2023, Guidelines for asthma diagnosis and treatment Polish Society of Allergology, Polish Society of Lung Diseases and Polish Society of Family Medicine (STAN3T)*. Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology, 10(1), 1-14.
<https://doi.org/10.5114/pja.2023.125458>, 2023.
12. Kupczyk M., M.-M.A., Jahnz-Różyk K., Ledwoch J., *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://koordynowana.nfz.gov.pl/wp-content/uploads/2024/02/Wytyczne-konsultantow-krajowych-dot.-astmy-w-opiece-koordynowanej.pdf>, 2024.
13. ARIA, Samoliński, B., Krzych-Fatta, E., Piekarska, B., Lipiec, A., Kuna, P., & Kupczyk, M. et al. (2019). 2019 ARIA – Care pathways for allergic rhinitis – Poland. Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology, 6(4), 111-126.
<https://doi.org/10.5114/pja.2019.91214>. 2019.
14. GINA, Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma management and Prevention*. 2024. Updated May 2024. www.ginasthma.org. 2024.
15. EAACI, *EAACI Astma alergiczna 2019*, Agache, I., Lau, S., Akdis, C. A., Smolinska, S., Bonini, M., Cavkaytar, O., Flood, B., Gajdanowicz, P., Izuhara, K., Kalayci, O., Mosges, R., Palomares, O., Papadopoulos, N. G., Sokolowska, M., Angier, E., Fernandez-Rivas, M., Pajno, G., Pfaar, O., Roberts, G. C., Ryan, D., ... Jutel, M. (2019). *EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma*. Allergy, 74(5), 855–873.
<https://doi.org/10.1111/all.13749>. 2019.

16. EAACI, EAACI ANN 2017, Roberts, G., Pfaar, O., Akdis, C. A., Ansotegui, I. J., Durham, S. R., Gerth van Wijk, R., Halken, S., Larenas-Linnemann, D., Pawankar, R., Pitsios, C., Sheikh, A., Worm, M., Arasi, S., Calderon, M. A., Cingi, C., Dhimi, S., Fauquert, J. L., Hamelmann, E., Hellings, P., Jacobsen, L., ... Muraro, A. (2017). EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*, 73(4), 765–798. <https://doi.org/10.1111/all.13317>. 2017.
17. EAACI, EAACI Prewencja alergii 2017, Halken, S., Larenas-Linnemann, D., Roberts, G., Calderón, M. A., Angier, E., Pfaar, O., Ryan, D., Agache, I., Ansotegui, I. J., Arasi, S., Du Toit, G., Fernandez-Rivas, M., Geerth van Wijk, R., Jutel, M., Kleine-Tebbe, J., Lau, S., Matricardi, P. M., Pajno, G. B., Papadopoulos, N. G., Penagos, M., ... Muraro, A. (2017). EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 28(8), 728–745. <https://doi.org/10.1111/pai.12807>. 2017.
18. EUFOREA, EUFOREA ANN u dzieci 2021 - EUFOREA. (2021). Allergic Rhinitis in Children Pocket Guide. <https://www.euforea.eu/sites/default/files/EUFOREA%20Paediatric%20Allergic%20Rhinitis%20Pocket%20Guide.pdf>. 2021.
19. EUFOREA, EUFOREA ANN 2022 – EUFOREA (2022). Chronic Rhinosinusitis Pocket guide. <https://www.euforea.eu/sites/default/files/EUFOREA%20CRS%20Pocket%20Guide.pdf>. 2022.
20. EUFOREA, EUFOREA Astma 2023 – EUFOREA (2023). Asthma Pocket guide. <https://www.euforea.eu/sites/default/files/2023%20EUFOREA%20Asthma%20Pocket%20Guide.pdf>. 2023.
21. AAO-HNSF, Gurgel, R. K., Baroody, F. M., Damask, C. C., Mims, J. W., Ishman, S. L., Baker, D. P., Contrera, K. J., Farid, F. S., Fornadley, J. A., Gardner, D. D., Henry, L. R., Kim, J., Levy, J. M., Reger, C. M., Ritz, H. J., Stachler, R. J., Valdez, T. A., Reyes, J., & Dhepyasuwan, N. (2024). Executive Summary of Clinical Practice Guideline on Immunotherapy for Inhalant Allergy. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 170(3), 635–667. <https://doi.org/10.1002/ohn.650>. 2024.
22. BASCI, Scadding, G. K., Kariyawasam, H. H., Scadding, G., Mirakian, R., Buckley, R. J., Dixon, T., Durham, S. R., Farooque, S., Jones, N., Leech, S., Nasser, S. M., Powell, R., Roberts, G., Rotiroti, G., Simpson, A., Smith, H., & Clark, A. T. (2017). BASCI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 47(7), 856–889. <https://doi.org/10.1111/cea.12953>. 2017.
23. SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, British Thoracic Society. (2019). British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline (First published 2003; Revised edition published July 2019). <https://www.sign.ac.uk/media/1773/sign158-updated.pdf>. 2019.
24. Jahnz-Różyk, K., Jutel M., Cichocka-Jarosz E., et al., Stanowisko polskich ekspertów w sprawie prowadzenia immunoterapii alergenowej (AIT): wskazania i opieka nad pacjentami – stan obecny i perspektywy, 28 października 2024 r.
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Novo-Helisen Depot.
26. AOTMiT, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0. 2016.