

Alutard SQ[®] (wyciągi alergenowe jadów
owadów błonkoskrzydłych: osy i
pszczoły) w leczeniu chorób
alergicznym, zależnym od swoistych
immunoglobulin E

Analiza kliniczna

Warszawa, 2020

Autorzy



Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
Słowa kluczowe	10
1 Cel analizy klinicznej.....	11
2 Analiza problemu decyzyjnego	12
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne.....	13
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	15
3 Metody	18
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	18
3.1.1 Kryteria włączenia	18
3.1.2 Kryteria wykluczenia	19
3.2 Źródła danych.....	20
3.3 Strategie wyszukiwania badań	20
3.4 Selekcja informacji	25
3.5 Ocena wiarygodności badań	25
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	26
3.7 Analiza statystyczna	26
4 Wyniki przeglądu systematycznego.....	27
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	27
4.1.1 Boyle 2012.....	27
4.1.2 Dhami 2017.....	28
4.1.3 Park 2015.....	29
4.1.4 Ocena jakości badań wtórnych	29
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	32
4.2.1 Metody badań randomizowanych	34
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	41
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	45
4.2.4 Charakterystyka populacji	46
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	49
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia.....	49
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych	52
5 Analiza skuteczności	53
5.1 Jakość życia	57
5.2 Próba prowokacyjna	58
5.3 Poziom swoistych przeciwciał IgE i IgG	59
5.4 Testy skórne	59

6	Analiza bezpieczeństwa	61
7	Analiza efektywności praktycznej produktu leczniczego Alutard SQ	64
7.1	Gastaminza 2003	67
7.2	Gür Cetinkaya 2018.....	67
7.3	Lang, Hawranek 2006.....	69
7.4	Saulite 2017	71
7.5	Strizke 2013	73
7.6	Wyss 1993.....	74
7.7	Ocena jakości badań.....	77
8	Dodatkowe dowody naukowe	80
8.1	Alessandrini 2006.....	80
8.2	Bilo 2012	80
8.3	Cadario 2004.....	81
8.4	Malling 1985	81
8.5	Oude Elberink 2002 / Oude Elberink 2009	82
8.6	Patella 2012	83
8.7	Quercia 2006	83
8.8	Rueff 2004.....	84
9	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	86
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 86	
9.2	Europejska Agencja Leków.....	86
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	86
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych.....	86
10	Ograniczenia	89
11	Dyskusja	92
12	Wyniki końcowe z przeglądu badań	95
13	Wnioski	98
14	Aneks	100
14.1	Strategie wyszukiwania badań - efektywność praktyczna	100
14.2	Wyniki wyszukiwania badań efektywności praktycznej.....	103
14.3	Kwestionariusz jakości życia (VQLQ)	104
14.4	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	104
14.5	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane.....	104
14.6	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2.....	106
14.7	Skala oceny badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS).....	110
14.7.1	Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	110
14.7.2	Wersja dla badań kohortowych	112
14.8	Spis badań włączonych	113
14.9	Spis badań wykluczonych.....	115

14.10	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	119
14.11	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	123
Spis rysunków		125
Spis tabel		126
Bibliografia		128

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ACEI	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensyn-converting enzyme inhibitor</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BCSH	ang. <i>British Committee for Standards in Haematology</i>
bd	brak danych
BV/HBV	jad pszczoły miodnej (ang. <i>honeybee venom</i>)
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EAACI	ang. <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i>
EpiPen	urządzenie do samodzielnego podawania adrenaliny (ang. <i>adrenalin self-administration device</i>)
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IgE	immunoglobuliny typu/klasy E (przeciwciała)
IgG	immunoglobuliny typu G (przeciwciała)
IgG4	immunoglobuliny typu G podklasy 4 (przeciwciała)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
npVIT	nieoczyszczone produkty do immunoterapii jadem (ang. <i>nonpurified VIT</i>)
ns	nieistotne statystycznie
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
RAST	test radioalergosorpcji (ang. <i>radio-allergosorbent test</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SQ	ustandaryzowana jakość (ang. <i>standardized quality</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
VIT	immunoterapia jadem (ang. <i>venom immunotherapy</i>)
VQLQ	kwestionariusz do oceny jakości życia u pacjentów z alergią na jad osy (ang. <i>Vespid Allergy Quality-of-Life Questionnaire</i>)
wg	według
YJV	jad osy (ang. <i>yellow jacket venom</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatu Alutard SQ® (wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły) w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE).

Za komparatory dla produktu leczniczego Alutard SQ® w ramach Analizy klinicznej uznano brak aktywnej terapii (placebo) oraz inne niż Alutard SQ® preparaty stosowane w immunoterapii jadem (VIT, ang. *venom immunotherapy*).

Metody

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji HTA. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień i publikacji dostarczonych przez Wnioskodawcę. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Alutard SQ® (wyciągi alergenowe jądów osy lub pszczoły) w analizowanej populacji chorych, opracowań wtórnych oceniających stosowanie produktu leczniczego Alutard SQ® w porównaniu z wybranymi komparatorami oraz badań dotyczących efektywności praktycznej produktu leczniczego Alutard SQ.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

Do dnia 28 stycznia 2020 r. odnaleziono 5 publikacji, spośród których 2 nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu. Do analizy włączono 3 przeglądy systematyczne, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo immunoterapii jadem (VIT).

Włączone przeglądy systematycznego przemawiają za skutecznością produktu leczniczego Alutard SQ® w populacji pacjentów chorych z alergią na jad owadów w zakresie jakości życia oraz zapobiegania występowania reakcji alergicznych po użądleniu owada.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 28 stycznia 2020 r. odnaleziono 6 randomizowanych badań klinicznych (5 w formie pełnego tekstu i 1 w formie samego abstraktu) oceniające stosowanie produktu leczniczego Alutard SQ w leczeniu chorych z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych (osy lub pszczoły), z czego 3 badania oceniały tylko skuteczność (badania Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2009 i Oude Elberink 2007), dwa tylko bezpieczeństwo (badanie VISYT oraz Quercia 2001) oraz jedno skuteczność i bezpieczeństwo (Mosbech 1986).

W badaniach włączonych do przeglądu populację stanowili chorzy z potwierdzoną alergią (za pomocą testów skórnych lub innych) na jad owadów (w badaniu VISYT jest to jad pszczoły lub osy, w badaniu Quercia 2001 jest to jad pszczoły, w pozostałych badaniach jad osy), u których wystąpiła reakcja systemowa, wywołana użądleniem owada, z wyjątkiem badania Oude Elberink 2009, w którym populację stanowili pacjenci, u których wystąpiła jedna lub więcej reakcji skórnych.

W dwóch badaniach (Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009) oceniano jakość życia chorych stosujących Alutard SQ w porównaniu do chorych wyposażonych w zastrzyki z adrenaliną do

samodzielnego podania. Nie zidentyfikowano innych badań porównujących Alutard SQ i placebo, co może wynikać z faktu, że brak aktywnego leczenia u chorych z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych, u których w przypadku użądlenia mogą wystąpić reakcje zagrażające życiu, może być uznawane za nieetyczne. W pozostałych badaniach (Oude Elberink 2007, VISYT, Mosbech 1986, Quercia 2001) oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo produktu leczniczego Alutard SQ w porównaniu z innymi produktami zawierającymi wyciągi alergenowe jądów owadów (głównie roztwory wodne). W badaniu Oude Elberink 2007 komparatorem dla wnioskowanej interwencji był Purethal® (produkt zawierający zmodyfikowany jad osy), w badaniu Mosbech 1986 komparatorami były Pharmedgen (produkt zawierający alergeny jady osy rozpuszczone w soli fizjologicznej zawierającej albuminę) oraz Aquagen (wodny roztwór alergenów jadu osy w soli fizjologicznej z dodatkiem albuminy, pozbawiony związków niskocząsteczkowych), w badaniu VISYT komparatorem były nieoczyszczone, komercyjnie dostępne produkty stosowane w immunoterapii jadem (npVIT), a w badaniu Quercia 2001 komparatorami był Pharmedgen (produkt zawierający alergeny jady pszczoły rozpuszczone w soli fizjologicznej zawierającej albuminę) przyjmowany w ramach dwóch różnych protokołów.

Ze względu na istotną heterogeniczność badań przeprowadzono tylko analizę jakościową.

W ramach analizy skuteczności uwzględniono wyniki dotyczące jakości życia chorych w badaniach Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009 oraz wyniki próby prowokacyjnej przeprowadzonej u chorych w badaniach Oude Elberink 2007 i Mosbech 1986. Nie przeprowadzono metaanalizy ze względu na zastosowanie różnych technologii opcjonalnych (w badaniach Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009 jako komparator przyjęto brak aktywnego leczenia, chorzy w grupie kontrolnej wyposażeni byli w zastrzyki do samodzielnego podania adrenaliny; w badaniu Oude Elberink 2007 komparator stanowił preparat Purethal, zawierający modyfikowany wyciąg alergenowy jadu; natomiast w badaniu Mosbech 1986 jako komparatory przyjęto produkty Aquagen SQ i Pharmedgen - wodne roztwory alergenów jądów owadów). Nie prowadzono metaanalizy wyników badań Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009 ze względu na heterogeniczność analizowanych populacji (w badaniu Oude Elberink 2002 analizowano chorych, u których wystąpiła reakcja systemowa, a w badaniu Oude Elberink 2009 - chorych, u których wystąpiła reakcja skórna po użądleniu owada).

W badaniach Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009 oceniano jakość życia chorych (kwestionariuszem do oceny jakości życia u pacjentów z alergią na jad osy, ang. *Vespid Allergy Quality-of-Life Questionnaire*). Początkowe wartości w odpowiednich grupach leczonych produktem Alutard SQ oraz w grupach bez aktywnego leczenia, wyposażonych w urządzenia z adrenaliną, były zbliżone. Po roku leczenia, w odpowiednich grupach chorych stosujących Alutard SQ wyniki były istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do początkowych, co wskazuje na lepszą jakość życia chorych, zarówno w badaniu Oude Elberink 2002 (1,07 [95 CI: 0,68; 1,46], $p < 0,0001$), jak i w badaniu Oude Elberink 2009 (0,83 [SD=0,87], $p = 0,002$). Natomiast w obu grupach EpiPen wyniki były istotnie statystycznie niższe w porównaniu do wartości początkowych (badanie Oude Elberink 2002: -0,43 [95%CI: -0,71; -0,16], $p < 0,003$; badanie Oude Elberink 2009: -0,42 [SD=0,64], $p = 0,045$), **co wskazuje na obniżenie jakości życia w przypadku braku leczenia.**

W badaniach Oude Elberink 2007 i Mosbech 1986 w celu oceny efektów leczenia produktami zawierającymi wyciągi alergenowe jadu osy, przeprowadzono próby prowokacyjne. W badaniu Oude Elberink 2007 wynik próby prowokacyjnej był negatywny u 87,9% pacjentów

leczonych produktem Alutard SQ oraz u 72,7% pacjentów leczonych produktem Purethal. W badaniu Mosbech 1986, u wszystkich pacjentów poddanych próbie prowokacyjnej wynik był negatywny (dobra tolerancja na użądlenie).

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki badań VISYT, Mosbech 1986 oraz Quercia 2001. W badaniu Mosbech 1986 w grupie chorych stosujących Alutard SQ zdarzenia niepożądane występowały głównie w fazie indukcji (4 zdarzenia u 3 chorych; w fazie podtrzymującej 1 zdarzenie niepożądane). W grupach stosujących wodne roztwory wyciągów alergenowych zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością jak w grupie Alutard SQ. U chorych stosujących produkt leczniczy Aquagen odnotowano 4 zdarzenia niepożądane w fazie indukcji i 2 w fazie podtrzymującej, natomiast u chorych stosujących Pharmedgen 2 zdarzenia w fazie indukcji i 3 zdarzenia w fazie podtrzymującej (w tym 2 zdarzenia u 1 chorego).

W badaniu VISYT raportowano występowanie reakcji systemowych i dużych reakcji miejscowych u chorych stosujących produkt leczniczy Alutard SQ (N=44) oraz chorych stosujących nieoczyszczone, komercyjnie dostępne produkty stosowane w VIT (npVIT; N=50). Co najmniej jedna reakcja systemowa podczas leczenia produktem leczniczym Alutard SQ wystąpiła u 4 (9%) chorych (łącznie 5 reakcji), natomiast podczas leczenia npVIT u 13 (26%) chorych (łącznie 17 reakcji). Co najmniej jedna duża reakcja miejscowa wystąpiła u 1 (2%) chorego (1 reakcja) w grupie stosującej Alutard SQ oraz u 3 (6%) chorych (3 reakcje) leczonych npVIT. Łącznie odnotowano 6 reakcji alergicznych (systemowych i dużych miejscowych) u 5 (11%) chorych stosujących produkt leczniczy Alutard SQ oraz 20 reakcji u 15 (30%) chorych w grupie npVIT.

Badanie Quercia 2001 wykazało, że stosowanie produktu typu depot (Alutard SQ) w fazie indukcji leczenia wg 5-cio tygodniowego protokołu „typu cluster” jest co najmniej tak samo bezpieczne jak stosowanie wodnych roztworów alergenowych w tej fazie leczenia wg 6-cio tygodniowego protokołu. Obydwa te podejścia są bezpieczniejsze niż stosowanie wodnych roztworów alergenowych wg protokołu przyspieszonego ($p < 0,009$ dla obydwu porównań).

W wyniku wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej produktu leczniczego Alutard SQ zidentyfikowano 6 publikacji, które włączono do przeglądu. W niniejszej analizie uwzględniono również 9 publikacji (w tym 2 publikacje włączone jako badania randomizowane) jako dodatkowe dowody naukowe.

Wnioski

Immunoterapia jadem zwiększa jakość życia chorych z alergią na jad osy z potwierdzoną diagnozą reakcji alergicznej. Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy dwoma ramionami (VIT vs EpiPen) w zakresie zmiany jakości życia chorych w stosunku do wartości początkowych na korzyść immunoterapii alergenowej zarówno w badaniu Oude Elberink 2002, jak i w badaniu Oude Elberink 2009.

Ponadto wykazano, że **immunoterapia alergenowa produktem leczniczym Alutard SQ zwiększa tolerancję na jad owada** (w analizowanych badaniach jad osy), którego użądlenie wywołało reakcję systemową przed rozpoczęciem leczenia. Wynik próby prowokacyjnej był negatywny u wszystkich chorych w badaniu Oude Elberink 2007 oraz u większości chorych (88%) w badaniu Mosbech 1986.

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach VISYT, Mosbech 1986 i Quercia 2001. Na podstawie przeprowadzonych badań

można stwierdzić, że immunoterapia za pomocą produktu typu depot jest co najmniej tak samo bezpieczna jak w przypadku roztworów wodnych.

Należy zaznaczyć, że immunoterapia jadem, za pomocą produktu leczniczego Alutard SQ®, jest aktualnie powszechnie stosowana w Polsce w ramach leczenia szpitalnego. Pomimo ograniczeń badań klinicznych o umiarkowanej jakości, terapia jest uznana za podstawową, skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu alergii na jady owadów. Ze względu na aktualną wiedzę medyczną i kryteria etyczne, możliwość prowadzenia kolejnych badań klinicznych (np. w odczulaniu na jad pszczoły, gdzie dowodów naukowych jest stosunkowo najmniej) jest ograniczona.

Zgodnie ze stanowiskiem polskich ekspertów klinicznych podskórna swoista immunoterapia jadem os i pszczoł (VIT) jest jedyną metodą radykalnego zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji systemowej po użądleniu przez owady tych gatunków (PTA 2018).

Na podstawie badań efektywności praktycznej oraz dodatkowych dowodów naukowych można stwierdzić, że immunoterapia za pomocą produktu typu depot jest co najmniej tak samo bezpieczna jak w przypadku roztworów wodnych, a poprawa jakości życia u chorych leczonych produktem leczniczym Alutard SQ® jest klinicznie istotna. Włączone w niniejszej analizie przeglądy systematyczne potwierdzają skuteczność immunoterapii jadem również w zakresie zapobiegania występowaniu zarówno reakcji systemowych, jak i dużych reakcji miejscowych po użądleniu owada.

Aktualnie preparaty odczulające podawane są głównie w ramach leczenia szpitalnego. Po zmianie sposobu finansowania świadczenia preparatu Alutard SQ® na refundację apteczną, spodziewane jest uzyskanie znacznych oszczędności dla płatnika przy zachowaniu dotychczasowych korzyści klinicznych.

Słowa kluczowe

Alutard SQ, wyciągi alergenowe, jad pszczoły, jad osy, owady błonkoskrzydłe, immunoterapia jadem, VIT, alergia na jad owadów błonkoskrzydłych, reakcja systemowa, reakcja anafilaktyczna, użądlenie

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatu Alutard SQ® (wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły) w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE).

W ramach Analizy klinicznej za komparatory dla produktu leczniczego Alutard SQ® uznano brak aktywnej terapii (placebo) oraz inne niż Alutard SQ® preparaty stosowane w immunoterapii jadem (VIT, ang. *venom immunotherapy*, m.in. roztwory wodne wyciągów alergenowych).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████ Alutard SQ® (wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły) w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO(S) przedstawiono w osobnym dokumencie: ██████████

██████████ Alutard SQ® (wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły) w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020.

Populację docelową stanowią chorzy z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych (jad pszczoły i osy).

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Alutard SQ wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	chorzy z alergią zależną od swoistych immunoglobulin E (IgE) na jad owadów błonkoskrzydłych (jad pszczoły i osy)
Interwencja (I)	Alutard SQ®, wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych, refundowane w ramach listy leków refundowanych (podawane w trybie ambulatoryjnym)
Komparator główny (C ₁)	wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych, refundowane w ramach leczenia szpitalnego (JGP) lub ambulatoryjnego - brak refundacji w ramach listy leków refundowanych
Komparator dodatkowy (C ₂)	brak aktywnego leczenia (placebo)
Efekty zdrowotne (O)	<p>w ramach oceny skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; • występowanie reakcji alergicznych w przypadku ponownego użądlenia („w terenie”; próba prowokacyjna), • wyniki testów diagnostycznych (testów skórnych, stężenie swoistych przeciwciał); <p>w ramach oceny bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reakcje systemowe, duże reakcje miejscowe; • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Owady, których jad wywołuje reakcje alergiczne, w tym anafilaksję pochodzą niemal bez wyjątku z rzędu błonkoskrzydłych (*Hymenoptera*); są to: pszczoła miodna (*Apis mellifera*), trzmiel (*Bombus*), osa (*Vespula vulgaris* i *Vespula germanica*), szerszeń (*Vespa crabro*) (Cichocka-Jarosz 2014).

W badaniach europejskich dotyczących przyczyn anafilaksji u dorosłych użądlenia owadów plasują się na trzecim miejscu po pokarmach i lekach, natomiast u dzieci na drugim miejscu po pokarmach (Cichocka-Jarosz 2014). Częstość występowania nadwrażliwości na jady owadów w populacji pacjentów z chorobami atopowymi oraz w populacji ogólnej jest podobna (Szczeklik 2016).

W zależności od środowiska, klimatu danego kraju i rodzaju aktywności, 54-94% osób dorosłych deklaruje, że była użądlna przez owady błonkoskrzydłe co najmniej raz w życiu, z czego w Europie w jednej trzeciej przypadków było to użądlenie przez pszczołę (Bilo 2019). Jednak wciąż jest mało danych w populacji dziecięcej: w Izraelu 56,3% osób w wieku 13-14 lat zostało użądlnych co najmniej raz, najprawdopodobniej ze względu na spędzanie czasu na zewnątrz przy dobrej pogodzie (Bilo 2009).

Dodatni wynik swoistych IgE dla alergenów jadu owadów w oznaczenia *in vivo* za pomocą testów skórnych lub *in vitro* w surowicy, stwierdza się u **15-30% populacji**, częściej u dzieci i u osób wielokrotnie użądlnych. Kliniczne objawy alergii występują rzadziej (Cichocka-Jarosz 2014).

Częstość występowania bezobjawowego uczulenia szacuje się w zakresie 9,3-40,7% w populacji osób dorosłych, z większymi odsetkami w przypadku większej ekspozycji, np. w przypadku pszczelarzy (30-60%) (Bilo 2019).

Nadwrażliwość na jad udaje się potwierdzić za pomocą testów u około 50-100% osób spośród osób z reakcją ogólnoustrojową po użądleniu owadów błonkoskrzydłych i do 80% u osób z dużymi miejscowymi reakcjami (Gelincik 2013).

Oszacowanie częstości występowania reakcji alergicznych po użądleniu w ogólnej populacji w Europie jest trudne, ze względu na niezgłaszanie lub nieraportowanie występowania takich przypadków. Może również różnić się w zależności od klimatu czy wykonywanych aktywności, jak w przypadku częstości użądleń (Mosbech 2016).

W ostatnich latach w różnych krajach europejskich zostały przeprowadzone badania oceniające częstość występowania dużych reakcji miejscowych, a także reakcji systemowych (ang. *systemic reactions*, SR) zarówno w populacji osób dorosłych, jak i w populacji dziecięcej. Częstości występowania dużych reakcji miejscowych wahały się w zakresie od 0,53 do 6,8%, a częstość występowania SR w zakresie od 0,5 do 6,4 % (Gelincik 2015, Bokanovic 2011, Marques 2009, Jennings 2010, Mosbech 2016). W populacji tylko dziecięcej, częstość występowania SR raportowano w jednym badaniu i wyniosła ona 1,7 % (Jenning 2010). Na podstawie badania przeprowadzonego w Niemczech (Blank 2019) częstość występowania reakcji systemowej wahała się w zakresie 2,3% (szok i inne reakcje, badania S4) - 2,6% (łagodne do umiarkowanych, szok i inne reakcje, badanie F4-kontynuacja badania).

Według publikacji Bilo 2009 częstość występowania dużych reakcji miejscowych w Europie waha się w zakresie **2,4-26,4%** w całkowitej populacji. Natomiast częstość występowania systemowych reakcji jest niższa i jest szacowana w zakresie **0,3-7,5%** (Bilo 2009).

Uogólnione reakcje po użądleniu (anafilaktyczne) są rzadkie i występują częściej u dorosłych (do 7,5%) niż u dzieci (0,5-6,5%; Cichocka-Jarosz 2014). Inaczej przedstawiają się statystyki dotyczące pszczelarzy. Nadmierne reakcje lokalne mogą występować nawet w przypadku ponad 30% użądleń (w Polsce 11,8%; Dowbór-Dzwonka 2012).

W niektórych badaniach oceniano również częstość występowania SR w zależności od stopnia ciężkości reakcji. W publikacji Marques 2009, z największą częstością, równa 44,9% występowały reakcje systemowe II stopnia wg klasyfikacji Mueller (patrz Analiza problemu decyzyjnego), a w publikacji Bokanovic 2011 również najczęściej występowały reakcje II stopnia wg klasyfikacji Ring i Messmer (Marques 2009, Bokanovic 2011).

Dane dotyczące zapadalności na alergię na jad owadów błonkoskrzydłych, w szczególności na jad pszczoły i osy są nieliczne i trudne do porównania. Badanie przeprowadzone w Wielkiej Brytanii w latach 1998-2012 wykazało, że z powodu anafilaksji wywołanej użądleniem owada przyjęto 2 688 pacjentów w szpitalach. Zaobserwowano również wzrost liczby przyjęć do szpitala z **0,1 do 0,5 na 100 000 pacjentów rocznie** (Turner 2015).

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania alergii na jady błonkówek w Polsce są niejednoznaczne, ze względu na brak programu rejestrującego następstwa użądleń (Dowbór-Dzwonka 2012).

Według publikacji Nittner -Marszalska 2004 objawy alergii na jad owadów błonkoskrzydłych deklarowało **20,7%** dorosłych ankietowanych pacjentów z Wrocławia. Duże reakcje miejscowe wystąpiły u **11,8%**, a reakcje systemowe u **8,9%** badanej populacji.

W Polsce w badaniu ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) uczulenie na jad owadów rozpoznano u **2% dzieci w wieku 6-7 lat, 2% dzieci 13-14 lat, oraz 3% dorosłych (ECAP), czyli 2-3 tys. na 100 000 osób** (wsp. zachorowalności).

Zdaniem prof. Nittner-Marszalskiej (Med express) poważne reakcje miejscowe (uogólniona alergja systemowa) występują u **6-7%**, natomiast najcięższe (anafilaksja) u **1-3%** populacji (1-3 tys. na 100 000 osób; w przeliczeniu na liczbę ludności w Polsce [ok. 38 mln; GUS 2018] daje to 380 tys. - 1,1 mln).

Zgodnie z odnalezionym badaniem ankietowym mającym na celu ocenę zgodności przestrzegania zaleceń w polskich ośrodkach alergologicznych, całkowitą liczbę pacjentów leczonych na alergię na jady owadów w 2015 roku określono na 3 090 (Cichocka-Jarosz 2019), natomiast według prof. Jahnz-Różyk, konsultanta krajowego w dziedzinie alergologii, w 2018 roku w Polsce odczulanych było ok. 2 800 chorych na jady owadów błonkoskrzydłych (Jahnz-Różyk 2018).

Również dane dotyczące śmiertelności związane z alergią na jad pszczoły i osy są nieliczne. Wskaźnik zgonów spowodowanych wstrząsem anafilaktycznym po użądleniu przez owady błonkoskrzydłe wynosi w Europie Środkowej (kraje niemieckojęzyczne) **0,246 zgonu na 1 milion mieszkańców na rok** (Cichocka-Jarosz 2014). W Polsce z powodu użądlenia przez owada umiera rocznie do kilkunastu osób, choć dane mogą być niedoszacowane (Cichocka-Jarosz 2014, Szczeklik 2016, Dowbór-Dzwonka 2012). **Na podstawie danych światowych określa się śmiertelność związaną z użądleniami na poziomie 0,03-0,48/mln**

mieszkańców/rok (Dowbór-Dzwonka 2012). Brak jest opublikowanych danych dotyczących populacji polskiej.

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Preparaty zawierające wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły), nie są obecnie refundowane w Polsce w ramach żadnej grupy limitowej zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ).

Obecnie w Polsce leczenie przyczynowe alergii na jad owadów błonkoskrzydłych jest refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach leczenia szpitalnego (w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów [JGP] o kodach S33 [Choroby alergiczne > 17 r.ż.] i P32 [Alergie - odczulanie]) (Zarządzenie 184/2019/DSOZ) oraz w ramach leczenia ambulatoryjnego (w ramach świadczeń zabiegowych o kodzie grupy Z101) (Zarządzenie 182/2019/DSOZ). Odpowiednie wyceny na podstawie zarządzeń zebrano w poniższej tabeli. W przypadku leczenia szpitalnego w ramach grup P32 i S33 finansowane są procedury „Podanie szczepionki na jady owadów (metodą szybką) - kurs wstępny” o kodzie 99.122 oraz „Podanie szczepionki na jady owadów - dawka podtrzymująca” o kodzie 99.123. W przypadku leczenia ambulatoryjnego finansowana jest procedura „Podanie szczepionki na jady owadów - dawka podtrzymująca” o kodzie 99.123.

Tab. 2. Rozliczanie procedur dotyczących odczulania na jady owadów błonkoskrzydłych (Zarządzenia Prezesa NFZ).

Kod produktu	Kod grupy	Nazwa grupy	Wartość punktowa	Zakresy świadczeń	Źródło
Leczenie szpitalne (JGP)[#]					
5.51.01.0014032	P32	Alergie - odczulanie	965 (hospitalizacja)	alergologia/ alergologia dla dzieci, pediatria i inne	184/2019
5.51.01.0016033	S33	Choroby alergiczne > 17 r.ż.**	2362 (hospitalizacja)/ 2172 (hospitalizacja planowa)/ 1182 (hospitalizacja < 3 dni - typ umowy hospitalizacja/ hospitalizacja planowa)	alergologia/ alergologia dla dzieci, alergologia specjalistyczna dla dzieci i inne	184/2019
Leczenie ambulatoryjne					
5.31.00.0000101***	Z101	Świadczenia zabiegowe - grupa 101	48	w zakresie alergologii, w zakresie alergologii dla dzieci, immunologii i inne	182/2019

w przypadku leczenia szpitalnego w ramach grup P32 i S33 poza procedurą „Podanie szczepionki na jady owadów - dawka podtrzymująca” (o kodzie 99.123) finansowana jest również procedura „Podanie szczepionki na jady owadów (metodą szybką) - kurs wstępny” (o kodzie 99.122); * wymagane wskazanie rozpoznania zasadniczego z listy rozpoznań P32 oraz wymagane wskazanie procedury z listy procedur P32; wiek < 18 r.ż.; ** wymagane wskazanie rozpoznania zasadniczego z listy rozpoznań S33 oraz procedury z listy procedur S33; wiek > 17 r.ż.; *** Dla każdej zrealizowanej procedury konieczne spełnienie warunków realizacji świadczenia określonych w Rozporządzeniu AOS, obejmuje co najmniej 30 min. nadzór.

Ceny preparatów stosowanych w leczeniu uczuleń na jad os lub pszczoł raportowane w Indeksie Leków Medycyny Praktycznej w ramach sprzedaży aptecznej zebrano w poniższej tabeli (Indeks Leków MP).

Tab. 3. Ceny dla wyciągów alergenowych jądów owadów błonkoskrzydłych w sprzedaży aptecznej (Indeks Leków MP).

Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skład	Opakowanie	Producent	Cena (odpłatność 100% dla pacjenta)
Osa leczenie początkowe					
Alutard SQ Osa leczenie podstawowe	zaw. do wstrzykiwań	zawiera wyciągi alergenowe jadu osy w stężeniach 100 SQ-U/ml, 1000 SQ-U/ml, 10 000 SQ-U/ml i 100 000 SQ-U/ml	4 fiol. 5 ml	Imed/ALK Abello	1005,48
Pharmalgen Osa zestaw początkowy	proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań s.c.	1 zestaw zawiera 4 fiołki wyciągu alergenowego jadu osy, odpowiednio po: 0,12 µg, 1,2 µg, 12 µg, 120 µg	4 fiol. liof. + 4 fiol. rozp.	Imed/ALK Abello	1005,48
Pszczola leczenie początkowe					
Alutard SQ Pszczola leczenie podstawowe	zaw. do wstrzykiwań	zawiera wyciągi alergenowe jadu pszczoły w stężeniach 100 SQ-U/ml, 1000 SQ-U/ml, 10 000 SQ-U/ml i 100 000 SQ-U/ml	4 fiol. 5 ml	Imed/ALK Abello	1005,48
Pharmalgen Pszczola zestaw początkowy	proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań s.c.	1 zestaw zawiera 4 fiołki wyciągu alergenowego jadu pszczoły odpowiednio po: 0,12 µg, 1,2 µg, 12 µg, 120 µg	4 fiol. liof. + 4 fiol. rozp.	Imed/ALK Abello	1005,48
Osa leczenie podtrzymujące					
Alutard SQ Osa leczenie podtrzymujące	zaw. do wstrzykiwań	zawiera wyciągi alergenowe jadu osy w stężeniu 100 000 SQ-U/m	1 fiol. 5 ml	Imed/ALK Abello	1005,48
Pharmalgen Osa zestaw podtrzymujący	proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań s.c.	1 zestaw zawiera 4 fiołki wyciągu alergenowego jadu osy po 120 µg	4 fiol. liof. + 4 fiol. rozp.	Imed/ALK Abello	1005,48
Pszczola leczenie podtrzymujące					
Alutard SQ Pszczola leczenie podtrzymujące	zaw. do wstrzykiwań	zawiera wyciągi alergenowe jadu pszczoły w stężeniu 100 000 SQ-U/m	1 fiol. 5 ml	Imed/ALK Abello	1005,48
Pharmalgen Pszczola zestaw podtrzymujący	proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań s.c.	1 zestaw zawiera 4 fiołki wyciągu alergenowego jadu pszczoły po 120 µg	4 fiol. liof. + 4 fiol. rozp.	Imed/ALK Abello	1005,48

Rp - produkt leczniczy lub wyrób medyczny wydawany z apteki na podstawie recepty.

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie produktu leczniczego Alutard SQ (wyciągi alergenowe jadu pszczoły lub osy adsorbowane na wodorotlenku glinu) oraz wybranych komparatorów. W pierwszej kolejności włączono badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzenia kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej. Z uwagi, że wnioskowana interwencja jest obecnie refundowana w ramach leczenia szpitalnego (w fazie podtrzymującej leczenia), a więc jej skuteczność i bezpieczeństwo są ogólnie znane i akceptowalne, w niniejszej analizie poszukiwano badań porównujących wnioskowaną interwencję z innymi produktami stosowanym w immunoterapii jadem (np. roztwory wodne) oraz brakiem aktywnego leczenia (placebo).

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- chorzy z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły), u których wystąpiła reakcja alergiczna po użądleniu owada

Interwencja:

- produkt leczniczy Alutard SQ, wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły) adsorbowane na wodorotlenku glinu (produkt typu depot) stosowane w fazie inicjującej i/lub podtrzymującej leczenia w dawce 100 µg (dawka podtrzymująca) zgodnie z polskimi (PTA 2018) i europejskimi (EAACI 2017) wytycznymi;

Komparatory:

- brak aktywnego leczenia (placebo),
- inne produkty lecznicze stosowane w immunoterapii jadem, zawierające wyciągi alergenowe owadów błonkoskrzydłych,

Punkty końcowe:

W ramach oceny skuteczności:

- jakość życia;
- występowanie reakcji alergicznych w przypadku ponownego użądlenia („w terenie”;
- wyniki testów diagnostycznych (testów skórnych, stężenie swoistych przeciwciał);

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- reakcje systemowe, duże reakcje miejscowe;
- zdarzenia niepożądane

Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie produktu leczniczego Alutard SQ w leczeniu alergii na jad owadów błonkoskrzydłych. W przypadku oceny efektywności praktycznej nie wprowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających odnośnie rodzaju lub obecności komparatora.

Do przeglądu **badania/opracowań wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo produktu leczniczego Alutard SQ w leczeniu alergii na jad owadów błonkoskrzydłych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki produktu leczniczego Alutard SQ,
- badania oceniające stosowanie produktu leczniczego Alutard SQ w dawce innej niż 100 µg (dawka podtrzymująca),
- badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska,
- badanie przeprowadzone w specyficznych subpopulacjach chorych np. chorych z daną chorobą współistniejącą,
- badania, w których liczebność populacji była mniejsza niż 20,
- brak publikacji pełnotekstowej w przypadku opracowań wtórnych oraz badań efektywności praktycznej.

3.2 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 28 stycznia 2020 r.
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 28 stycznia 2020 r.
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 28 stycznia 2020 r.
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 28 stycznia 2020 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp 28 stycznia 2020 r.) w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

3.3 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 28 stycznia 2020 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby ██████████. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 4 i Tab. 36 dla systemu bazy danych MEDLINE (PubMed), Tab. 5 i Tab. 37 dla systemu bazy danych EMBASE, Tab. 6 (Tab. 38), Tab. 7 odpowiednio dla systemu baz danych *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo oraz badań oceniających efektywność praktyczną produktu leczniczego Alutard SQ zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

W systemach baz danych MEDLINE (PubMed) oraz EMBASE zastosowano ograniczenie dotyczące typów poszukiwanych badań (Tab. 4 i Tab. 5 - randomizowane badania kliniczne, opracowania wtórne; Tab. 36 i Tab. 37 - badania efektywności praktycznej), natomiast w bazach *the Cochrane Library* oraz CRD ze względu na małą liczbę trafień nie zastosowano dodatkowych ograniczeń.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano również ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Alutard SQ w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 28.01.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Hymenoptera [MH] OR Hymenoptera OR Hymenopterans	28 288
#2	Apoidea OR Vespoidea	15 718
#3	Bees [MH] OR Bees OR Bee	22 667
#4	Wasps [MH] OR Wasps OR Wasp	11 374
#5	Apis OR Vespula	18 276
#6	white hornet OR honeybee OR yellow jacket OR yellow hornet OR vespid	10 991
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	43 975
#8	allergy OR allergies	482 678
#9	hypersensitivity [MH] OR hypersensitivity	371 622
#10	sensitization OR desensitization OR hypo-sensitization	83 748
#11	(hypersensitivity or anaphylaxis or allergic or systemic) and (reaction OR reactions)	109 051
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	573 381
#13	#7 AND #12	3 327
#14	immunotherapy [MH] OR immunotherapy OR immunotherapies	316 673
#15	vaccines [MH] OR vaccines OR vaccine	328 002
#16	extract OR extracts	399 360
#17	Alutard SQ allergen [NM] OR Alutard SQ	38
#18	aluminum OR long-acting OR "prolonged action" OR depot	107 211
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1 028 533
#20	#13 AND #19	1 585
#21	randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]	1 272 535
#22	((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]^	147 414
#23	#21 OR #22	1 377 629
#24	#20 AND #23	86
#25	animals [MH] NOT humans [MH]	4 662 888
#26	#24 NOT #25	86

^ na podstawie *Search Strategy Used to Create the PubMed Systematic Reviews Filter*. https://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [dostęp 28.01.2020 r.]

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Alutard SQ w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 28.01.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'hymenoptera'/exp OR hymenoptera OR hymenopterans	33 061
#2	'apoidea'/exp OR apoidea OR 'vespoidea'/exp OR vespoidea	22 777
#3	'bee'/exp OR 'bees'/exp OR bee OR bees	28 840
#4	'wasp'/exp OR 'wasp' OR 'wasps'/exp OR 'wasps'	13 715
#5	'apis'/exp OR 'apis' OR 'vespula'/exp OR 'vespula'	8 853
#6	'white hornet' OR 'honeybee'/exp OR 'honeybee' OR 'yellow jacket' OR 'yellow hornet' OR 'vespid'/exp OR 'vespid'	94 246
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	140 161
#8	'allergy'/exp OR 'allergy' OR 'allergies'	391 522
#9	'hypersensitivity'/exp OR 'hypersensitivity'	672 843
#10	'sensitization'/exp OR 'sensitization' OR 'desensitization'/exp OR 'desensitization' OR 'hypo-sensitization'	146 903
#11	(hypersensitivity OR anaphylaxis OR allergic OR systemic) AND (reaction OR reactions)	287 182
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	1 011 749
#13	#7 AND #12	11 028
#14	'immunotherapy'/exp OR 'immunotherapy' OR 'immunotherapies'	255 939
#15	'vaccine'/exp OR 'vaccine' OR 'vaccines'/exp OR 'vaccines'	438 567
#16	'extract'/exp OR 'extract' OR 'extracts'	545 932
#17	'alutard sq allergen' OR 'alutard sq'/exp OR 'alutard sq'	112
#18	aluminum OR 'long-acting' OR 'prolonged action' OR depot	157 008
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1 327 645
#20	#13 AND #19	3 301
#21	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	1 804 737
#22	'review'/exp OR ((literature NEAR/3 review*):ab,ti) OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	2 886 778
#23	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR 'retracted article'	270 588
#24	#22 AND #23	213 350
#25	(systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	322 987
#26	#24 OR #25	396 725
#27	#21 OR #26	2 271 173
#28	#20 AND #27	332
#29	'animals'/exp NOT 'humans'/exp	5 391 331
#30	#28 NOT #29	322
#31	#30 AND [embase]/lim	316

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Alutard SQ w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 28.01.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor:[Hymenoptera] explode all trees	38
#2	Hymenoptera OR Hymenopterans	48
#3	Apoidea OR Vespoidea	0
#4	MeSH descriptor:[Bees] explode all trees	19
#5	Bee OR Bees	663
#6	MeSH descriptor:[Wasps] explode all trees	7
#7	Wasp OR Wasps	49
#8	Apis OR Vespula	55
#9	white hornet OR honeybee OR yellow jacket OR yellow hornet OR vespid	77
#10	#1 OR #2 OR #3 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	798
#11	allergy OR allergies	22 405
#12	MeSH descriptor:[Hypersensitivity] explode all trees	19 545
#13	hypersensitivity	9 401
#14	sensitization OR desensitization OR hypo-sensitization	5 938
#15	(hypersensitivity or anaphylaxis or allergic or systemic) and (reaction OR reactions)	15 821
#16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	53 780
#17	#10 AND #16	166
#18	MeSH descriptor:[Immunotherapy] explode all trees	7 781
#19	immunotherapy OR immunotherapies	10 382
#20	vaccines OR vaccine	22 060
#21	extract OR extracts	19 190
#22	Alutard SQ allergen OR Alutard SQ	58
#23	((aluminum) OR long-acting) OR prolonged action) OR depot	16 393
#24	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	65 367
#25	#17 AND #24	111
#26	#25 in Cochrane Reviews	30
#27	#25 in Cochrane Protocols	4
#28	#25 in Cochrane Trials	76
#29	#25 in Clinical Answers	1

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Alutard SQ w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 28.01.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Hymenoptera OR Hymenopterans	4
#2	Apoidea OR Vespoidea	0
#3	Bee OR Bees	69
#4	Wasp OR Wasps	7

#5	Apis OR Vespuła	2
#6	(white AND hornet) OR honeybee OR (yellow AND jacket) OR (yellow AND hornet) OR vespidae	1
#7	#1 OR #2 OR #3 #4 OR #5 OR #6	73
#8	allergy OR allergies	534
#9	hypersensitivity	250
#10	sensitization OR desensitization OR hypo-sensitization	98
#11	(hypersensitivity OR anaphylaxis OR allergic OR systemic) AND (reaction OR reactions)	261
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	925
#13	#7 AND #12	15
#14	immunotherapy OR immunotherapies	259
#15	vaccines OR vaccine	1 390
#16	extract OR extracts	2 017
#17	(Alutard SQ) OR (Alutard SQ allergen)	1
#18	aluminum OR long-acting OR (prolonged AND action) OR depot	561
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	4 097
#20	#13 AND #19	7

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków (P. S., E.W.).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu skali Jadad (Jadad 1996) oraz COCHRANE (Higgins 2011), a opracowania wtórne oceniano przy pomocy skali AMSTAR 2 (patrz aneksy 14.4, 14.5, 14.6).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,

- wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 14.10 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [REDACTED] przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDACTED] pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi.

W badaniach klinicznych Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009 włączonych do przeglądu, wyniki zmiany jakości życia po roku leczenia w porównaniu do wartości początkowych przedstawiono w postaci średniej zmiany (wraz z 95% przedziałem ufności), a różnicę pomiędzy dwoma ramionami za pomocą parametru MD (średnia różnica, ang. *mean difference*) wraz z 95% przedziałem ufności (95%CI).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2010. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.5.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Alutard SQ, wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych (osy lub pszczoły), w leczeniu alergii na jad owadów błonkoskrzydłych, u których wystąpiła reakcja systemowa po użądleniu owada, przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz strony wybranych agencji oceny technologii medycznych z datą odcięcia 28 stycznia 2020 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Alutard SQ w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (co najmniej 2 autorów, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach, strategia wyszukiwania badań). Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdz. 3.3.

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 5 publikacji, spośród których 2 nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu (patrz Spis badań wykluczonych). Do analizy włączono 3 przeglądy systematyczne, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo immunoterapii jadem (VIT).

Diagram wg QUROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.2.

Listę włączonych i wyłączonych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziałach 14.8 i 14.9.

4.1.1 Boyle 2012

Celem opracowania **Boyle 2012** ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii za pomocą wyciągu alergenowego jądów owadów w zapobieganiu kolejnym reakcjom alergicznym po użądleniu owada u chorych, u których wystąpiła wcześniej taka reakcja po użądleniu.

Autorzy przeglądu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa z datą odcięcia 21 lutego 2012 w następujących bazach: *the Cochrane Skin Group Specialised Register*, *CENTRAL in The Cochrane Library*, MEDLINE (od 1946), EMBASE (od 1974), *PsycINFO* (od 1806), AMED (from 1985), LILACS (from 1982), *the Armed Forces Pest Management Board Literature Retrieval System* i *OpenGrey* (data odcięcia - 28 grudnia 2010 r.). W publikacji przedstawiono słowa kluczowe lub pełne strategie wyszukiwania badań (w zależności od bazy). Dodatkowo poszukiwano również raportów z badań klinicznych w rejestrach badań klinicznych. Przeszukano również wytyczne europejskie (z lat 2008-2010) i amerykańskie (z lat 2008-2011), referencje odnalezionych badań oraz artykuły przeglądowe.

Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną porównując immunoterapie jadem (za pomocą standaryzowanych wyciągów alergenowych jądów) z placebo lub brakiem leczenia, np. edukacja lub wyposażenie w adrenalinę do

samodzielnego podania w celu zapobiegania reakcjom wywołanym przez użądlenie. Uwzględniono chorych, u których wystąpiły reakcje systemowe lub duże reakcje miejscowe po użądleniu jakiegokolwiek owada, z pozytywnym wynikiem testu skórniego i/lub obecnością specyficznych IgE w surowicy.

Poszukiwano badań, w których oceniano następujące punkty końcowe: występowanie reakcji systemowych/śmiertelnych reakcji systemowych po użądleniu („w terenie” lub w ramach próby prowokacyjnej) podczas leczenia; występowanie dużych reakcji miejscowych po użądleniu podczas leczenia lub w ciągu 10 lat po leczeniu; jakość życia; zdarzenia niepożądane.

Wyszukiwanie, ekstrakcja danych oraz ocena jakości badań włączonych do przeglądu zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków.

Zidentyfikowano 6 kontrolowanych, randomizowanych badań klinicznych i 1 quasi-randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, które włączone do przeglądu, w tym 1 badanie (Oude Elberink 2009) włączone w niniejszej analizie.

Wyniki wykazały, że immunoterapia jadem (VIT) skutecznie zapobiega wystąpieniu zarówno systemowych reakcji alergicznej, jak i dużych reakcji miejscowych po użądleniu owada, a także zwiększa jakość życia chorych.

4.1.2 Dhami 2017

Celem opracowania Dhami 2017 była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i opłacalności stosowania immunoterapii jadem w leczeniu chorych z alergią na jad owadów.

W tym celu przeszukano bazy *Cochrane Library* w tym *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Database of Reviews of Effectiveness* (DARE), *CENTRAL* (Trials), *Methods Studies*, *Health Technology Assessments* (HTA), *Economic Evaluations Database* (EED), *MEDLINE* (OVID), *Embase* (OVID), *CINAHL* (Ebscohost), *ISI Web of Science* (Thomson Web of Knowledge), *TRIP Database* z datą odcięcia 31 października 2015 r. oraz rejestry kliniczne. Poszukiwano badań przeprowadzonych w populacji chorych (bez względu na wiek) z potwierdzoną diagnozą reakcji systemowej po użądleniu owada (pszczoły, osy lub mrówki ognistej).

Poszukiwano badań, w których interwencje stanowiła immunoterapia jadem (VIT) przy użyciu różnych produktów (oczyszczonych lub nie, wodnych lub depot) oraz różnych schematów (standardowy, „cluster”, „rush”, „ultrarush”) podawanych podskórnym lub podjęzykowo; natomiast komparator - placebo lub brak leczenia (naturalny przebieg choroby). Poszukiwano badań, w których oceniano skuteczność VIT po użądleniu („w terenie” lub w ramach próby prowokacyjnej), jakość życia, bezpieczeństwo lub przeprowadzono analizę ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego.

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków.

Do analizy włączono 17 publikacji, w tym 5 przeglądów systematycznych (2 przeglądy z metaanalizą), 5 randomizowanych badań klinicznych, 3 badania kontrolowane i 4 opisy przypadków.

Przeгляд systematyczny przeprowadzono na podstawie dowodów umiarkowanie jakości. **W przeglądzie systematycznym wykazano skuteczność immunoterapii jadem w ograniczeniu występowania reakcji systemowych po użądleniu zarówno u dzieci, jak**

i dorosłych. VIT ma również znaczący wpływ na jakość życia chorych w porównaniu z noszeniem automatycznego zastrzyku z adrenaliną.

4.1.3 Park 2015

Celem opracowania **Park 2015** było podsumowanie rodzajów i częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem preparatami zawierającymi jad pszczoły.

W tym celu przeszukano 12 baz (m. in. PubMed, EMBASE, *the Cochrane Library*) z datą odcięcia czerwiec 2014 r. pod kątem badań klinicznych, zarówno randomizowanych z grupą kontrolną, randomizowanych krzyżowych oraz obserwacyjnych. Zidentyfikowano również referencje odnalezionych publikacji. Do przeglądu kwalifikowano badania przeprowadzone z udziałem dzieci i/lub dorosłych bez względu na chorobę, w których kluczową interwencją stanowiła immunoterapia jadem pszczelim, a zgłaszane zdarzenia niepożądane związane były z leczeniem.

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków.

Do przeglądu włączono 145 badań, w tym 20 badań randomizowanych, 79 audytów i badań kohortowych, 33 opisy pojedynczych przypadków i 13 opisów przypadków. W randomizowanych badaniach klinicznych zaraportowano łącznie 148 zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem jadem pszczoły u 397 pacjentów, z czego 17 chorych przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. W badaniach (łącznie 46) oceniających bezpieczeństwo VIT mediana występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 28,87%. Ponad połowę (50,37%) zdarzeń niepożądanych stanowiły reakcje systemowe.

Wyniki przeglądu wskazują, że zdarzenia niepożądane związane z terapią preparatami zawierającymi jad pszczoły nie są rzadkie (należy jednak uwzględnić, że w przeglądzie nie rozpatrywano tylko immunoterapii).

4.1.4 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badanie wtórne oceniano między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Opracowania wtórne Dhimi 2017 i Park 2015 charakteryzowały się niską jakością w skali AMSTAR 2, ze względu na nieprzedstawienie listy badań wykluczonych z przeglądu oraz braki w innych domenach, m.in. brak przedstawienia kryteriów wyboru badań lub brak opisu źródeł finansowania badań. Opracowanie Boyle 2012 charakteryzowało się umiarkowaną jakością. Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawia poniższa tabela.

Tab. 8. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Boyle 2012	Dhami 2017	Park 2015
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak	tak	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	tak	częściowo tak	częściowo tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie	nie	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	tak	tak**	częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	tak**	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	tak**	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	tak	nie	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	tak	tak	tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	tak	nie
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	tak	nie	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	tak	tak	tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	tak	tak	nie
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	tak	tak	nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	tak	nie	nie
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	nie*	nie	nie
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak	tak	tak

Ocena jakości badań wtórnych	Boyle 2012	Dhami 2017	Park 2015
Ogólna ocena	umiarkowana	niska	niska

*autorzy badania wskazują, że planowali przeprowadzić badanie błędy publikacji za pomocą wykresu „*funnel plot*” w przypadku włączenia co najmniej 10 badań (włączono łącznie 7); **dodatkowe dane wykorzystane do oceny badania Dhami 2017 pochodzą z protokołu badania Dhami 2015

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Alutard SQ w leczeniu chorych z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych, u których wystąpiła reakcja systemowa po użądleniu owada.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano łącznie 20 prac (w tym 4 dostarczone przez Wnioskodawcę; pełne teksty i abstrakty), które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych), przedstawiono na poniższym rysunku Rys. 1.

Do dnia 28 stycznia 2020 r. odnaleziono 6 randomizowanych badań klinicznych (5 w formie pełnego tekstu i 1 w formie abstraktu konferencyjnego) oceniające stosowanie produktu leczniczego Alutard SQ w leczeniu chorych z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych (osy lub pszczoły), z czego 3 badania oceniały tylko skuteczność (badania Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2009 i Oude Elberink 2007), 2 tylko bezpieczeństwo (badanie VISYT oraz Quercia 2001) oraz jedno skuteczność i bezpieczeństwo (Mosbech 1986).

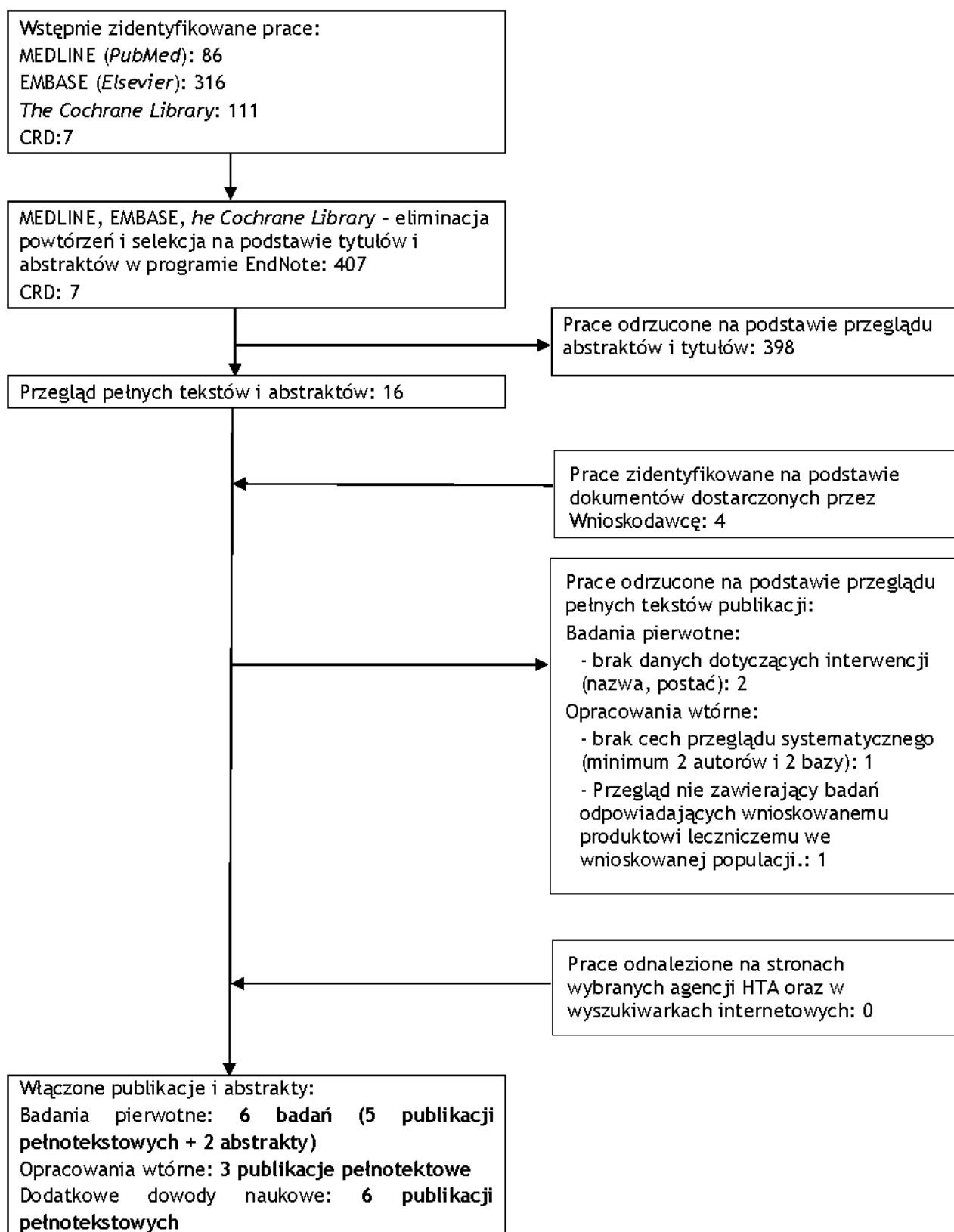
Wszystkie badania przeprowadzono w populacji chorych z alergią na jad osy, a chorzy otrzymywali immunoterapię jadem osy, z wyjątkiem badania VISYT, w którym populację stanowili chorzy z alergią na jad osy lub pszczoły.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 14.6.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 14.9.

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla produktu leczniczego Alutard SQ w analizowanym wskazaniu (diagram QUOROM/PRISMA).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono badania kliniczne porównujące bezpośrednio skuteczność i/lub bezpieczeństwo produktu leczniczego Alutard SQ w porównaniu z innymi produktami do immunoterapii jadem (badania VISYT, Oude Elberink 2007, Mosbech 1986 oraz Quercia 2001) oraz brakiem terapii (pacjenci zostali wyposażeni w urządzenia do samodzielnego podawania adrenaliny; badania Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009). Spośród odnalezionych badań, badanie Quercia 2001 oceniało jedynie bezpieczeństwo stosowania immunoterapii jadem w fazie indukcji leczenia, a badanie VISYT oceniało jedynie bezpieczeństwo leczenia w fazie indukcji oraz fazie podtrzymującej. Badanie Mosbech 1986 badało zarówno bezpieczeństwo jak i skuteczność leczenia w fazach inicjującej i podtrzymującej, natomiast pozostałe badania włączone do analizy oceniały jedynie skuteczność leczenia immunoterapii jadem zarówno w fazie indukcji jak i fazie podtrzymującej leczenia.

W badaniach włączonych do przeglądu populację stanowili chorzy z potwierdzoną alergią (za pomocą testów skórnych lub innych) na jad owadów (w badaniu VISYT jest to jad pszczoły lub osy, w badaniu Quercia 2001 jest to jad pszczoły, w pozostałych badaniach jad osy), u których wystąpiła reakcja systemowa, wywołana użądleniem owada, z wyjątkiem badania Oude Elberink 2009, w którym populację stanowili pacjenci, u których wystąpiła jedna lub więcej reakcji skórnych¹.

W badaniach VISYT, Oude Elberink 2007, Mosbech 1986 oraz Quercia 2001 pacjentów randomizowano do jednego z ramion:

- w badaniu Oude Elberink 2007:
 - Alutard SQ - produkt leczniczy, zawierający wyciągi alergenowe jadu osy zaadsorbowane na wodorotlenku glinu;
 - Purethal - produkt zawierający zmodyfikowany jad osy;
- w badaniu Mosbech 1986:
 - Alutard SQ - produkt leczniczy, zawierający wyciągi alergenowe jadu osy zaadsorbowane na wodorotlenku glinu;
 - Pharmedalgen - produkt zawierający alergeny jadu osy rozpuszczone w soli fizjologicznej zawierającej albuminę;
 - Aquagen - wodny roztwór alergenów jadu osy w soli fizjologicznej z dodatkiem albuminy, pozbawiony związków niskocząsteczkowych;
- w badaniu VISYT:
 - Alutard SQ - produkt leczniczy, zawierający wyciągi alergenowe jadu osy zaadsorbowane na wodorotlenku glinu;
 - nieoczyszczone, komercyjnie dostępne produkty stosowane w immunoterapii jadem (npVIT);

¹ W badaniu Oude Elberink 2009 rekrutowano pacjentów z poradni alergologicznej z przebytymi reakcjami systemowymi oraz pacjentów, którzy zgłosili się w wyniku ogłoszenia, włączani byli natomiast pacjenci z co najmniej jedną reakcją skórą.

- w badaniu Quercia 2001:
 - Alutard SQ przyjmowany zgodnie z protokołem klasterowym (ang. *cluster*) - produkt leczniczy, zawierający wyciągi alergenowe jadu pszczoły zaadsorbowane na wodorotlenku glinu;
 - Pharmedgen przyjmowany zgodnie z protokołem przyspieszonym (ang. *rush*) - produkt zawierający alergeny jady pszczoły rozpuszczone w soli fizjologicznej zawierającej albuminę;
 - Pharmedgen przyjmowany zgodnie z protokołem klasterowym (ang. *cluster*) - produkt zawierający alergeny jady pszczoły rozpuszczone w soli fizjologicznej zawierającej albuminę.

W badaniu VISYT stosowane produkty do immunoterapii jadem, ze względu na populację badania (pacjenci z alergią na jad osy lub pszczoły), zawierały jad osy lub jad pszczoły. W zależności od alergii, chorzy dostawali preparaty zawierające wyciągi alergenowe jadu tego owada, którego jad powodował u nich reakcje alergiczne. Jednak ocenę działania oczyszczonych (Alutard SQ) w porównaniu do nieoczyszczonych produktów przeprowadzono w całej populacji bez podziału na chorych z alergią na jad osy i chorych z alergią na jad pszczoły.

W badaniach Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009 pacjenci, którzy spełniali kryteria włączenia do badania mogli zdecydować czy chcą wziąć udział w procesie randomizacji. Pacjentów, którzy wyrazili zgodę, randomizowano do ramienia, w którym stosowano Alutard SQ lub ramienia kontrolnego - wyposażenie w EpiPen (urządzenie do samodzielnego podawania adrenaliny) oraz stratyfikowano zgodnie z następującymi kryteriami:

- w badaniu Oude Elberink 2009 - wiek, czas wystąpienia reakcji (ostatnie lato lub ponad rok temu)
- w badaniu Oude Elberink 2002 - czas od ostatniej reakcji (ponad rok lub mniej niż rok), poziom lęku (niski lub wysoki wg STAI, ang. *Spielberger State-Trait Anxiety Inventory*), stopień ciężkości wg klasyfikacji Muellera (stopień I lub stopień II-IV).

Pacjentów, którzy odmówili randomizacji, zapytano o chęć udziału w nierandomizowanym badaniu z możliwością wyboru preferowanej opcji leczenia (Alutard SQ lub EpiPen). W badaniu Oude Elberink 2002 większość pacjentów (60 vs 14) wybrała immunoterapię jadem (VIT).

Schemat dawkowania w fazach indukcji i fazach podtrzymujących leczenia, jak i czas leczenia był różny w zależności od badania oraz stosowanego produktu leczniczego.

W badaniu VISYT faza indukcji w przypadku alergii na jad osy prowadzona była w 2-dniowym, a w przypadku alergii na jad pszczoły - 7-dniowym schemacie („*ultrarush*” lub „*rush*”), a faza podtrzymująca trwała 11 tygodni. W badaniu oceniano częstość występowania reakcji alergicznych; reakcje miejscowe i systemowe reakcje (wczesne i opóźnione) rejestrowano po każdym zastrzyku.

Leczenie w badaniach Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009 trwało rok. Badania, w celu oceny efektów leczenia, przeprowadzono u pacjentów przed rozpoczęciem leczenia (przed randomizacją), a następnie po jego zakończeniu. W badaniu Oude Elberink 2002 na pierwszej wizycie wszyscy pacjenci zostali poinstruowani jak używać EpiPen, a pacjenci otrzymujący VIT rozpoczęli leczenie zimą zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem „*semirush*”. Dawkę

podtrzymującą (jednocześnie rezygnacja z EpiPen) w ciągu 6 tygodni. Efekty leczenia oceniono po roku (latem) za pomocą kwestionariuszy do oceny jakości życia. W badaniu Oude Eberink 2009 nie podano informacji dotyczących schematu leczenia. Efekty, jak w badaniu Oude Elberink 2002, oceniono po roku za pomocą kwestionariuszy.

W badaniu Oude Elberink 2007 u wszystkich pacjentów dawka podtrzymująca została osiągnięta bez znaczących zdarzeń niepożądanych w ciągu 48,8 dni (32-147). Nie podano informacji dotyczących czasu trwania leczenia; próbę prowokacyjną przeprowadzono po 2 miesiącach od momentu osiągnięcia dawki podtrzymującej.

W badaniu Mosbech 1986 pacjenci przyjmujący wodne roztwory alergenów mieli dwie wizyty w tygodniu, a zastrzyki podawano podskórnym w części przedramienia. Do momentu wystąpienia obrzęku miejscowego powyżej 5 cm (średnica), podawano więcej niż jeden zastrzyk podczas wizyty. W przypadku dawki podtrzymującej, tj. 100 µg lub dawki, która 4 razy spowodowała miejscowy obrzęk powyżej 5 cm, czas pomiędzy zastrzykami zwiększano do 4±1 tygodni. U pacjentów otrzymujących Alutard SQ, produkt leczniczy podawano raz w tygodniu do momentu osiągnięcia dawki podtrzymującej (100 µg) lub dawki, która 4 razy spowodowała miejscowy obrzęk powyżej 8 cm. Później odstęp pomiędzy odpowiednimi dawkami zwiększano do 6±2 tygodni. W czasie badania odpowiednio po 3, 6, 12 i 24 miesiącach przeprowadzono testy skórne oraz testy pod kątem obecności swoistych przeciwciał IgE i IgG. Przeprowadzono również próbę prowokacyjną u wybranych pacjentów (19) leczonych ponad 2,5-3 lata (wszystkich łącznie 24).

W badaniu Quercia 2001 faza indukcji leczenia w przypadku pacjentów przyjmujących wodne roztwory alergenów wg protokołu przyspieszonego (ang. rush) wynosiła 4 dni, podczas których każdy pacjent przyjął łącznie 13 iniekcji, natomiast w przypadku pacjentów przyjmujących wodne roztwory alergenów wg protokołu klastrowego (ang. cluster) wynosiła 6 tygodni, podczas których każdy pacjent przyjął łącznie 13 iniekcji. Faza indukcji w przypadku pacjentów przyjmujących Alutard SQ wg protokołu klastrowego (ang. cluster) wynosiła 5 tygodni, podczas których każdy pacjent przyjął łącznie 12 iniekcji. Leczenie wg protokołu przyspieszonego prowadzono w ramach pobytu szpitalnego, natomiast pacjenci przyjmujący leczenie wg protokołu klastrowego przyjmowali iniekcje w ramach wizyt ambulatoryjnych. Pacjenci byli obserwowani przez godzinę od iniekcji w przypadku roztworów wodnych oraz 6 godzin w przypadku produktu typu depot. Podczas tego okresu odnotowywano zarówno lokalne jak i systemowe reakcje. Ponadto pacjenci zostali poinstruowani aby raportować reakcje, które zaszły poza okresem obserwacji w szpitalu/ambulatorium. Lokalne reakcje zostały zdefiniowane jako obrzęk mniejszy niż 10 cm (średnica), a reakcje systemowe zostały sklasyfikowane zgodnie ze skalą Mullera. Po osiągnięciu dawki podtrzymującej pacjenci mieli kontynuować leczenie w fazie podtrzymującej tymi samymi produktami co w przypadku fazy indukcji przez 5 lat.

Charakterystykę badań włączonych do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 9. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup*, N
Jad OSY lub PSZCZOŁY							
VISYT	wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne	równoległe	bd	94 chorych, w tym 56 chorych z alergią na jad osy i 38 chorych z alergią na jad pszczoły	Leczenie podzielone na 2 fazy: faza indukcji i faza podtrzymująca. Faza indukcji w przypadku alergii na jad osy prowadzona w 2-dniowym, a w przypadku alergii na jad pszczoły - 7-dniowym schemacie („ultrarush” lub „rush”). Faza podtrzymująca trwała 11 tygodni.	chorzy, u których wystąpiła co najmniej jedna reakcja systemowa w wyniku użądlenia owada (pszczołę lub osę) i potwierdzono obecność swoistych IgE (testy skórne lub testy in vitro)	<ul style="list-style-type: none"> Aquagen/ Alutard SQ: 44 (25 z alergią na jad osy i 19 z alergią na jad pszczoły); npVIT#: 50 (31 z alergią na jad osy i 19 z alergią na jad pszczoły)
Jad OSY							
Oude Elberink 2002	badanie, w którym część pacjentów randomizowano, a pozostałą nie	równoległe	rekrutowano pacjentów z 1 poradni alergologicznej	148 chorych (w tym 74 pacjentów poddano randomizacji, a 74 wybrało samodzielnie leczenie)	1 rok Pacjenci zostali poddani ocenie przed rozpoczęciem leczenia (przed randomizacją) i po jego zakończeniu.	chorzy z alergią na jad osy (testy skórne i test CAP-RAST), u których wystąpiła reakcja systemowa wywołana użądleniem osy	Pacjenci randomizowani: <ul style="list-style-type: none"> Alutard SQ##: 36; EpiPen: 38
Oude Elberink 2009	badanie, w którym część pacjentów randomizowano, a pozostałą nie	równoległe	rekrutowano pacjentów z poradni alergologicznej i tych, którzy zgłosili się z ogłoszeni	55 chorych (w tym 29 pacjentów poddano randomizacji, a 26 wybrało samodzielnie leczenie)	1 rok Pacjenci zostali poddani ocenie przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu.	chorzy z alergią na jad osy (nie podano w jaki sposób stwierdzono alergię na jad), u których wystąpiła	Pacjenci randomizowani: <ul style="list-style-type: none"> Alutard SQ##: 15; EpiPen: 14

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup*, N
						jedna lub więcej reakcji skórnych	
Oude Elberink 2007	randomizowane badanie kliniczne	równoległe	bd	66 (w tym po 33 w każdym ramieniu)	Leczenie składało się z fazy inicjacji (zwiększanie dawki) i fazy podtrzymującej (stała dawka). Osiągnięcie dawki podtrzymującej: 48,8 dni (32-147). Próba prowokacyjna: 2 miesiące po osiągnięciu dawki podtrzymującej.	chorzy, z potwierdzoną alergią na jad osy (test RAST i testy skórne), u których wystąpiła reakcja systemowa po użądleniu osy	<ul style="list-style-type: none"> Alutard SQ: 33; Purethal^{##}: 33
Mosbech 1986	randomizowane badanie kliniczne	równoległe	2 kliniki alergiczne	32 (w tym 12 w ramieniu Alutard SQ, 10 w ramieniu Pharmalgen i 10 w ramieniu Aquagen SQ [#])	2 lata Leczenie składało się z fazy inicjacji (zwiększanie dawki) i fazy podtrzymującej (stała dawka). W czasie badania odpowiednio po 3, 6, 12 i 24 miesiącach przeprowadzono testy skórne oraz testy pod kątem obecności swoistych przeciwciał IgE i IgG. Przeprowadzono również próbę prowokacyjną.	chorzy, z potwierdzoną alergią na jad osy (testy skórne i test RAST), u których wystąpiła reakcja systemowa po użądleniu owada	<ul style="list-style-type: none"> Alutard SQ: 12; Pharmalgen: 10; Aquagen SQ[#]: 10
Jad PSZCZOŁY							

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup*, N
Quercia 2001	randomizowane badanie kliniczne	równoległe	bd	55 (w tym 15 w ramieniu Alutardu SQ, 20 w ramieniu Pharmalgen (cluster) i 20 w ramieniu Pharmalgen (rush))	4 dni (protokół rush), 5 tygodni (protokół cluster dla produktu depot) oraz 6 tygodni (protokół cluster dla produktu wodnego)	chorzy, z potwierdzoną alergią na jad osy (testy skórne i test RAST), u których wystąpiła reakcja systemowa co najmniej 2 stopnia po użądleniu pszczoły	<ul style="list-style-type: none"> Alutard SQ: 15; Pharmalgen (cluster): 20; Pharmalgen (rush): 20

bd - brak danych; #nieoczyszczone, komercyjnie dostępne produkty stosowane w immunoterapii jadem (nonpurified); ## dane Wnioskodawcy, w publikacji nie podano nazwy produktu; EpiPen - urządzenie do samodzielnego podawania adrenaliny (Oude Elberink 2002, 2009); Aquagen SQ - wodny roztwór alergenów jadu osy w soli fizjologicznej z dodatkiem albuminy, pozbawiony związków niskocząsteczkowych (Mosbech 1986); oczyszczony, pozbawiony związków niskocząsteczkowych, wodny roztwór alergenów (VISYT); Purethal - produkt zawierający zmodyfikowany jad osy (Oude Elberink 2007); Pharmalgen - produkt zawierający alergeny jady osy rozpuszczone w soli fizjologicznej zawierającej albuminę (Mosbech 1986).

Tab. 10. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Jad OSY i PSZCZOŁY						
VISYT	Tak	Tak	Badanie sponsorowane przez ALK Abello [#]	Tak	H: bd	Tak
Jad OSY						
Oude Elberink 2002	Tak	Tak	Badanie sponsorowane przez ALK Abello [#]	Nie*	H: bd (domyślnie <i>superiority</i>)	Nie
Oude Elberink 2009	Tak	Tak	Badanie sponsorowane przez ALK Abello [#]	Nie*	H: bd (domyślnie <i>superiority</i>)	Nie

Oude Elberink 2007	Nie	Nie	Badanie sponsorowane przez ALK Abello [#]	Tak**	H: bd	Nie
Mosbech 1986	Tak	Tak	Badanie sponsorowane przez ALK Abello [#]	Nie***	H: bd	Nie
Jad PSZCZOŁY						
Quercia 2001	Nie	Tak	Badanie sponsorowane przez ALK Abello [#]	Tak	H: bd	Nie

bd - brak danych

[#]dane Wnioskodawcy; *skuteczność (jakość życia) oceniono u pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusze po roku **próbę prowokacyjną przeprowadzono u wszystkich pacjentów randomizowanych, brak informacji odnośnie populacji, w której oceniano bezpieczeństwo; ***nie wszyscy pacjenci ukończyli badanie, w próbie prowokacyjnej wzięli udział chorzy, którzy wyrazili zgodę.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metoda zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

W analizowanych badaniach nie zastosowano zaślepienia próby lub nie podano informacji dotyczących zaślepienia. Wszystkie badania były randomizowane, przy czym w trzech badaniach nie przedstawiono opisu randomizacji. Opis chorych, którzy nie ukończyli badania przedstawiono w trzech badaniach (Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2009 i Mosbech 1986), przy czym tylko w jednym podano liczby pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz podaniem przyczyn jego nieukończenia (Oude Elberink 2009). Badania Oude Elebrink 2002 i Oude Elberink 2009 oceniono na 3 punkty, badania VISYT i Mosbech 1986 na 2 punkty, a badania Oude Elberink 2007 oraz Quercia 2001 na 1 punkt w skali Jadad (patrz Tab. 11).

Zgodnie z oceną Cochrane, w zakresie randomizacji i ukrycia kodu randomizacji w większości badań ryzyko błędy systematycznego jest nieznane ze względu na brak danych. W badaniach Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009 ryzyko błędu w zakresie randomizacji wydaje się być niskie ze względu na poprawnie zaprojektowaną randomizację (randomizacja stratyfikowana), natomiast w badaniu VISYT listę randomizacji wygenerowano przy użyciu programu komputerowego specjalnie zaprojektowanego do wykonywania przydziału losowego. Analizowane badania charakteryzują się nieznanym (badanie Oude Elberink 2007, Mosbech 1986 i Quercia 2001) lub wysokim (badanie VISYT, Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009) ryzykiem błędu systematycznego w zakresie zaślepienie badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów, przy czym w badaniu VISYT główne wyniki badania (duże reakcje miejscowe i reakcje systemowe) można uznać za obiektywne punkty końcowe. Można więc sądzić, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związane z barkiem zaślepienia oceny efektów. W zakresie pozostałych domen większość badań charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego, z wyjątkiem badania Oude Elberink 2007 (nieznane ryzyko w zakresie domen „Niekompletność wyników” i „Selektywne raportowanie”) i badania Quercia 2001 (nieznane ryzyko w zakresie domen „Niekompletność wyników”).

Zestawienie oceny jakości badania włączonego do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

Tab. 11. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
VISYT	2^^	0	0	2	IIA

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
Oude Elberink 2002 [^]	2	0	1 ^{^^^}	3	IIA
Oude Elberink 2009 [^]	2	0	1	3	IIA
Oude Elberink 2007	1 [*]	0 ^{**}	0	1	IIA
Mosbech 1986	1 [*]	0 ^{**}	1 ^{***}	2	IIA
Quercia 2001	1 [*]	0 ^{**}	0	1	IIA

[^]w ocenie badania wg skali Jadad wzięto pod uwagę część badania, w której pacjentów poddano randomizacji; ^{^^}randomizacja w oparciu o listę wygenerowaną przy użyciu specjalnie zaprojektowanego programu komputerowego; ^{^^^}w badaniu podano liczbę osób, która nie ukończyła badania, przyczyny nieukończenia badania przedstawiono łącznie dla grupy pacjentów randomizowanych i grupy pacjentów nierandomizowanych; ^{*}randomizacja, brak szczegółowego opisu metody randomizacji, ^{**}brak informacji odnośnie zaślepienia badania, ^{***}w badaniu przedstawiono przyczyny przerwania leczenia, ale nie podano odsetków pacjentów.

Tab. 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
VISYT	nieznane	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie
Komentarz (VISYT)	Badanie randomizowane. Bd odnośnie sposobu randomizacji.	Lista randomizacji wygenerowana przy użyciu programu komputerowego specjalnie zaprojektowanego do wykonywania przydziału losowego.	Brak zaślepienia badaczy i pacjentów.	Brak zaślepienia oceny efektów*.	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$.	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów.
Oude Elberink 2002**	niskie	nieznane	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie
Komentarz (Oude Elberink 2002)	Randomizacja stratyfikowana.	bd	Brak zaślepienia badaczy i pacjentów.	Brak zaślepienia badaczy i pacjentów.	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$.	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów.
Oude Elberink 2009**	niskie	nieznane	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie
Komentarz (Oude Elberink 2009)	Randomizacja stratyfikowana.	bd	Brak zaślepienia badaczy i pacjentów.	Brak zaślepienia badaczy i pacjentów.	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$.	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
Oude Elberink 2007	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie
Komentarz (Oude Elberink 2007)	Badanie randomizowane. Bd odnośnie sposobu randomizacji.	bd	bd	bd	W badaniu nie przedstawiono opisu pacjentów utraconych z badania.***	Brak opisu punktów końcowych, które będą oceniane w badaniu.	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów.
Mosbech 1986	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie
Komentarz (Mosbech 1986)	Badanie randomizowane. Bd odnośnie sposobu randomizacji.	bd	bd	bd	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$.	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów.
Quercia 2001	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie
Komentarz (Quercia 2001)	Badanie randomizowane. Bd odnośnie sposobu randomizacji.	bd	bd	bd	W badaniu nie przedstawiono opisu pacjentów utraconych z badania.	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów.

*Główne wyniki badania (duże reakcje miejscowe i reakcje systemowe) można uznać za obiektywne punkty końcowe. Można więc sądzić, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędów związanych z barierną zaslepieniem oceny efektów. **W ocenie badania według Cochrane wzięto pod uwagę część badania, w której pacjentów poddano randomizacji. ***Jednak według opisu wszyscy pacjenci przeszli próbę prowokacyjną (brak pacjentów utraconych z obserwacji). Dlatego też można sądzić, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędów systematycznego w zakresie „Niekompletność wyników”

Legenda patrz aneks 14.5.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy

Tab. 13. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
VISYT	<ul style="list-style-type: none"> chorzy, u których wystąpiła co najmniej jedna reakcja systemowa, wywołana użądleniem owada, obecność swoistych IgE w testach śródskórnych, przeprowadzonych z użyciem standaryzowanego ekstraktu alergenów jądów lub, w testach <i>in vitro</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> ogólne przeciwwskazania do VIT, w tym ciąża, terapia za pomocą β-blokerów, mastocytoza, poważna schorzenia medyczne lub chirurgiczne.
Oude Elberink 2002	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 do 65 lat, chorzy, u których wystąpiła jedna lub więcej reakcji anafilaktycznych wywołanych użądleniem osy, potwierdzona alergia na jad osy (pozytywny wynik testu skórniego z histaminą, rozmiar bąbla co najmniej 0,7 przy stężeniu nie większym niż 0,1 µg/ml, co świadczy o uczulenie; lub pozytywny wynik testu <i>Pharmacia</i> CAP-RAST* ≥2; lub oba). 	<ul style="list-style-type: none"> przeciwwskazania do stosowania VIT, w tym ciąża, terapia za pomocą β-blokerów, mastocytoza, poważna choroba medyczna lub chirurgiczna, potrzeba noszenia EpiPen z innych powodów.
Oude Elberink 2009	<ul style="list-style-type: none"> wiek >18 lat, chorzy z alergią na jad osy (nie wspomniano w jaki sposób stwierdzono alergię na jad), chorzy, u których wystąpiła jedna lub więcej reakcji skórnych, wywołanych przez użądlenie osy, objawy najbardziej rozległej reakcji ograniczone były do skóry (rumień, pokrzywka i/lub obrzęk naczyńnioruchowy rozciągający się nie dalej niż brzeg wargi). 	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej jedno przeciwwskazanie do stosowania VIT: ciąża, terapia za pomocą β-blokerów, mastocytoza, poważne choroby medyczne lub chirurgiczne, potrzeba noszenia EpiPen z innych powodów.
Oude Elberink 2007	<ul style="list-style-type: none"> wiek >18 lat, chorzy, u których wystąpiła reakcja systemowa wywołana użądleniem osy, potwierdzona alergia na jad osy (RAST* ≥2; pozytywny wynik testu skórniego: ≤0,1 µg/ml). 	<ul style="list-style-type: none"> reakcja systemowa stopnia IV (udokumentowane niedociśnienie, zaburzenia rytmu, dławica piersiowa, nietrzymanie moczu, zapaść z utratą przytomności), mastocytoza, przyjmowanie β-blokerów, poważna choroba immunologiczna, nowotwory złośliwe, choroba niedokrwienna serca.
Mosbech 1986**	<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy, 	<ul style="list-style-type: none"> niestosowanie immunoterapii jadem przed rozpoczęciem leczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy, u których wystąpiła reakcja systemowa wywołana użądleniem owada (domyślnie osy), • potwierdzona alergia na jad osy (w teście skórnym przy 100 µg/ml reakcja większa niż reakcja dla rozpuszczalnika; RAST* ≥2). 	
Quercia 2001	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z kliniczną historią wrażliwości na jad owadów błonkoskrzydłych, • chorzy, u których wystąpiła reakcja systemowa co najmniej stopnia 2 zgodnie z klasyfikacją Mullera po użądleniu pszczoły, • pacjenci z wysokim ryzykiem ekspozycji na alergen, • chorzy z pozytywnym wynikiem testu skórnego i/lub RAST, • wyjątkowo włączano także pacjentów z reakcją systemową 1 stopnia z wysoką klasą RAST dla specyficznego IgE i/lub niską jakością życia z uwagi na wysokie ryzyko ekspozycji na alergen. 	<ul style="list-style-type: none"> • co najmniej jedno przeciwwskazanie do stosowania VIT.

*RAST - test radioalergosorpcji (ang. *radioallergosorbent test*) (Mosbech 1986); **w badaniu przedstawiono jedynie opis populacji, na podstawie którego opisano kryteria włączenia i wykluczenia.

4.2.4 Charakterystyka populacji

Analizowane badania dotyczyły porównania skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania różnych preparatów do immunoterapii swoistej jadem owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły) lub stosowania VIT w porównaniu do braku aktywnej terapii (pacjenci wyposażeni w EpiPen) w populacji pacjentów z alergią na jad owadów (osy lub pszczoły).

We wszystkich badaniach włączono pacjentów dorosłych, z wyjątkiem badania VISYT, w którym w kryteriach włączenia nie określono wieku chorych. W analizowanych badaniach populację stanowili chorzy z alergią na jad owadów (osy lub pszczoły), u których wystąpiła co najmniej jedna reakcja systemowa (badania VISYT, Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2007, Mosbech 1986 i Quercia 2001) lub co najmniej jedna reakcja skórna po użądleniu owada (badanie Oude Elberink 2009).

We wszystkich analizowanych badaniach przedstawiono głównie dane dotyczące wieku chorych uczestniczących w badaniach oraz w większości - odsetki mężczyzn/kobiet w analizowanych ramionach badań (w badaniu Mosbech 1986 nie przedstawiono odpowiednich danych). Populację we wszystkich badaniach stanowili chorzy dorośli, a mediana lub średnia wieku była powyżej 40 lat.

W badaniach VISYT, Oude Elberink 2002 oraz Quercia 2001 przedstawiono również odsetki pacjentów, u których wystąpiły reakcje systemowe w zależności od stopnia ciężkości wg Muellera.

Procesy randomizacji w badaniach były skuteczne i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji całkowitych badań VISYT, Oude Elberink 2007, Mosbech 1986 i Quercia 2001 oraz populacji, w których oceniano efekty leczenia w badaniach Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 14. Charakterystyka pacjentów w badaniach VISYT, Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2009, Oude Elberink 2007 i Mosbech 1986.

Badanie		Wiek, lata, mediana (zakres)	Wiek, lata, średnia (zakres)	Wiek, lata, średnia (SD)	Płeć, mężczyźni, n (%)	Reakcje systemowe po użądleniu owada w zależności od stopnia ciężkości wg Muellera, n (%)			
						IV	III	II	I
VISYT	Aquagen/ Alutard SQ (N=44)	-	-	48 (14)	28 (64)	22 (50)	13 (30)	9 (20)	-
	npVIT (N=50)	-	-	42 (17)	32 (64)	21 (42)	14 (28)	15 (30)	-
Oude Elberink 2002*	Alutard SQ (N=34)	-	-	43 (11)	16 (47)	14 (41)	9 (27)	11 (32)	-
	EpiPen (N=35)	-	-	41 (11)	18 (51)	11 (31)	11 (31)	8 (23)	5 (14)
Oude Elberink 2009*	Alutard SQ (N=15)	-	-	48 (11)	9 (60)	-	-	-	-
	EpiPen (N=13)	-	-	45 (17)	6 (46)	-	-	-	-
Oude Elberink 2007	Alutard SQ (N=33)	-	49 (18-66)	-	33 (50)	-	-	-	-
	Purethal (N=33)	-	-	-	-	-	-	-	-
Mosbech 1986	Alutard SQ (N=12)	41 (29-79)	-	-	-	-	-	-	-
	Pharmalgen (N=10)	40 (24-60)	-	-	-	-	-	-	-
	Wodny roztwór alergenów jadu osy (N=10)	46 (21-62)	-	-	-	-	-	-	-
Quercia 2001	Alutard SQ (N=15)	-	41,47 (18-68)	-	13 (87)	4 (27)	6 (40)	4 (27)	1 (7)
	Pharmalgen - protokół cluster (N=20)	-	46,35 (28-76)	-	16 (80)	5 (25)	5 (25)	10 (50)	-
	Pharmalgen - protokół rush (N=20)	-	42,15 (18-73)	-	16 (80)	3 (15)	11 (55)	5 (25)	1 (5)

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); *charakterystyka populacji chorych, u których oceniano efekty leczenia (brak charakterystyki populacji ITT)

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 15. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Punkty końcowe
VISYT	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek reakcji systemowych i dużych reakcji miejscowych w przeliczeniu na liczbę pacjentów i zastrzyków (podań) - pierwszorzędowy punkt końcowy (bezpieczeństwo)
Oude Elberink 2002	<ul style="list-style-type: none"> • jakość życia
Oude Elberink 2009	<ul style="list-style-type: none"> • jakość życia
Oude Elberink 2007	<ul style="list-style-type: none"> • próba prowokacyjna
Mosbech 1986	<ul style="list-style-type: none"> • poziom swoistych przeciwciał IgE, • poziom swoistych przeciwciał IgG, • testy skórne, • próba prowokacyjna, • bezpieczeństwo
Quercia 2001	<ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo

W badaniach Oude Elberink 2007 i Mosbech 1986 nie wyszczególniono, które z opisanych punktów końcowych są pierwszorzędowe, a które drugorzędowe.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia

W badaniu Oude Elberink 2009 po roku (ocena efektów leczenia) utracono z obserwacji tylko jednego pacjenta (z 14 pacjentów randomizowanych) w grupie wyposażonej w urządzenia z adrenaliną (EpiPen). W grupie pacjentów stosujących (15) wszyscy pacjenci wypełnili otrzymane kwestionariusze. Różnica pomiędzy ramionami w zakresie nieukończenia badania (niewypełnienia kwestionariuszy) była nieistotna statystycznie.

W badaniu Oude Elberink 2002 analizie poddano kwestionariusze otrzymane od 34 (z 36 randomizowanych) chorych stosujących VIT oraz 35 (z 38 randomizowanych) chorych wyposażonych w urządzenia z adrenaliną (EpiPen). Różnica w odsetkach pacjentów, którzy nie ukończyli badania była nieistotna statystycznie. Przyczyny nieukończenia badania podano w formie opisowej dla pacjentów randomizowanych oraz pacjentów nierandomizowanych łącznie.

W badaniach VISYT, Oude Elberink 2007 oraz Quercia 2001 nie przedstawiono opisu chorych, którzy przerwali leczenie/badanie. Z opisu badania Oude Elberink 2007 wynika jednak, że wszyscy pacjenci przeszli próbę prowokacyjną, można więc sądzić, że wszyscy pacjenci ukończyli badanie.

W badaniu Mosbech 1986 opis liczby chorych wraz z przyczynami przerwania leczenia jest niedokładny. Z danych przedstawionych w badaniu wynika że leczenie (2 lata) ukończyło 9 pacjentów przyjmujących Alutard SQ, 7 stosujących Pharmedalgen (1 pacjent przerwał leczenie ze względu na zdarzenia niepożądane) oraz 10 (wszyscy pacjenci randomizowani) stosujących wodny roztwór alergenów jadu osy (Aquagen SQ). Przyczyny przerwania leczenia

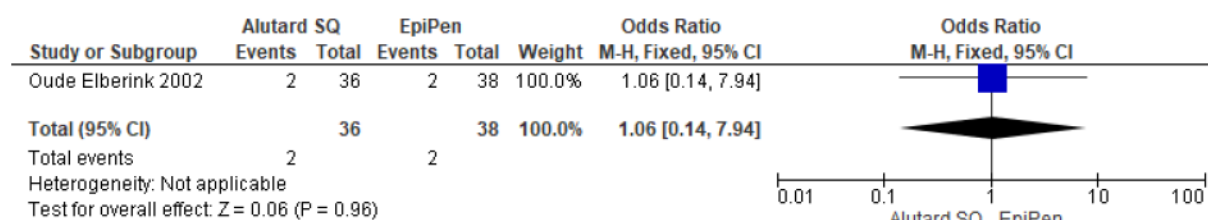
w grupie pacjentów stosujących Alutard SQ i Pharmalgen przedstawiono ogólnie w formie opisowej.

Tab. 16. Liczby chorych, którzy nie ukończyli badań VISYT, Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2007, Oude Elberink 2009 i Mosbech 1986.

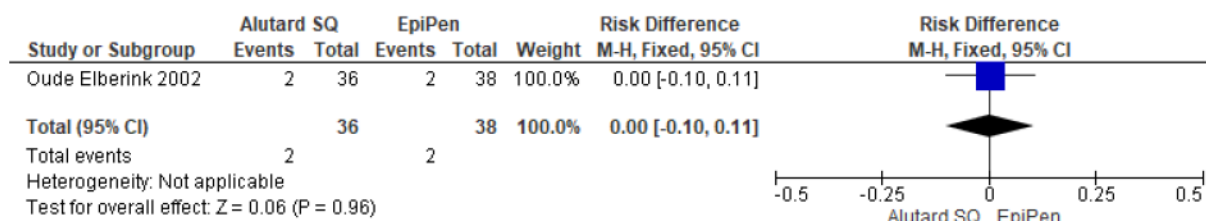
Badanie	Populacja ITT, N	Przerwanie badania łącznie
VISYT		
Alutard SQ	44	bd
npVIT	50	bd
Oude Elberink 2002		
Alutard SQ	36	2 (5,5)
EpiPen	38	3 (5,3)
Oude Elberink 2009		
Alutard SQ	15	0
EpiPen	14	1 (7,1)
Oude Elberink 2007		
Alutard SQ	33	bd (domyślnie 0*)
Purethal	33	bd (domyślnie 0*)
Mosbech 1986		
Alutard SQ	12	3 (25)
Pharmalgen	10	3 (30)
Aquagen SQ	10	0
Quercia 2001		
Alutard SQ	15	bd
Pharmalgen - protokół cluster	20	bd
Phatmalgen - protokół rush	20	bd

W badaniu Oude Elberink 2002 nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w odsetkach chorych, którzy nie ukończyli badania pomiędzy grupą stosującą Alutard SQ i grupą EpiPen (OR=1,06 [95%CI: 0,14; 7,94], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,10; 0,11], p=ns).

Rys. 2. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Oude Elberink 2002 (OR).

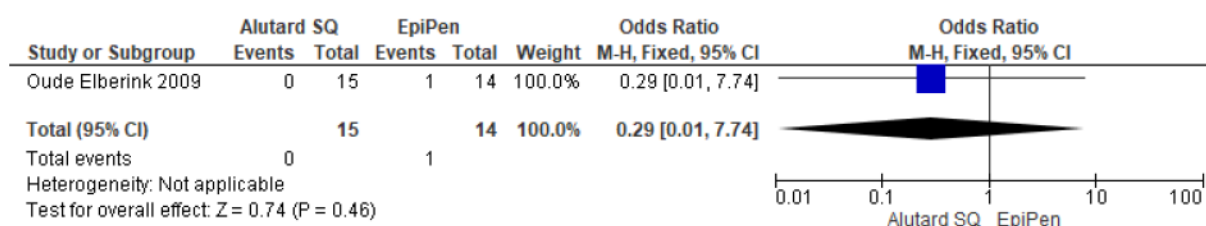


Rys. 3. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Oude Elberink 2002 (RD).



W badaniu Oude Elberink 2009 nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w odsetkach chorych, którzy nie ukończyli badania pomiędzy grupą stosującą Alutard SQ i grupą EpiPen (OR=0,29 [95%CI: 0,01; 7,74], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,25; 0,10], p=ns).

Rys. 4. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Oude Elberink 2009 (OR).

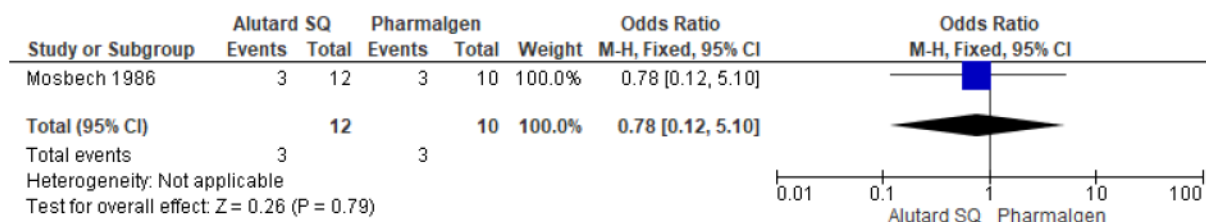


Rys. 5. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Oude Elberink 2009 (RD).

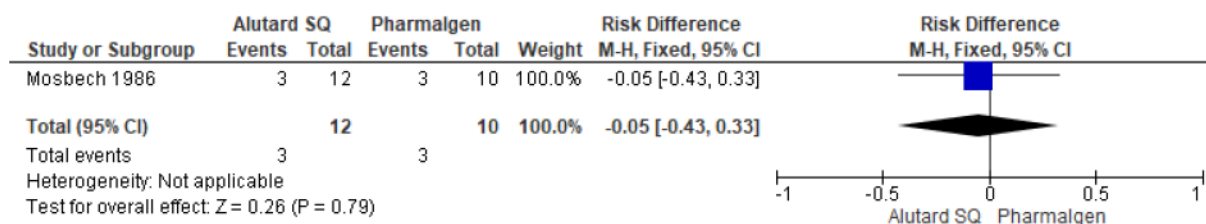


W badaniu Mosbech 1986 zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w odsetkach chorych, którzy nie ukończyli badania pomiędzy grupą stosującą Alutard SQ i grupą stosującą Pharmalgen (OR=0,78 [95%CI: 0,12; 5,10], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,43; 0,33], p=ns).

Rys. 6. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Mosbech 1986 cz. 1 (OR).

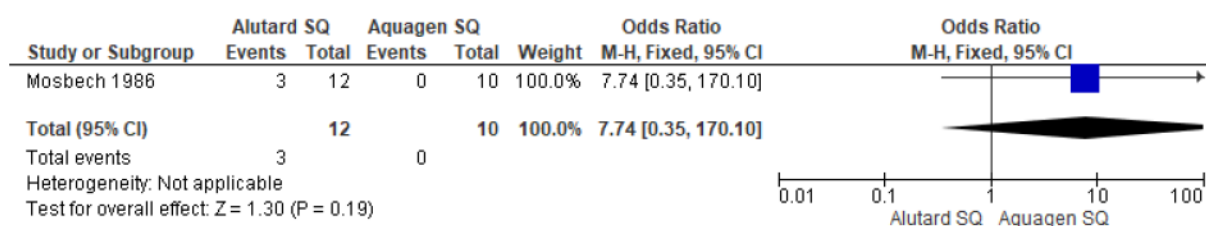


Rys. 7. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Mosbech 1986 cz. 1 (RD).

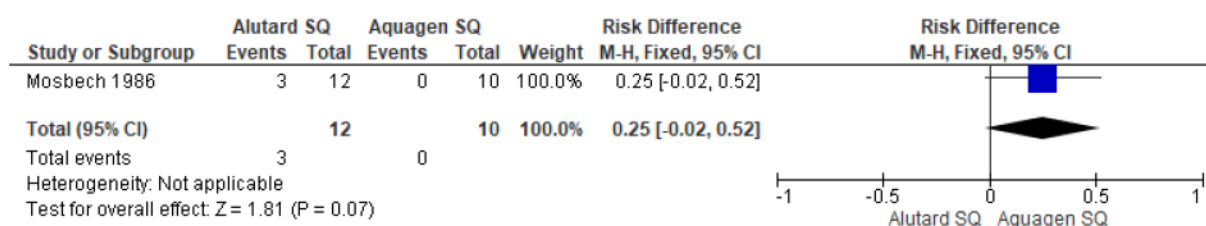


W badaniu Mosbech zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w odsetkach chorych, którzy nie ukończyli badania pomiędzy grupą stosującą Alutard SQ i grupą stosującą Aquagen SQ (OR=7,74 [95%CI: 0,35; 170,10], p=ns; RD=0,25 [95%CI: -0,02; 0,52] p=ns).

Rys. 8. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Mosbech 1986 cz. 2 (OR).



Rys. 9. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Mosbech 1986 cz. 2 (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

W celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Alutard SQ w leczeniu chorych z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych (osy i/lub pszczoły), u których wystąpiła reakcja systemowa po użądleniu owada, przeszukano listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. Podczas przeszukiwania korzystano ze słowa kluczowego „venom immunotherapy”, a wyniki ograniczono poprzez użycie filtra dla badań zakończonych - otrzymano 7 wyników w bazie ClinicalTrials.gov i 2 wyniki w bazie Clinicaltrialsregister.eu (data odcięcia 29.01.2020 r.). Nie odnaleziono zakończonych badań dla analizowanego problemu decyzyjnego (tj. spełniających kryteria włączenia i wykluczenia, patrz rozdz. 3.1). Badania wykluczone dotyczyły niewłaściwych interwencji (brak podanych nazw produktów leczniczych) lub były badaniami jednoramiennymi.

5 Analiza skuteczności

Zidentyfikowano cztery randomizowane badania kliniczne oceniających skuteczność produktu leczniczego Alutard SQ, wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych w populacji chorych z alergią na jad osy w porównaniu do innych preparatów stosowanych w immunoterapii jadem (badania Oude Elberink 2007 i Mosbech 1986,) lub braku aktywnej terapii (wyposażenie chorego w urządzenia do samodzielnego podawania adrenaliny, EpiPen; badania Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009).

W badaniu Oude Elberink 2007 oceniano skuteczność stosowania produktu leczniczego zawierającego standardowy wyciąg alergenowy jadu osy (absorbowany na wodorotlenku glinu; Alutard SQ) w porównaniu do produktu zawierającego modyfikowany wyciąg alergenowy jad osy (Purethal), a w badaniu Mosbech 1986 w porównaniu z produktami Aquagen SQ i Pharmalgen (wodne roztwory alergenów jądów owadów).

Populacje badań Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009 włączonych do przeglądu różnią się pod kątem typu reakcji wywołanej użądleniem owada. W badaniu Oude Elberink 2002 włączono pacjentów z potwierdzoną alergią na jad osy, u których wystąpiła co najmniej jedna reakcja anafilaktyczna po użądleniu osy, natomiast w badaniu Oude Elberink 2009 włączono pacjentów z alergią na jad, u których wystąpiła co najmniej jedna reakcja skórna (objawy ograniczone do skóry) wywołana użądleniem osy.

We wszystkich badaniach populację stanowili chorzy z alergią na jad osy, z wyjątkiem badania Mosbech 1986, w którym włączono chorych z alergią na jad osy lub pszczoły. Wyniki badania Mosbech 1986 przedstawiono w populacji całkowitej bez podziału w zależności na typ alergii u chorych.

W związku z powyższym, ze względu na porównywanie produktu leczniczego Alutard SQ z różnymi opcjami terapeutycznymi (w badaniu Oude Elberink 2007 Purethal, w badaniu Mosbech 1986 Aquagen SQ i Pharmalgen, w badaniach Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009 EpiPen) oraz odmienne populacje (w badaniu Oude Elberink 2009 chorzy, u których wystąpiła co najmniej jedna reakcja skórna, a w pozostałych badaniach chorzy, u których wystąpiła co najmniej jedna reakcja systemowa/anafilaktyczna po użądleniu owada), nie przeprowadzono meta-analizy.

Wyniki dotyczące skuteczności w analizowanych badaniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 17. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniach Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2009, Oude Elberink 2007 oraz Mosbech 1986.

Punkt końcowy	Badanie Oude Elberink 2002		Badanie Oude Elberink 2009		Badanie Oude Elberink 2007			Badanie Mosbech 1986		
	Alutard SQ (N=34)	EpiPen (N=35)	Alutard SQ	EpiPen	Alutard SQ (N=33)	Purethal (N=33)	Alutard SQ (N=12)	Aquagen SQ (N=10)	Pharmalgen (N=10)	
Jakość życia										
przed leczeniem (SD)	3,28 (1,62)	3,34 (1,37)	5,00	4,95	-	-	-	-	-	
po roku leczenia	4,35	2,90	5,84	4,53	-	-	-	-	-	
średnia zmiana [95%CI], p	1,07 [0,68; 1,46], p<0,0001	-0,43 [-0,71; -0,16], p<0,003	0,83, p=0,002	-0,43, p=0,045	-	-	-	-	-	
MD [95%CI], p	1,51 [1,04; 1,98], p<0,0001		1,25 [0,63; 1,87], p<0,001		-	-	-	-	-	
zmiana większa od MID (0,5), %	74%	9%	53%*	8%*	-	-	-	-	-	
zmiana od -0,5 do 0,5, %	26%	65%	40%*	58%*	-	-	-	-	-	
zmiana większa niż 0,5, %	0%	26%	0%*	33%*	-	-	-	-	-	
Próba prowokacyjna										
Negatywny wynik próby prowokacyjnej, n (%)	Nie przeprowadzono próby prowokacyjnej.		Nie przeprowadzono próby prowokacyjnej.		29 (89,7)	24 (72,7)	Wszyscy pacjenci poddani próbie prowokacyjnej tolerowali użądlenie. U żadnego pacjenta nie wystąpiła reakcja systemowa, a reakcje miejscowe miały charakter umiarkowany.			
Reakcje systemowe, n (%)					4 (1,2)	8 (2,4)				
Poziom swoistych IgE, % całkowitej aktywności, mediana (rozstęp kwartylowy)**										
przed rozpoczęciem leczenia	-	-	-	-	-	-	5,4 (4,0; 7,0)	6,0 (4,0; 8,0)	7,0 (6,0; 8,0)	

Punkt końcowy	Badanie Oude Elberink 2002		Badanie Oude Elberink 2009		Badanie Oude Elberink 2007			Badanie Mosbech 1986		
	Alutrad (N=34)	SQ (N=35)	Alutrad SQ	EpiPen	Alutrad (N=33)	SQ (N=33)	Purethal (N=33)	Alutard (N=12)	SQ (N=10)	Pharmalgen (N=10)
Po miesiącach 3	-	-	-	-	-	-	-	5,0 (4,0; 8,0)	5,9 (5,8; 7,0)	7,0 (5,0; 7,1)
Po miesiącach 6	-	-	-	-	-	-	-	5,9 (3,9; 9,0)	5,5 (4,9; 7,0)	6,0 (5,0; 6,9)
Po miesiącach 12	-	-	-	-	-	-	-	5,0 (4,0; 6,5)	5,4 (4,0; 8,0)	6,0 (5,0; 6,1)
Po miesiącach 18	-	-	-	-	-	-	-	4,0 (3,9; 5,0)	5,0 (4,0; 5,1)	4,9 (4,0; 5,1)
Po miesiącach 24	-	-	-	-	-	-	-	3,0 (2,9; 3,9)	4,5 (4,0; 5,0)	4,5 (4,0; 6,0)
Poziom swoistych IgG, % wiązania względem surowicy[^], mediana (rozstęp kwartyłowy)										
przed rozpoczęciem leczenia	-	-	-	-	-	-	-	11,9 (8,0; 14,0)	11,0 (9,0; 13,0)	10,4 (6,5; 14,5)
Po miesiącach 3	-	-	-	-	-	-	-	13,9 (9,9; 16,1)	10,9 (6,9; 13,0)	13,5 (12,4; 17,0)
Po miesiącach 6	-	-	-	-	-	-	-	21,1 (10,0; 29,2)	12,0 (8,0; 14,0)	12,5 (9,5; 16,5)
Po miesiącach 12	-	-	-	-	-	-	-	27,1 (15,0; 35,7)	11,4 (10,0; 14,0)	8,4 (7,4; 18,0)
Po miesiącach 18	-	-	-	-	-	-	-	30,2 (18,0; 38,1)	9,9 (6,9; 16,0)	9,5 (8,9; 9,9)
Po miesiącach 24	-	-	-	-	-	-	-	18,1 (7,9; 32,1)	11,5 (9,0; 16,0)	8,0 (5,0; 15,0)
Średnica błęka^{^^}, mm, mediana (rozstęp kwartyłowy)										
Przed leczeniem	-	-	-	-	-	-	-	3,1 (2,0; 7,0)	5,0 (1,0; 7,0)	3,0 (2,9; 4,9)

Punkt końcowy	Badanie Oude Elberink 2002		Badanie Oude Elberink 2009		Badanie Oude Elberink 2007			Badanie Mosbech 1986		
	Alutrad SQ (N=34)	EpiPen (N=35)	Alutrad SQ	EpiPen	Alutrad SQ (N=33)	SQ	Purethal (N=33)	Alutard SQ (N=12)	Aquagen SQ (N=10)	Pharmalgen (N=10)
Po 2 latach leczenia	-	-	-	-	-	-	-	3,0 (1,0; 4,0)	2,5 (1,0; 5,0)	1,9 (0,0; 2,9)

MD - średnia różnica (ang. mean difference); *Suma odpowiednich odsetków jest mniejsza o 100%, może to wynikać z błędnie wypełnionych kwestionariuszy, a w konsekwencji braku wyniku oceny jakości życia; **Poziom swoistych przeciwciał IgE oznaczony metodą RAST, oznaczony jako procent całkowitej radioaktywności związanej z sorbentem (dane odczytane z wykresu z publikacji); ^wybrana surowica stanowi kontrolę pozytywną, w której stężenie swoistych IgG wynosi $44,2 \pm 3,8 \mu\text{g/ml}$; ^^punktowe testy skórne;

5.1 Jakość życia

Jakość życia oceniano w badaniach Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009 za pomocą kwestionariusz do oceny jakości życia u pacjentów z alergią na jad osy - VQLQ (ang. *Vespid Allergy Quality-of-Life Questionnaire*).

Zarówno w badaniu Oude Elberink 2002, jak i Oude Elberink 2009 początkowe wartości w odpowiednich grupach leczonych produktem Alutard SQ oraz grupach bez aktywnego leczenia, wyposażonych w urządzenia z adrenaliną, były zbliżone (patrz Tab. 17).

Po roku leczenia, w odpowiednich grupach chorych stosujących Alutard SQ wyniki były istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do początkowych, co wskazuje na lepszą jakość życia chorych, zarówno w badaniu Oude Elberink 2002 (1,07 [95 CI: 0,68; 1,46], $p < 0,0001$), jak i w badaniu Oude Elberink 2009 (0,83 [SD=0,87], $p = 0,002$).

Natomiast w grupie EpiPen wyniki po roku leczenia były istotnie statystycznie niższe w porównaniu do wartości początkowych, co wskazuje na obniżenie jakości życia w przypadku braku leczenia (badanie Oude Elberink 2002: -0,43 [95%CI: -0,71; -0,16], $p < 0,003$; badanie Oude Elberink 2009: -0,42 [SD=0,64], $p = 0,045$).

Analiza wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy dwoma ramionami na korzyść immunoterapii jadem w Oude Elberink 2002 (1,51 [95%CI: 1,04; 1,98], $p < 0,0001$) oraz w badaniu Oude Elberink 2009 (1,25 [95%CI: 0,63; 1,87], $p < 0,001$).

W badaniach określono również oczekiwania chorych na wynik, tj. jak pacjenci postrzegają ryzyko oraz korzyści leczenia. Nie zaobserwowano różnic w wynikach określających oczekiwania chorych przed leczeniem. Po roku, w obu badaniach pacjenci stosujący VIT mieli lepsze oczekiwania niż przed leczeniem, natomiast u pacjentów nieleczonych VIT (grupa EpiPen) wyniki wskazujące na zmianę oczekiwań nie uległy zmianie.

Na podstawie różnych kwestionariuszy z 7-punktową skalą odpowiedzi oszacowano minimalną istotną różnicę (MID, ang. *minimal important difference*), tj. taką zmianę wyniku kwestionariusza, którą pacjenci uważają za ważną. Przyjęto MID równy 0,5 i określono odsetki pacjentów z istotną poprawą ($> 0,5$), brakiem poprawy (od -0,5 do 0,5) oraz istotnym obniżeniem ($< -0,5$) jakości życia (wynik z obu badań przedstawiono w Tab. 17).

Na podstawie obliczonych odsetków określono również odsetek pacjentów leczonych VIT z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do zmiany jakości życia pacjentów nieleczonych i odwrotnie (patrz poniższe tabele).

Tab. 18. Oszacowanie odsetka pacjentów leczonych VIT/nieleczonych z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do zmiany jakości życia pacjentów nieleczonych/leczonych VIT w badaniu Oude Elberink 2002.

Grupa EpiPen	Grupa VIT		
	Poprawa jakości życia (0,74) (x)	Brak zmian (0,26) (y)	Obniżenie jakości życia (0) (z)
Poprawa jakości życia (0,09) (a)	0,07 (ax)	0,02 (ay)	0 (az)
Brak zmian (0,65) (b)	0,48 (bx)	0,17 (by)	0 (bz)
Obniżenie jakości życia (0,26) (c)	0,19 (cx)	0,07 (cy)	0 (cz)

W badaniu Oude Elberink 2002 odsetek pacjentów leczonych VIT z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do EpiPen obliczono jako sumę ($ax+cx+cy$): $0,48+0,19+0,07=0,74$, a odsetek pacjentów w grupie EpiPen z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do chorych leczonych VIT - jako sumę ($ay+az+bz$): $0,02$. Ogólny odsetek chorych, u których obserwowano korzyści z leczenia VIT wyniósł odpowiednio $0,72$. Na tej podstawie oszacowano NNT (liczba chorych, którzy muszą być leczeni VIT, aby co najmniej u jednego chorego wystąpiła znaczna poprawa jakości życia) na $1,4$.

Tab. 19. Oszacowanie odsetka pacjentów leczonych VIT/nieleczonych z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do zmiany jakości życia pacjentów nieleczonych/leczonych VIT w badaniu Oude Elberink 2009.

Grupa EpiPen	Grupa VIT		
	Poprawa jakości życia (0,74) (x)	Brak zmian (0,26) (y)	Obniżenie jakości życia (0) (z)
Poprawa jakości życia (0,09) (a)	0,04 (ax)	0,03 (ay)	0 (az)
Brak zmian (0,65) (b)	0,31 (bx)	0,23 (by)	0 (bz)
Obniżenie jakości życia (0,26) (c)	0,18 (cx)	0,14 (cy)	0 (cz)

W badaniu Oude Elberink 2009 odsetek pacjentów leczonych VIT z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do EpiPen obliczono jako sumę ($ax+cx+cy$): $0,31+0,17+0,14=0,62$, a odsetek pacjentów w grupie EpiPen z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do chorych leczonych VIT - jako sumę ($ay+az+bz$): $0,03$. Ogólny odsetek chorych, u których obserwowano korzyści z leczenia VIT wyniósł odpowiednio $0,59$. Oszacowano również NNT na $1,7$.

Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniach Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009: VIT vs EpiPen.

Badanie	Odsetek chorych			NNT
	Lepsza zmiana u leczonych VIT w porównaniu do EpiPen	Lepsza zmiana w grupie EpiPen w porównaniu do VIT	Korzyści z VIT(ogólnie)	
Oude Elberink 2002	0,74	0,02	0,2	1,4
Oude Elberink 2009	0,62	0,03	0,59	1,7

Podsumowując, pacjenci, u których wystąpiła reakcja skórna lub reakcja systemowa po użądleniu owada mają obniżoną jakość życia. Leczenie za pomocą immunoterapii jadem owadów (w tych badaniach produkt Alutard SQ) zwiększa znacząco jakość życia, w porównaniu do braku aktywnego leczenia (obniżenie jakości życia).

5.2 Próba prowokacyjna

W badaniach Oude Elberink 2007 i Mosbech 1986 w celu oceny efektów leczenia produktami zawierającymi wyciągi alergenowe jadu osy, przeprowadzono próby prowokacyjne. W badaniu Oude Elberink 2007 próbę prowokacyjną przeprowadzono u wszystkich chorych

(łącznie 66, w tym 33 stosujących Alutard SQ) 2 miesiące po osiągnięciu dawki podtrzymującej, natomiast w badaniu Mosbech 1986 - u 19 chorych, w tym u 7 w grupie Alutard SQ) po 2,5-3 latach leczenia VIT.

W badaniu Oude Elberink 2007 wynik próby prowokacyjnej był negatywny u 87,9% pacjentów leczonych produktem Alutard SQ oraz u 72,7% pacjentów leczonych produktem Purethal. W grupie stosującej Alutard SQ u 4 chorych wystąpiły reakcje systemowe, z czego u 2 chorych o niższym stopniu ciężkości i u 2 o takim samym stopniu ciężkości, co reakcje systemowe po użądleniu owada przed rozpoczęciem leczenia. Natomiast, w grupie stosującej Purethal, reakcje systemowe wystąpiły u 8 chorych, w tym u 2 chorych cięższe (wyższy stopień ciężkości), u 6 o niższym stopniu ciężkości i u 1 chorego o takim samym, co reakcje systemowe po użądleniu owada przed rozpoczęciem leczenia.

W badaniu Mosbech 1986, u wszystkich pacjentów poddanych próbie prowokacyjnej wynik był negatywny (dobra tolerancja na użądlenie). Pomimo tego, że u niektórych chorych swoiste przeciwciała IgE były wykrywalne, a miano swoistych IgG niskie, u żadnego pacjenta nie wystąpiła reakcja systemowa, a występujące reakcje miejscowy miały charakter umiarkowany.

5.3 Poziom swoistych przeciwciał IgE i IgG

Poziom swoistych przeciwciał IgE i IgG analizowano w badaniu Mosbech 1986. Oznaczenie poziomu swoistych IgE przeprowadzono z wykorzystaniem testu radioalergosorpcji (RAST, ang. *radioallergosorbent test*).

U większości pacjentów obserwowano tendencję spadkową w poziomie swoistych przeciwciał IgE. W grupie pacjentów stosujących Pharmedgen (najwyższy poziom swoistych IgE na początku badania) odpowiedź była istotna statystycznie po 24 miesiącach. Nie zaobserwowano jednak istotnej statystycznie różnicy w wartościach IgE pomiędzy ramionami badania w stałych punktach czasowych.

Swoiste przeciwciała IgG oznaczono w teście immunologicznym z zastosowaniem znakowanego białka A pochodzące bakterii *Staphylococcus aureus*. W trakcie badania, po 6, 12 i 18 miesiącach leczenia obserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia swoistych IgG w grupie chorych leczonych produktem leczniczym Alutard SQ w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia. Takich zmian nie obserwowano w grupie chorych leczonych produktem Aquagen SQ. Istotny statystycznie wzrost stężenia swoistych IgG w grupie chorych stosujących Pharmedgen obserwowano po 3 miesiącach leczenia w porównaniu do odpowiednich wartości sprzed leczenia. Przy porównania preparatów do VIT, istotne statystycznie różnice zaobserwowano w 12 i 18 miesiącu leczenia pomiędzy produktami Alutard SQ i Pharmedgen oraz w 6, 12, 18 i 24 miesiącu leczenia pomiędzy produktami Alutard SQ i Aquagen SQ.

5.4 Testy skórne

W badaniu Mosbech 1986 przeprowadzono dodatkowo testy skórne. W punktowych testach skórnym użyto odpowiedniego rozcieńczenia ekstraktu alergenu i określono rozmiar bąbla po 15 minutach. Zarówno w grupie stosującej produkt leczniczy Alutard SQ, jak i w grupie

leczonej produktem Pharmalgen, u większości pacjentów obserwowano zmniejszenie wyników testów skórnych po 24 miesiącach.

6 Analiza bezpieczeństwa

W badaniach VISYT, Mosbech 1986 oraz Quercia 2001 oceniano bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Alutard SQ, wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych (w badaniu VISYT jadu osy oraz pszczoły, w badaniu Mosbech 1986 jadu osy, a w badaniu Quercia 2001 jadu pszczoły) w porównaniu do innych preparatów, zawierających wyciągi alergenowe jądów osy, stosowanych w VIT (w badaniu Mosbech 1986 Aquagen SQ i Pharmalgen, w badaniu VISYT nieoczyszczone, komercyjnie dostępne preparaty, w badaniu Quercia 2001 Pharmalgen przyjmowany wg dwóch różnych protokołów). W pozostałych trzech badaniach włączonych do przeglądu systematycznego (Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2009, Oude Elberink 2009) oceniano tylko skuteczność produktu leczniczego Alutard SQ.

W badaniu VISYT oceniano częstość występowania dużych reakcji miejscowych oraz reakcji systemowych po każdym podaniu VIT, a także występowanie rumienia czy obrzęku, jeśli średnica była większa niż 10 cm. W badaniu Mosbech 1986 analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych z podziałem na zdarzenia niepożądane w fazie indukcji i fazie podtrzymującej, natomiast w badaniu Quercia 2001 analizowano częstość występowania dużych reakcji lokalnych oraz reakcji systemowych jedynie podczas fazy indukcji leczenia. W ramach analizy bezpieczeństwa nie przeprowadzono metaanalizy ze względu na raportowanie innych punktów końcowych w badaniach, porównywanie innych preparatów (w badaniu Mosbech 1986 Alutard SQ vs Aquagen SQ oraz Pharmalgen, w badaniu VISYT Alutard SQ vs nieoczyszczone, komercyjnie dostępne preparaty do VIT - nie podano konkretnych nazw preparatów, w badaniu Quercia 2001 Alutard SQ vs Pharmalgen), oraz różne schematy dawkowania.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach VISYT, Mosbech 1986 oraz Quercia 2001 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 21. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach Mosbech 1986 i VISYT.

Punkt końcowy	Mosbech 1986*			VISYT		Quercia 2001		
	Alutard SQ	Aquagen SQ	Pharmalgen	Alutard SQ (N=44)	npVIT (N=50)	Alutard SQ (N=15)	Pharmalgen - cluster (N=20)	Pharmalgen - rush (N=20)
Zdarzenia niepożądane w fazie indukcji (liczba zdarzeń)**								
Uogólniona pokrzywka, n	1 (u 1 chorego)	-	-	-	-	-	-	-
Objawy ze strony gardła, n	2 (u 1 chorego)	-	-	-	-	-	-	-
Ból głowy + nudności, n	1 (u 1 chorego)	-	-	-	-	-	-	-
Zmęczenie, n	-	4	2	-	-	-	-	-
Zdarzenia niepożądane w fazie podtrzymującej (liczba zdarzeń)**								
Złe samopoczucie, n	1	-	-	-	-	-	-	-

Punkt końcowy	Mosbech 1986*			VISYT		Quercia 2001		
	Alutard SQ	Aquagen SQ	Pharmalgen	Alutard SQ (N=44)	npVIT (N=50)	Alutard SQ (N=15)	Pharmalgen - cluster (N=20)	Pharmalgen - rush (N=20)
Ból głowy + bliskie omdlenia, n	-	1	-	-	-	-	-	-
Zmęczenie	-	1	-	-	-	-	-	-
Złe samopoczucie + nudności + pocenie, n	-	-	2 (u 1 chorego - przerwanie leczenia po 17 miesiącach)	-	-	-	-	-
Zmęczenie + zatkany nos, n	-	-	1	-	-	-	-	-
Duże reakcje miejscowe								
Liczba reakcji	-	-	-	5	17	4	11	12
Pacjenci z co najmniej jedną reakcją, n (%)	-	-	-	4 (9)	13 (26)	1 (7)	4 (20)	4 (20)
Liczba podań po których wystąpiła reakcja, %	-	-	-	0,5	2,3	-	-	-
Reakcje systemowe								
Liczba reakcji	-	-	-	1	3	0	2	13
Pacjenci z co najmniej jedną reakcją systemową, n (%)	-	-	-	1 (2)	3 (6)	0 (0)	1 (5)	7 (35)
Odsetek podań po których wystąpiła reakcja, %	-	-	-	0,3	0,8	-	-	-
Duże reakcje miejscowe + reakcje systemowe								
Liczba reakcji	-	-	-	6	20	-	-	-
Pacjenci z co najmniej jedną	-	-	-	5 (11)	15 (30)	-	-	-

Punkt końcowy	Mosbech 1986*			VISYT		Quercia 2001		
	Alutard SQ	Aquagen SQ	Pharmalgen	Alutard SQ (N=44)	npVIT (N=50)	Alutard SQ (N=15)	Pharmalgen - cluster (N=20)	Pharmalgen - rush (N=20)
reakcją systemową, n (%)								
Odsetek podań po których wystąpiła reakcja, %	-	-	-	0,9	2,7	-	-	-

*W publikacji nie podano, w jakiej populacji oceniano bezpieczeństwo produktu leczniczego Alutard SQ; **W publikacji Mosbech 1986 podano liczby zdarzeń (przedstawione w tabeli); dla niektórych punktów końcowych podano również liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane.

Objawy obserwowano w badaniu Mosbech 1986 były porównywalnie do tych obserwowanych w innych badaniach przy tej samej dawce. Większość obserwowanych reakcji stanowiły reakcje miejscowe, a większość obrzęków powodowała tylko nie wielki dyskomfort u chorych.

W badaniu VISYT wykazano, że stosowanie oczyszczonych wyciągów alergenowych zmniejsza częstość występowania dużych reakcji miejscowych zarówno w przypadku immunoterapii jadem pszczoły, jak i osy, w porównaniu do produktów zawierających nieczyszczone wyciągi alergenowe jadów.

Badanie Quercia 2001 wykazało, że stosowanie produktu typu depot (Alutard SQ) w fazie indukcji leczenia wg 5-cio tygodniowego protokołu typu cluster jest co najmniej tak samo bezpieczne jak stosowanie wodnych roztworów alergenowych w tej fazie leczenia wg 6-cio tygodniowego protokołu. Obydwa te podejścia są bezpieczniejsze niż stosowanie wodnych roztworów alergenowych wg protokołu przyspieszonego ($p < 0,009$ dla obydwu porównań).

7 Analiza efektywności praktycznej produktu leczniczego Alutard SQ

W celu odnalezienia badań dotyczących efektywności praktycznej produktu leczniczego Alutard SQ, wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych, w leczeniu chorych z alergią na jad owadów (pszczoły lub osy) przeszukiwano bazy PubMed (MEDLINE), EMBASE i *the Cochrane library* z datą odcięcia 28 stycznia 2020 r.

Zidentyfikowano 45 publikacji (w tym 5 publikacji dostarczonych przez Wnioskodawcę), które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej przedstawiono w rozdz. 14.2.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 14.8.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 14.9.

Ostatecznie do przeglądu włączono 6 badań obserwacyjnych oceniających stosowanie produktu leczniczego Alutard SQ w analizowanej populacji chorych: Gastaminza 2003, Gür Cetinkaya 2018, Lang, Hawranek 2006, Saulite 2017, Strizke 2013 oraz Wyss 1993, których ogólną charakterystykę przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki badań włączonych do analizy efektywności praktycznej przedstawiono w rozdz. 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5 oraz 7.6, natomiast ocenę ich jakości - w rozdz. 7.7.

Tab. 22. Charakterystyka badań efektywności praktycznej włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda i rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, n	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
Gastaminza 2003	Obserwacyjne, retrospektywne	1 ośrodek	192 chorych	5 lat	chorzy z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych, pyłki traw i roztocza	<ul style="list-style-type: none"> Alutard SQ*, wyciągi alergenowe jądów owadów adsorbowane na wodorotlenku glinu, inne produkty typu depot zawierające alergeny traw i roztoczy
Gür Cetinkaya 2018	Retrospektywne przekrojowe	1 ośrodek	107 chorych	bd	chorzy, u których wystąpiła co najmniej jedna reakcja systemowa po użądleniu osy i/lub pszczoły, z pozytywnym wynikiem testów diagnostycznych	<ul style="list-style-type: none"> Alutard SQ (jad pszczoły lub osy), Alyostal
Lang, Hawranek 2006	Obserwacyjne, retrospektywne	1 ośrodek	192 chorych	13 lat (w tym 3 lata leczenia)	chorzy, którzy zgłosili wystąpienie ponownego użądlenia przez owada w czasie i trwania lub po zakończeniu VIT	Alutard SQ*, wyciągi alergenowe jadu osy lub jadu pszczoły
Saulite 2017	Obserwacyjne, retrospektywne	1 ośrodek	88 chorych	bd	chorzy z diagnozą alergii na jad pszczoły i/lub osy, leczonych VIT	<ul style="list-style-type: none"> faza indukcji: Pharmedon

Badanie	Metoda i rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, n	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
						<ul style="list-style-type: none"> faza podtrzymująca: Alutard SQ
Stoevesandt 2015	Obserwacyjne, retrospektywne	bd (dane analizowane z 1 szpitala, pacjenci mogli otrzymywać VIT u lekarza POZ lub miejscowego alergologa)	225 chorych	bd	chorzy leczenie VIT (jad osy i/lub pszczoły)	<ul style="list-style-type: none"> faza indukcji: Aquagen SQ*, wodne roztwory wyciągów alergenowych (nie rozpatrywana w tym badaniu) faza podtrzymująca: Alutard SQ
Strizke 2013	Obserwacyjne, retrospektywne badanie kohortowe	domyślnie 2 ośrodki (2 szpitale)	87 chorych (brak wyników dla 4 chorych ze względu na utratę z obserwacji)	bd	dzieci z alergią na ja owadów błonkoskrzydłych, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna, którzy rozpoczęli leczenie VIT	<ul style="list-style-type: none"> faza indukcji: Pharmedgen (różne protokoły) faza podtrzymująca: Alutard SQ
Wyss 1993	Obserwacyjne, prospektywne	bd	35 chorych	3 lata	chorzy z przebytymi ciężkimi, systemowymi, IgE-zależnymi reakcjami anafilaktycznymi wywołanymi użądleniami owadów błonkoskrzydłych	<ul style="list-style-type: none"> Alutard SQ, wyciągi alergenowe jadów owadów adsorbowane na wodorotlenku glinu

bd - brak danych; *dane Wnioskodawcy

7.1 Gastaminza 2003

Badania **Gastaminza 2003** było badaniem obserwacyjnym przeprowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, którego celem była ocena częstości występowania reakcji systemowych podczas immunoterapii u dużej liczby chorych, a także ustalenie związku występowania tych reakcji z terapią, tj. składem alergenu i laboratorium produkującym szczepionkę.

W badaniu analizowano 1 212 chorych, w tym 192 chorych z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych, którzy stosowali produkt leczniczy Alutard SQ (wyciągi alergenowe jądów owadów adsorbowane na wodorotlenku glinu; ALK) przez 5 lat. Leczenie prowadzono według standardowego schematu: w fazie indukcji, zastrzyki podawano co tydzień do momentu osiągnięcia maksymalnej dawki, a następnie w fazie podtrzymującej - raz w miesiącu. Przed każdym podaniem przeprowadzano wywiad i dokonywano pomiaru ciśnienia krwi (tylko u chorych z alergią na jad owadów). Po każdym podaniu obserwowano pacjentów przez 30 minut.

Zdarzenia niepożądane klasyfikowano według wytycznych EAACI (wytyczne europejskie, ang. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) z 1993 r. w zależności od typu i stopnia ciężkości. Reakcje miejscowe rozpatrywano jako reakcje, dla których średnica wynosiła więcej niż 5 cm. Reakcje systemowe podzielono na łagodne (stopnia 2), umiarkowane (stopnia 3) i ciężkie (stopnia 4).

Reakcje systemowe wystąpiły u 6,7% chorych z alergią na jad owadów, którzy byli leczeni produktem Alutard SQ, z czego 96% reakcji zakwalifikowano jako reakcje łagodne. Większość reakcji systemowych (73,9%) wystąpiła w fazie indukcji (zwiększania dawki). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 23. Wyniki badania Gastaminza 2003.

Punkt końcowy	Gastaminza 2003 (N=192)
Reakcje systemowe, n (%)	13 (6,7%; z czego 96% łagodne reakcje systemowe)

7.2 Gür Cetinkaya 2018

Badanie **Gür Centikaya 2018** to retrospektywne badanie przekrojowe, którego celem była ocena występowania zdarzeń niepożądanych, reakcji po ponownym użądleniu czasie lub po VIT oraz ocena skuteczności VIT u dzieci, u których wystąpiła co najmniej jedna reakcja systemowa po użądleniu osy i /lub pszczoły, z pozytywnym wynikiem testu diagnostycznego (punktowe testy skórne lub poziom specyficznych immunoglobulin E).

Wszyscy chorzy otrzymywali podskórna immunoterapię jadem, 103 chorych produkt leczniczy Alutard SQ, zawierający wyciąg alergenowy jadu osy lub pszczoły, a 4 chorych produkt Alyostal. W fazie indukcji dawkę zwiększona po tydzień, aż do momentu uzyskania dawki 100 µg. Dawkę podtrzymującą podawano raz na 4-6 tygodni przez okres do 5 lat.

Do badania włączono 107 chorych (77 chłopców i 30 dziewczynek) w średnim wieku równym 10 lat (rozstęp międzykwartyłowy: 7,2; 12,4) w momencie rozpoczęcia leczenia VIT. 25 (23,3%) chorych stosowało immunoterapię jadem pszczoły, 81 (75,7%) - immunoterapię jadem

osy, a 1 pacjent - immunoterapię jadem osy i pszczoły. Charakterystykę chorych (106) w zależności od typu owada, którego jad wywołał reakcję systemową po użądleniu, przedstawiono w poniżej tabeli. 17 chorych nie ukończyło leczenia z powodu osobistych lub rodzinnych, 51 chorych ukończyło leczenie, a 39 kontynuowało leczenie podczas prowadzenia badania.

Tab. 24. Charakterystyka chorych w badaniu Gür Centikaya 2018.

Charakterystyka	Jad osy (81)	Jad pszczoły (25)
Wiek w momencie otrzymania pierwszej dawki VIT, lata, mediana (IQR)	10,46 (7,75; 12,46)	9,07 (7,18; 11,92)
Chłopcy/dziewczynki (% chłopców)	58/23 (71,6)	18/7 (72,0)
IgE całkowite, kU/L, mediana (IQR)	175 (84; 484)	250 (132; 660)
Liczba eozynofili, mm ³ /mL, mediana (IQR)	200 (100; 400)	300 (125; 550)
Eozynofile, %, mediana (IQR)	3,2 (1,8; 4,5)	3,25 (1,87; 5,94)
Specyficzne IgE, mediana (IQR)	8,54 (3,36; 29,90)	19,2 (10,70; 82,30)
Reakcje podczas VIT, %		
Reakcja miejscowa	42,0	20,0
Duża reakcja miejscowa	6,2	0,0
Reakcja systemowa	3,7	16,0
Ponowne użądlenie w czasie trwania VIT (N=68), %	42,3	50,0
Reakcja po użądleniu w czasie trwania VIT, %		
Brak reakcji lub reakcja miejscowa	81,8	80,0
Duża reakcja miejscowa	4,5	0,0
Reakcja systemowa	13,6	20,0

IQR - zakres międzykwartylowy (ang. *interquartile range*)

Łącznie podano 5 671 zastrzyków podczas leczenia VIT, a reakcje miejscowe, duże reakcje miejscowe i reakcje systemowe występowały odpowiednio w przypadku 1,60%, 0,14% i 0,17% zastrzyków. U 52 chorych wystąpiły reakcje alergiczne. Znaczną część działań niepożądanych stanowiły reakcje miejscowe, które były obserwowane znacznie częściej w fazie indukcji niż w fazie podtrzymującej. Reakcje systemowe wystąpiły u 7 chorych, u 2 chorych stopnia I, u 2 stopnia II, u 2 stopnia III i u 1 stopnia IV. 3 reakcje wystąpiły w fazie zwiększania dawki, a 4 w fazie podtrzymującej.

Więcej zdarzeń niepożądanych wystąpiło u chorych stosujących immunoterapię jadem osy w porównaniu do chorych stosujących immunoterapię jadem pszczoły, u których z kolei wystąpiło więcej reakcji systemowych.

W celu ustalenia ilu chorych zostało ponownie użądlnionych w czasie trwania lub po zakończeniu leczenia VIT, skontaktowano się z 68 chorymi, z czego 33 (48,5%) chorych zostało ponownie użądlnionych, a mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do użądlenia wynosiła 34 miesiące leczenia (mediana, IQR: 24-46 miesięcy). Reakcje wystąpiły u 24 (72,7%) chorych ponownie użądlnionych, w tym u 19 chorych reakcje miejscowe, u 1 chorego duża reakcja miejscowa, a reakcje systemowe u 4 chorych.

Wyniki badania wskazują, że najczęściej występowały reakcje miejscowe, a zdarzenia niepożądane obserwowano głównie w fazie zwiększania dawki. Jednak wydaje się, że

immunoterapia jadem zapobiega występowaniu ciężkich reakcji systemowych po użądleniu owada.

7.3 Lang, Hawranek 2006

Badanie **Lang, Hawranek 2006** było badaniem obserwacyjnym, retrospektywnym, którego celem była ocena występowania reakcji po ponownym użądleniu owada (nie w ramach próby prowokacyjnej w szpitalu) w czasie trwania leczenia VIT lub okresu obserwacji do 13 lat po zakończeniu leczenia VIT. Wszyscy chorzy leczeni byli produktem leczniczym Alutard SQ (ALK-Abello), zawierającym wyciągi alergenowe odpowiednio jadu pszczoły lub osy, w zależności od alergii. Na początku VIT podawano według zmodyfikowanego protokołu konwencjonalnego, osiągając dawkę 6 µg po pierwszych 3 dniach. Następnie zwiększano dawkę co tydzień lub dwa tygodnie, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej równiej 100 µg po 7-14 tygodniach. Dawkę podtrzymującą podawano co 4-8 tygodni przez 3 lata.

Do badania włączono 192 pacjentów (121 mężczyzn i 71 kobiet), u których wystąpiło powtórne użądlenie w czasie trwania VIT lub po zakończeniu leczenia trwającego minimum 3 lata. Średni wiek chorych w momencie wystąpienia użądlenia wynosił 31,7 lat (zakres: 3-78 lat). Charakterystykę pacjentów włączonych do badania z podziałem w zależności od typu alergii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 25. Charakterystyka chorych włączonych do badania Lang, Hawranek 2006 (z podziałem ze względu na rodzaj jadu w VIT/typ alergii).

Charakterystyka	Rodzaj alergii		
	Jad pszczoły	Jad osy	Jad pszczoły i osy*
Liczba pacjentów, n (%)	95 (49,5)	64 (33,3)	33 (17,2)
Wiek w momencie użądlenia, lata, średnia (zakres)	25,1 (5-68)	39,9 (5-76)	34,8 (3-78)
Płeć, mężczyzna/kobieta, n	61/34	38/26	22/11
Wynik punktowych testów skórnych przed leczeniem, n			
300 µg/ml	8	6	1/4
100 µg/ml	36	29	13/15
10 µg/ml	23	9	7/3
1 µg/ml	6	4	3/2
Negatywny	20	13	9/8
Nieoznaczalny	2	3	0/1
Wynik testów podskórnych przed leczeniem, n			
1,0 µg/ml	19	12	3/7
0,1 µg/ml	20	20	9/10
0,01 µg/ml	38	20	13/9
Negatywny	1	4	3/2
Nieoznaczalny	17	8	5/5
Stężenie swoistych przeciwciał IgE w surowicy przed leczeniem**, n (%)			
Klasa 0	1 (1,1)	5 (7,8)	0/1

Charakterystyka	Rodzaj alergii		
	Jad pszczoły	Jad osy	Jad pszczoły i osy*
Klasa 1-2	25 (26,3))	29 (45,3)	13/24
Klasa 3-4	61 (64,2)	25 (39,1)	18/7
Klasa 5-6	7 (7,4)	3 (4,7)	1/0
Nieoznaczalne	1 (1,1)	2 (3,1)	1/1

*W grupie pacjentów z alergią na jad pszczoły i osy testy wykonano podwójnie, oddzielnie test na jad pszczoły i oddzielnie na jad osy. Wyniki przedstawiono oddzielnie: wynik dla jadu pszczoły/dla jadu osy. **Poziom swoistych IgE oznaczono za pomocą testu RAST; wyniki w tabeli przedstawiono w podziale na klasy (zdefiniowane przez producenta): klasa 1 - stężenie 0,35-0,69 kU/L, klasa 2 - stężenie 0,70-3,49 kU/L; klasa 3 - stężenie 3,50-17,49 kU/L; klasa 4 - stężenie 17,5-50 kU/L; klasa 5 - stężenie 50-100 kU/L; klasa 6 - stężenie >100 kU/L.

Spośród 95 chorych z alergią na jad pszczoły, systemowa reakcja alergiczna wystąpiła u 8 chorych leczonych VIT z 56 ponownie użądlnych oraz u 4 chorych po leczeniu VIT z 8 ponownie użądlnych. 24 chorych zostało użądlnych zarówno w czasie, jak i po zakończeniu leczenia, w tym reakcja systemowa wystąpiła u 3 chorych w jednym i drugim analizowanym okresie. 7 chorych nie było w stanie określić momentu wystąpienia ponownego użądlenia.

Spośród 64 chorych z alergią na jad osy, reakcja systemowa wystąpiła u 6 chorych leczonych VIT z 43 ponownie użądlnych oraz u 1 chorego po zakończeniu leczenia z 3 chorych ponownie użądlnych. U 13 chorych użądlnych ponownie zarówno w czasie trwania leczenia VIT, jak i po jego zakończeniu, nie wystąpiła systemowa reakcja alergiczna. U 5 chorych z alergią na jad osy nie udało się ustalić daty ponownego użądlenia.

W grupie pacjentów z alergią zarówno na jad osy, jak i pszczoły reakcja systemowa wystąpiła u 2 chorych w trakcie leczenia VIT (z 19 użądlnych). Po zakończeniu leczenia VIT tylko jeden pacjent został ponownie użądlny, nie wystąpiła jednak jego reakcja systemowa. 12 chorych zostało użądlnych zarówno w trakcie, jak i po leczeniu VIT, z czego tylko u jednego chorego wystąpiła reakcja systemowa w trakcie i po zakończeniu leczenia. Ponadto, 2 chorych nie pamiętało daty ponownego użądlenia.

Podsumowując, u 14,1% (27/192) chorych użądlnych ponownie przez owada wystąpiły systemowe reakcje alergiczne. Spośród 312 użądleń (konkretna data i owad), po 35 (11,2%) użądleniach wystąpiła systemowa reakcja alergiczna. W czasie trwania leczenia VIT reakcja systemowa wystąpiła w przypadku 26 (z 219; 11,9%) użądleń oraz w przypadku 9 (z 93; 9,7%) użądleń po zakończeniu leczenia VIT. Spośród chorych użądlnych przez pszczołę reakcja systemowa wystąpiła u 16 chorych (z 141; 11,3%) użądlnych w trakcie leczenia VIT oraz u 7 chorych (z 62; 11,3%) użądlnych po zakończeniu leczenia. Natomiast, w grupie chorych użądlnych przez osę, reakcja systemowa wystąpiła u 12,8% (10/78) chorych użądlnych w trakcie leczenia VIT oraz u 6,5% (2/31) chorych użądlnych po zakończeniu leczenia. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 26. Wyniki badania Lang, Hawranek 2006.

Punkt końcowy	Lang, Hawranek 2006 (N=192)		
	Jad pszczoły (N=95)	Jad osy (N=64)	Jad osy i pszczoły (N=33)
Reakcja systemowa, n (%)	27 (14,1)		
W czasie leczenia VIT n/N (%)	11/80 (13,8)	6/56 (10,7)	3/31 (9,7)

Punkt końcowy	Lang, Hawranek 2006 (N=192)		
	Jad pszczoły (N=95)	Jad osy (N=64)	Jad osy i pszczoły (N=33)
Po 3 latach leczenia VIT n (%)	7/32 (21,9)	1/16 (6,3)	1/13 (7,7)

W czasie trwania leczenia VIT, większość reakcji zakwalifikowano jako łagodne. Po zakończeniu leczenia VIT ciężkie reakcja systemowe występowały częściej.

Dane o uządleniach poza szpitalem (w terenie) powinny być interpretowane z ostrożnością, ze względu na niepewności związane z ich identyfikacją. Nie można również stwierdzić czy pacjenci celowo nie narazili się na użądlenie. W przypadku użądleń poza szpitalem (próba prowokacyjna) interpretacja reakcji jest subiektywna, natomiast w szpitalu może być oceniona bardziej obiektywnie.

Zdaniem autorów badania immunoterapia alergenowa jadem trwająca minimum 3 lata jest skuteczna u większości pacjentów, jednak prawdopodobieństwo przewidzenia reakcji po użądleniu jest niskie.

7.4 Saulite 2017

Badanie **Saulite 2017** było retrospektywnym badaniem obserwacyjnym, przeprowadzone w populacji chorych z alergią na jad pszczoły i/lub osy leczonych VIT w celu oceny wyników testów skórnych i poziomu przeciwciał swoistych dla jadu oraz korelacji pomiędzy tymi wynikami przed i po minimum 3 latach leczenia.

Do badania włączono chorych w wieku powyżej 18 lat, z diagnozą alergii na jad pszczoły i/lub osy, kwalifikującą do leczenia VIT, leczonych VIT przez minimum 3 lata (w fazie indukcji terapia wg protokołu „*ultrarush*”), dla których w aktach medycznych dostępne są wyniki testów skórnych oraz stężenia swoistych przeciwciał przed i po minimum 3 latach leczenia VIT. Do badania włączono 88 chorych, w tym 54 z alergią na jad osy, 26 z alergią na jad pszczoły oraz 8 chorych za alergią na jad osy i pszczoły. U wszystkich chorych wystąpiła reakcja systemowa po użądleniu osy lub pszczoły, stopnia II-IV (mediana III, IQR: III-IV) wg Muellera. Charakterystykę pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 27. Charakterystyka chorych w badaniu Saulite 2017 w podziale ze względu na typ alergii (przyjmowane leczenie)

Charakterystyka	Liczba pacjentów (N=88)
Immunoterapia jadem osy, n (%)	54 (61)
Kobieta, n (%)	27/54 (50)
Wiek, lata, mediana (IQR)	44 (38-56)
Immunoterapia jadem pszczoły, n (%)	26 (30)
Kobieta, n (%)	13/26 (50)
Wiek, lata, mediana (IQR)	46 (24-52)
Immunoterapia jadem osy i pszczoły, n (%)	8 (9)
Kobieta, n (%)	1/8 (12,5)
Wiek, lata, mediana (IQR)	30 (26-46)

IQR - zakres międzykwartylowy

W fazie indukcji chorzy przyjmowali wyciąg alergenowych jadu osy lub pszczoły w postaci roztworu wodnego (produkt leczniczy Pharmedon) wg protokołu „ultrarush”, a w fazie podtrzymującej - produkt leczniczy Alutard SQ w dawce 100 µg raz na 4 tygodnie w pierwszym roku, raz na 5 tygodni w drugim roku i raz na 6 tygodni w trzecim roku.

Przed rozpoczęciem leczenia VIT większość chorych miała pozytywne wyniki testów skórnych, z wyjątkiem 3 chorych. Jednak u tych pacjentów jednoznacznie stwierdzono reakcji po użądleniu owada i podwyższony poziom specyficznych przeciwciał IgE w momencie diagnozy alergii na jad owadów błonkoskrzydłych.

Po ponad trzech latach testy skórne przeprowadzono u 24 (44%) chorych leczonych jadem osy, 12 (46%) chorych jadem pszczoły oraz 5 (63,5%) leczonych jadem osy/pszczoły. Pomimo pozytywnego wyniku testu u większości chorych, obserwowano średni spadek stężenia jadu koniecznego do uzyskania pozytywnego wyniku testu. Tylko u kilku chorych wynik testu skórnoego był negatywny po ponad 3 latach.

Poziom swoistych przeciwciał IgE nie zmienił się znacząco po leczeniu VIT w porównaniu do wyników przed leczeniem. Pacjenci z wyższym poziomem przeciwciał IgE w surowicy, mieli również pozytywny wynik testu skórnoego przy niższym stężeniu jadu zarówno przed jak i po leczeniu VIT. Poziom specyficznych przeciwciał IgG był znacznie większy po ponad 3 latach leczenia w porównaniu do wyników sprzed leczenia, z wyjątkiem, który stosującej immunoterapię jadem pszczoły (zmiana nieistotna statystycznie). Nie obserwowano korelacji pomiędzy poziomami przeciwciał IgG oraz wynikami testów skórnych. Stosunek poziomu IgG do IgE był znacznie większy w grupie stosującej immunoterapię jadem osy po leczeniu niż przed leczeniem VIT. W grupie stosującej immunoterapię jadem pszczoły, IgG/IgE zwiększył się u kilku pacjentów, a u pozostałych nie uległ zmianie.

Dwóch chorych stosujących immunoterapię jadem pszczoły poddanych próbie prowokacyjnej, tolerowało użądlenie bez wystąpienia reakcji systemowych lub dużych reakcji miejscowych.

Wyniki badania Saulite 2017 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 28. Wyniki badania Saulite 2017.

Punkt końcowy	Saulite 2017 (N=88)		
	Jad osy (N=24)	Jad pszczoły (N=24)	Jad osy/ pszczoły (N=24)
Spadek stężenia koniecznego do wywołania pozytywnej reakcji, n (%)	17 (71)	5 (42)	2 (60)/3 (40)
Negatywny, n (%)	2 (8)	3 (25)	0/0
Brak zmian, n (%)	3 (13)	3 (25)	1 (20)/ 2 (40)
Wzrost stężenia koniecznego do wywołania pozytywnej reakcji, n (%)	2 (8)	1 (8)	1 (20)/ 1 (20)

Wyniki badania wskazują, że reaktywność w testach skórnych zmniejsza się po minimum 3 latach leczenia, a u niektórych chorych wynik jest negatywny, co jest zgodne z wcześniejszymi wynikami. Nie jest jednak jasne, czy na podstawie spadku reaktywności

w testach skórnych można stwierdzić, że w przypadku ponownego użądlenia nie wystąpią reakcje alergiczne.

7.5 Strizke 2013

Badanie **Strizke 2013** było retrospektywnym badaniem kohortowym. Celem badania występowania ponownych użądleń, wraz z typem reakcji po użądleniu u chorych, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna na jad owadów błonkoskrzydłych i którzy byli leczeni VIT. Oceniono również zależności częstości występowania oraz stopnia ciężkości reakcji systemowych w zależności od wieku chorych.

W kryteria włączenia do badania uwzględniono diagnozę na jad owadów błonkoskrzydłych z anafilaksją (na podstawie konkretnych kryteriów), którzy rozpoczęli leczenie VIT. Kryteria włączenia spełniało 87 chorych, z czego dla 4 chorych nie uzyskano wyników, ze względu na utratę z obserwacji. Spośród chorych włączonych do badania, 49 (59%) chorych stosowało immunoterapię jadem pszczoły (BV), 29 (35%) jadem osy (VV), a 5 (6%) immunoterapię zarówno jadem pszczoły, jak i osy. Charakterystykę chorych włączonych do badania (w podziale ze względu rodzaj immunoterapii) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 29. Charakterystyka chorych włączonych do badania Strizke 2013.

Charakterystyka	Immunoterapia jadem pszczoły (N=54; 61%)	Immunoterapia jadem osy (N=34; 39%)
Grupa I (<6 lat), n	14	3
Grupa II (6-10 lat), n	24	15
Grupa III (10-16 lat), n	16	16
Chłopcy, n (%)	33 (61)	23 (68)
Wiek w momencie diagnozy, lata, średnia, zakres	8,6 (3,7-15,4)	10,1 (4,7-15,5)
Czas trwania VIT, lata, średnia, zakres	3,6 (0,4-5,6)	3,5 (0,9-5,1)
Czas obserwacji, lata, średnia, zakres	6,0 (0,4-15,9)	10,4 (1,7-12,4)
Stosowanie VIT w momencie badania, n (%)	25 (46)	19 (56)
Protokół w fazie indukcji VIT, n (%)		
Standardowy	9 (16,7)	4 (11,8)
„Rush”	2 (3,7)	2 (5,8)
„Ultrarush”	43 (79,6)	28 (82,4)

W fazie indukcji stosowano produkt leczniczy Pharmedon w trzech różnych protokołach: standardowy, „rush”, „ultrarush”, a w fazie podtrzymującej produkt leczniczy typu depot (Alutard SQ) w dawce 100 µg co 4 tygodnie przez 1 rok oraz co 5-6 tygodni w kolejnych latach. Efekty leczenia oceniano co 18-24 miesiące do momentu zakończenia VIT po 3-5 latach. W celu oceny wpływu wieku na występowanie i stopień ciężkości reakcji systemowych predefiniowano trzy grupy wiekowe (patrz tabela wyżej).

Ponad połowa (56%) chorych została użądlna przez odpowiedniego owada, na którego jad byli uczuleni, dając łącznie 108 użądleń, a więc 1,2 użądlenia na osobę w przeliczeniu na wszystkich chorych w badaniu oraz 2,2 użądlenia na osobę w przeliczeniu na osoby ponownie

użądłone. Odsetek ponownych użądleń w ciągu jednego roku wynosi 0,23 na osobę, bez istotnej statystycznie różnicy pomiędzy chorymi leczonymi BV i VV.

Częstotliwość użądleń była większa w grupie młodszych pacjentów w grupie 1 - 0,41 na osobę na rok w porównaniu 0,21 ($p=0,005$) w grupie 2 i 0,15 ($p=0,001$) w grupie 3. Analiza regresji potwierdziła zależność ponownego użądlenia od wieku.

Spośród 32 chorych stosujących BV, 5 (15,6%) zgłosiło wystąpienie reakcji systemowych po 6 ponownych użądleniach. Spośród 16 chorych stosujących VV, reakcje systemowe wystąpiły tylko u 1 (5,9%) pacjenta po dwóch różnych użądleniach przez osę. 63% reakcji systemowych wystąpiło po pierwszym użądleniu od momentu rozpoczęcia VIT, 25% po drugim, a 12% po trzecim. Większość zgłaszanych użądleń (81%) występowała w czasie leczenia VIT, a 11% po zakończeniu leczenia, natomiast czas wystąpienia pozostałych użądleń jest niejasny. 7 z 8 reakcji systemowych wystąpiło przed zakończeniem leczenia VIT.

Wyniki badania Strizke 2013 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 30. Wyniki badania Strizke 2013.

Punkt końcowy	Strizke 2013	
	Jad pszczoły (N=54)	Jad osy (N=39)
Reakcja systemowa, n (%)	5/32 ponownie użądłonych (15,6)	1/17 ponownie użądłonych (5,9)

Reakcje systemowe po ponownym użądleniu występowały z różną częstością w zależności od wieku: w grupie 1 u 3,4% chorych, w grupie 2 u 4,3%, a w grupie 3 u 15,6% chorych. Obserwowano zależność pomiędzy częstością występowania reakcji systemowych po użądleniu, a wiekiem, jednak bez istotności statystycznej ($p=0,079$).

7.6 Wyss 1993

Badanie **Wyss 1993** było badaniem obserwacyjnym, prospektywnym. Celem badania była ocena bezpieczeństwa, immunogenności oraz skuteczności immunoterapii za pomocą wyciągów alergenowych jądów owadów adsorbowanych na wodorotlenku glinu (Alutard SQ, ALK) u chorych z przebytymi, ciężkimi, systemowymi, IgE-zależnymi reakcjami anafilaktycznymi wywołanymi użądleniem owadów błonkoskrzydłych.

Do analizy włączono 35 chorych (18 kobiet i 17 mężczyzn; średni wiek 43 lata, zakres: 10-75 lat). U wszystkich chorych wystąpiła wcześniej alergiczna reakcja systemowa po użądleniu owada: u 7 chorych reakcja II stopnia (objawy skórne takie jak obrzęk Quinckego bez poważnych objawów sercowo-oddechowych, u 10 chorych reakcja III stopnia (ciężkie objawy oddechowe), u 18 chorych reakcje stopnia IV (ciężkie objawy sercowo-naczyniowe) wg klasyfikacji Muellera. Przed rozpoczęciem leczenia sprawdzono za pomocą testów skórnych i testu RAST (radioalergosorpcji), czy alergia jest zależna od immunoglobulin E (IgE).

Wszyscy pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Alutard SQ (ustandaryzowana jakość) zawierający wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych adsorbowane na wodorotlenku glinu. 17 chorych było leczonych produktem zawierającym wyciągi alergenowe jadu pszczoły (BV, ang. *honeybee venom*), 13 chorych - produktem zawierającym wyciągi alergenowe jadu osy (YJV, ang. *yellow jacket venom*), a 5 chorych dwoma produktami (BV+YJV). Faza indukcja (zwiększania dawki) składała się z 17 zastrzyków podskórnych.

Zastrzyki od stężenia 20 do 10 000 SQ-U podawano raz w tygodniu, a następnie jeden zastrzyk raz na 2 tygodnie do momentu uzyskania dawki podtrzymującej również 100 000 SQ-U. Po uzyskaniu dawki podtrzymującej zastrzyki podawano w 4-tygodniowych odstępach czasowych.

Po każdym zastrzyku obserwowano pacjenta w poradni alergologicznej przez godzinę, a na kolejnej wizycie przeprowadzano wywiad w celu określenia występowania zdarzeń niepożądanych. Próbkę krwi na początku, w momencie osiągnięcia dawki podtrzymującej, a następnie, po roku, po 2 i 3 latach od momentu rozpoczęcia leczenia. Oznaczono stężenia przeciwciał IgE (całkowite i swoiste), IgG (swoiste) i IgG4 (swoiste).

W fazie indukcji (zwiększania dawki), u jednej trzeciej chorych wystąpiły duże reakcje miejscowe (1 na 43 zastrzyki), pojawiające 2-4 h po zastrzyku i trwające 24-28 h. U 3 chorych z alergią na jad pszczoły wystąpiły łagodne reakcje systemowe stopnia I lub II (1 na 139 zastrzyków). Dziesięciu pacjentów zgłaszało objawy, które uznano za objawy o podłożu innym niż alergiczne. Po osiągnięciu dawki podtrzymującej, nie odnotowano żadnych reakcji systemowych.

Spośród 35 chorych, 11 zostało ponownie użądlnych przez odpowiedniego owada po osiągnięciu dawki podtrzymującej (łącznie 19 użądleń). Tylko w jednym przypadku (u jednego pacjenta) wystąpiła łagodna reakcja systemowa stopnia II (po 2,5 roku leczenia), przy czym poprzednie dwa użądlenia (jedno na rok, a drugie na 2 miesiące wcześniej) były dobrze tolerowane.

W czasie badania nie zaobserwowano zmian w stężeniu IgE całkowitych (brak danych). Po roku leczenia poziom swoistych IgE u chorych z alergią na jad osy i pszczoły był znacznie mniejszy niż przed leczeniem. W przypadku przeciwciał IgG i IgG4, obserwowano znaczny wzrost, nawet we wczesnej fazie zwiększania dawki (wyniki przedstawiono w tabeli poniżej).

Tab. 31. Wyniki badania Wyss 1993.

Punkt końcowy	Wyss 1993 (N=35)
Poziom specyficznych IgE*, PRU/ml, mediana (wyniki dla chorych z alergią na jad pszczoły/osy)	
Przed leczeniem	4,6 / 3,0
Osiągnięcie dawki podtrzymującej	3,4 / 1,8
Po roku leczenia	3,2 / 1,3
Po 2 latach leczenia	2,5 / 0,9
Po 3 latach leczenia	2,0 / 0,7 (u 17 chorych)
Poziom specyficznych IgG*, %, mediana (wyniki dla chorych z alergią na jad pszczoły/osy)	
Przed leczeniem	51,2 / 29,6
Osiągnięcie dawki podtrzymującej	94,4 / 70,4
Po roku leczenia	117,8 / 89,3
Po 2 latach leczenia	129,1 / 92,4
Po 3 latach leczenia	123,7 / 89,9
Poziom specyficznych IgG4*, %, mediana (wyniki dla chorych z alergią na jad pszczoły/osy)	
Przed leczeniem	34,3 / 12,6

Punkt końcowy	Wyss 1993 (N=35)
Osiągnięcie dawki podtrzymującej	77,2 / 39,1
Po roku leczenia	77,8 / 71,7
Po 2 latach leczenia	103,6 / 107,4
Po 3 latach leczenia	123,2 / 114,2
Rekcje po powtórnych użądleniu	
Reakcja systemowa, n (%)	1/11 ponownie użądlnych (reakcja łagodna po 2 użądleniach dobrze tolerowanych)
Bezpieczeństwo (tolerancja)	
Reakcje systemowe, n (%)	3 (8,6%; w fazie indukcji, w fazie podtrzymującej nie występowały)
Duże reakcje miejscowe, n (%)	33% (w fazie indukcji), 0% (w fazie podtrzymującej)

*dane odczytane z wykresów.

Wyniki badania potwierdzają dobrą wykonalność produktu Alutard SQ, co wykazano w badaniu klinicznym (Mosbech 1986) przeprowadzonym w populacji chorych leczonych tylko wyciągiem alergenowym jadu osy.

Według autorów badania, immunoterapia za pomocą produktu Alutard SQ może być uważana za terapię o podobnej skuteczności do produktów zawierających wodne roztwory wyciągów alergenowych, które powodują więcej zdarzeń niepożądanych, a więc może być cenną alternatywą dla tych produktów, w szczególności kiedy nie jest konieczna natychmiastowa ochrona.

7.7 Ocena jakości badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016): „badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją, w innych przypadkach (badania bez randomizacji lub badania retrospektywne) za pomocą kwestionariusza NOS, natomiast badania jednoramienne w skali NICE.

Ocenę jakości badań dotyczących efektywności praktycznej produktu leczniczego Alutard SQ przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 32. Ocena jakości badań jednoramiennych kohortowych wg skali *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS).

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
Gastaminza 2003	wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	nie	brak charakterystyki	łączenie rekordów (b*)	tak (a*)	tak (a*)	5/9
Lang, Hawranek 2006	łączenie rekordów (b)	reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków (a*)	Pacjenci do grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej (b)	brak opisu (b)	istotna różnica wieku pomiędzy grupami	ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia	tak (a*)	brak opisu	2/9
Strizke 2013	w sposób właściwy reprezentuje wiek chorych w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	ustrukturyzowany wywiad (b*)	nie (b)	istotna różnica w liczności pacjentów w grupach	rekorde (b*)	tak (3-5 lat leczenia VIT) (a*)	tak (a*)	6/9

Tab. 33. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.

Pytanie	Wyss 1993	Saulite 2017	Gür Centikaya 2018
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	bd	nie	nie
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	tak	tak	tak

Pytanie	Wyss 1993	Saulite 2017	Gür Centikaya 2018
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	nie	tak	nie
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	tak	tak	tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	tak	nie	nie
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	nie	nie	nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	tak	tak	tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	nie	tak	tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	4/8	5/8	4/8

8 Dodatkowe dowody naukowe

8.1 Alessandrini 2006

Badanie **Alessandrini 2006** to otwarte badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii alergenowej jadem (VIT) z zastosowaniem różnych produktów i schematów leczenia u chorych z alergią na jad osy. Do badania włączono łącznie 107 chorych spełniających następujące kryteria: wystąpienia reakcji systemowej co najmniej stopnia I (wg klasyfikacji Muellera), ryzyko narażenia na użądlenie lub obniżona jakość życia ze względu na strach przed użądleniami, pozytywny wynik testów skórnych oraz pozytywny wynik testu RAST wskazujący na obecności swoistych przeciwciał IgE w surowicy. Wszyscy chorzy stosowali produkty zawierające wyciągi alergenowe jadu osy, w tym 43 chorych wodne roztwory wyciągów alergenowych (Aquagen SQ; dane Wnioskodawcy) w fazie inicjującej i podtrzymującej, 34 chorych - wyciągi alergenowe typu depot (Alutard SQ; dane Wnioskodawcy) w fazie inicjującej i podtrzymującej, a 29 chorych Aquagen SQ w fazie inicjującej oraz Alutard SQ w fazie podtrzymującej.

W fazie inicjującej u chorych leczonych produktem Alutard SQ (34) wystąpiły dwie reakcje miejscowe i 2 reakcje systemowe, a u chorych leczonych produktem Aquagen SQ (73) jedna reakcja systemowa i 31 reakcji miejscowych. Natomiast, w fazie podtrzymującej nie wystąpiły żadne istotne działania u chorych, z wyjątkiem kilku miejscowych rumieni leczonych kortykosteroidami.

W grupie chorych leczonych produktem Aquagen SQ 20 (46,5%) chorych zostało ponownie użądlnionych po roku leczenia, a w grupie chorych leczonych produktem Alutard SQ 19 chorych (9 [31,0%] leczonych tylko w fazie podtrzymującej, 10 [29,4%] w obu). U wszystkich chorych wystąpiły miejscowe zdarzenia niepożądane, w tym rumień miejscowy niewymagający leczenia, z wyjątkiem jednego chorego stosującego Aquagen SQ, użądlnionego dwa razy w ciągu kilku dni, u którego wystąpiła reakcja systemowa po drugim użądleniu.

Zdaniem autorów, wyniki badania wskazują, że u chorych leczonych produktami typu depot w porównaniu do roztworów wodnych występowało mniej zdarzeń niepożądanych, co potwierdza wyniki innych badań.

8.2 Biló 2012

W randomizowanym badaniu Biló 2012 porównywano oczyszczone i nieoczyszczone roztwory wodne wyciągów alergenowych (odpowiednio Aquagen SQ i Pharmalgen) stosowane w fazie inicjującej, u chorych z alergią na jad pszczoły z normalnym wyjściowym stężeniem tryptazy w komórkach tucznych, u których wystąpiła reakcja systemowa co najmniej II stopnia (wg Muellera) po użądleniu pszczoły. W fazie podtrzymującej chorzy leczeni wcześniej produktem Aquagen oraz chorzy leczeni produktem Pharmalgen, u których wystąpiła reakcja systemowa, zaczęli przyjmować produkt leczniczy typu depot (Alutard SQ), a chorzy leczeni produktem Pharmalgen, u których nie wystąpiła reakcja systemowa kontynuowali to leczenie w fazie podtrzymującej. W badaniu wzięło udział 80 chorych, z czego w fazie podtrzymującej leczenie Alutardem SQ przyjmowało 51 pacjentów.

15 z 51 (13,6%) chorych leczonych w fazie podtrzymującej produktem typu depot zostało ponownie użądlnych (spontaniczne użądlenie), z czego, u wszystkich tych chorych ponowne użądlenie przez owada nie spowodowało wystąpienia działań niepożądanych, z wyjątkiem jednego chorego, u którego wystąpiła łagodna reakcja systemowa podczas VIT.

W grupie stosującej w fazie inicjującej nieoczyszczone wyciągi alergenowe (produkt Pharmalgen) reakcje systemowe występowały częściej. W czasie fazy podtrzymującej (1 rok) nie raportowano żadnych reakcji systemowych w każdej z grup. **Zdaniem autorów badania, pomimo braku grupy kontrolnej, wyniki badania pośrednio potwierdzają lepszy profil bezpieczeństwa produktu Alutard SQ.**

8.3 Cadario 2004

Badanie **Cadrio 2004** to otwarte, niekontrolowane badanie, w którym oceniano działanie produktu Pharmalgen, zawierającego roztwory wodne wyciągów alergenowych, oraz produktu Alutard SQ, zawierającego wyciągi alergenowe w formie depot, u 45 chorych z alergią na jad osy lub pszczoły, u których wystąpiła reakcja systemowa co najmniej II stopnia (wg klasyfikacji Muellera) po użądleniu osy lub pszczoły. W badaniu analizowano występowanie działań niepożądanych leczenia oraz występowanie reakcji w przypadku wystąpienia ponownego użądlenia.

W fazie inicjującej, działania niepożądane występowały u 6 (22,2%) chorych leczonych produktem Alutard SQ, w tym u 2 (7,4%) wystąpiły reakcje systemowe II stopnia, a u 4 (14,8%) wystąpił obrzęk lub rumień. Natomiast w grupie stosującej Pharmalgen również u 2 (11,1%) chorych wystąpiły reakcje systemowe II stopnia, a u 6 (38,8%) - obrzęk lub rumień (łącznie u 9 [50%] chorych). W fazie podtrzymującej wystąpiła tylko jedna reakcja systemowa (złe samopoczucie, pocenie się, suchość w ustach) tylko u jednego chorego w grupie stosującej Pharmalgen.

Analiza wykazała, że działania niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej Pharmalgen ($p=0,0264$). W przypadku rozważeniu występowania działań niepożądanych w odniesieniu do liczby podanych dawek osiągnięto wyższy poziom istotności statystycznej ($p<0,0001$).

Wyniki wskazują na zbliżoną skuteczność dwóch produktów do VIT. Spośród wszystkich chorych, 6 (22,2%) i 7 (27,7%) chorych leczonych odpowiednio produktem Alutard SQ i Pharmalgen, zostało użądlnych co najmniej raz po 3 latach od rozpoczęcia VIT. U wszystkich chorych po każdym kolejnym użądleniu występowała reakcje miejscowe niewymagająca leczenia.

8.4 Malling 1985

Celem badania **Malling 1985** była ocena skuteczności klinicznej, działań niepożądanych oraz parametrów *in vivo* i *in vitro* immunoterapii alergenowej jadem (VIT) w dwóch schematach „cluster”, różniącymi się odstępem pomiędzy podaniami równym 7 lub 14 dni (w fazie inicjującej) u chorych, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po użądleniu owada. Diagnozę alergii na jad osy u pacjentów potwierdzono za pomocą testu śródskórnego i testu RAST.

W fazie inicjującej (zwiększania dawki) pacjenci otrzymywali produkt Aquagen (wyciąg liofilizowany), a w fazie podtrzymującej produkt Alutard SQ (wyciąg alergenowy jadu adsorbowany na wodorotlenku glinu).

Spośród 25 chorych włączonych, 21 ukończyło badanie (12 w schemacie 7-dniowym i 9 w 14-dniowym). Systemowe zdarzenie niepożądane obserwowano u 5 chorych, a reakcje miejscowe u prawie wszystkich chorych. Systemowe zdarzenia niepożądane obejmowały dwa przypadki wstrząsu anafilaktycznego (dawki skumulowane odpowiednio 50 i 75 µg), jeden przypadek reakcji typu III (gorączka, wysypka skórna, ból mięśni i stawów; dawka skumulowana 94 µg), jeden pacjent z ciężkim złuszcającym zapaleniem skóry (dawka skumulowana 18 µg) i jeden pacjent z uporczywym świądem (jak się okazało spowodowany świerzbem). We wszystkich przypadkach, poza jednym wstrząsem anafilaktycznym, chorzy zostali wykluczeni z badania. Występowanie zarówno miejscowych, jak i systemowych reakcji nie było skorelowane z testami skórnymi i testami RAST przed leczeniem, poprzednia reakcję systemową ani ze zmianami poziomu IgE oraz wyników testu RAST podczas leczenia.

W celu oceny skuteczności klinicznej przeprowadzono próbę prowokacyjną u 16 chorych po 4-12 miesiącach leczenia. Wszyscy pacjenci dobrze tolerowali użądlenie owada podczas próby prowokacyjnej, u żadnego z nich nie rozwinęła się reakcja systemowa, co wskazuje na skuteczność kliniczną równą 100% (95%CI: 79-100%). Tylko u kilku chorych wystąpiły reakcje miejscowe powyżej 10 cm. Wyniki testów skórných wskazują, że wzrost wrażliwości obserwowano u niewielu pacjentów (dawka podtrzymująca). Nie obserwowano wzrostu wrażliwości na jad osy po 6 miesiącach leczenia.

Autorzy badania wskazują, że immunoterapia jadem w schemacie „cluster” (oba analizowane warianty) jest wysoce skuteczna przy niższej częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych. Zastosowanie takiego schematu VIT zapewnia szybką ochronę pacjentów i zmniejsza koszty poprzez zredukowanie liczby konsultacji.

8.5 Oude Elberink 2002 / Oude Elberink 2009

Celem badań **Oude Elberink 2002** i **Oude Elberink 2009** była ocena jakości życia u chorych z alergią na jad osy, u których wystąpiła co najmniej jedna reakcja systemowa (Oude Elberink 2002)/reakcja skórna (Oude Elberink 2009) leczonych VIT w porównaniu do braku terapii, wyposażenie jedynie w urządzenia do samodzielnego podawania adrenaliny (EpiPen). Metodykę badań przedstawiono w rozdz. 4.2.1.

W nierandomizowanej części badań Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009 wzięło udział odpowiednio 74 (w tym 60 wybrało leczenie VIT i 14 chorych brak aktywnego leczenia, wyposażenie w EpiPen) i 26 chorych (w tym 11 wybrało leczenie VIT i 15 chorych brak aktywnego leczenia, wyposażenie w EpiPen). Ocenę skuteczności przeprowadzono u 66 chorych w badaniu Oude Elberink 2002 oraz u 18 chorych w badaniu Oude Elberink 2009, którzy wypełnili kwestionariusze po roku leczenia.

W obu badaniach początkowe wartości dla obu grup były zbliżone. Po roku leczenia, w odpowiednich grupach chorych stosujących Alutard SQ wyniki były istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do początkowych, co wskazuje na lepszą jakość życia chorych, zarówno w badaniu Oude Elberink 2002 (z 2,84 na 4,29, $p < 0,0001$), jak i w badaniu Oude Elberink 2009 (z 4,60 na 5,52, $p = 0,008$). Zmiany w odpowiednich grupach EpiPen w obu badaniach były nieistotne statystycznie.

Wyniki wskazują, że poprawa jakości życia u chorych z alergią na jad owadów leczonych VIT (Alutard SQ) jest klinicznie istotna dla pacjentów.

8.6 Patella 2012

Patella 2012 to randomizowane badanie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo Immunoterapii alergenowej jadem (VIT) przy zastosowaniu trzech różnych schematów zwiększania dawki produktu leczniczego w fazie indukcji: „*ultrarush*” (A; 27 chorych), „*rush*” (B; 25 chorych) i „*slow*” (schemat tygodniowy - C; 24 chorych) w populacji pacjentów, u których wystąpiła systemowa reakcja anafilaktyczna po użądleniu osy lub pszczoły. W fazie zwiększania dawki stosowano produkt leczniczy Aquagen SQ, a w fazie podtrzymującej produkt Alutard SQ. Produkty zawierały wyciągi alergenowe odpowiedniego jadu (pszczoły lub osy) w zależności od typu alergii pacjenta.

W fazie indukcji duża reakcja miejscowa (zdefiniowane jako obrzęk o średnicy większej niż 10 cm, utrzymujący się ponad 24 h) wystąpiła w przypadku 7/351 zastrzyków (1,99%) w grupie A, 12/375 (3,2%) w grupie B oraz 13/356 (3,6%) w grupie C. Systemowe reakcje anafilaktyczne wystąpiły tylko w grupie B (2/375; 0,9%) i w grupie C (1/356; 0,56%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna we wszystkich trzech grupach (1,99-3,9% podanych zastrzyków).

W fazie podtrzymującej systemowe reakcje anafilaktyczne występowały częściej u chorych stosujących produkty zawierający wyciągi alergenowe jadu pszczoły. W fazie podtrzymującej odnotowano 8/810 (0,99%) zdarzeń niepożądanych w grupie A, 11/750 (1,46%) w grupie B oraz 12/440 (2,7%) w grupie C. **Podczas całego badania przy zastosowaniu schematu „ultrarush” występowało mniej zdarzeń niepożądanych niż przy schemacie tygodniowym („slow”).**

Nie obserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych przy zmianie produktu Aquagen SQ na Alutard SQ po osiągnięciu dawki podtrzymującej.

Spośród 76 chorych w fazie podtrzymującej, 34 zostało przypadkowo ponownie użądlnionych. U 23 chorych nie wystąpiły żadne miejscowe czy systemowe reakcje alergiczne. U pozostałych 11 chorych odnotowano 8 przypadków dużych reakcji miejscowych (3 w grupie A, 3 w grupie B i 2 w grupie C) oraz 3 systemowe reakcje anafilaktyczne (po 1 w każdej grupie).

8.7 Quercia 2006

Badanie Quercia 2006 to otwarte, niekontrolowane badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo komercyjnie dostępnych preparatów do immunoterapii jadem (Aquagen SQ w schemacie „*cluster*” i „*rush*” zwiększania dawki w fazie indukcji oraz Alutard SQ w schemacie „*cluster*”) podawanych przez co najmniej 5 lat w populacji pacjentów z nadwrażliwością na jad pszczoły miodnej, u których wystąpiła reakcja systemowa co najmniej 2 stopnia (wg Muellera) po użądleniu pszczoły. W badaniu wzięło udział 70 chorych, z czego 68 ukończyło badanie (2 chorych zrezygnowało po roku z powodów osobistych).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w fazie indukcji była znacznie mniejsza w grupie stosującej Alutard SQ w porównaniu grupy stosującej Aquagen SQ w schemacie „*rush*” - odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane wyniosły odpowiednio 13,7%

i 57,9% ($p=0,0032$). W fazie podtrzymującej, częstość występowania zdarzeń niepożądanych również była znacznie mniejsza w grupie Alutard SQ w porównaniu do grupy Aquagen w schemacie „rush”. W fazie podtrzymującej wszystkie zdarzenia niepożądane były systemowe, natomiast w fazie indukcji zarówno systemowe, jak i miejscowe.

Ponad połowa chorych z każdej grupy, którzy ukończyli badanie została ponownie użądlnona raz lub dwa razy (w sposób naturalny). Po użądleniu u żadnego pacjenta nie wystąpiła zdarzenia niepożądane inne niż uczucie dyskomfortu w miejscu użądlenia.

Produkt Alutard SQ w schemacie „cluster” tak samo skutecznym jak produkt Aquagen SQ w schemacie „rush” przy lepszym profilu bezpieczeństwa.

8.8 Rueff 2004

Badanie **Rueff 2004** to badanie prospektywne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo różnych schematów prowadzenia immunoterapii jadem (VIT) z użyciem produktu leczniczego Aquagen SQ (wodny roztwór wyciągu alergenowego) lub produktu Alutard SQ (wyciąg alergenowy adsorbowany na wodorotlenku glinu) w leczeniu alergii na jad pszczoły miodnej (HBV).

Do badania włączono 65 chorych (42 mężczyzn, 23 kobiety; wiek 17-75 lat), u których wystąpiła systemowa reakcja anafilaktyczna po użądleniu pszczoły miodnej. Pacjentów przydzielono kolejno do trzech grup (A, $n=21$, B, $n=21$ i C, $n=23$). W grupie A i B w fazie indukcji (zwiększania dawki) chorzy stosowali produkt Aquagen SQ w schemacie „rush”, a w grupie C - produkt Alutard SQ w tygodniowych odstępach (schemat konwencjonalny „slow”). Natomiast w fazie podtrzymującej w grupie A pacjenci przyjmowali produkt Aquagen SQ (co 4 tyg.), a w grupie B i C - produktu Alutard SQ (odpowiednio co 8 i 4 tyg.). Rutynowe badania przeprowadzono po 6 i 12 miesiącach od osiągnięcia dawki podtrzymującej, a następnie co 12 miesięcy do 3 lat. Próbę prowokacyjną przeprowadzono po 6-12 miesiącach leczenia.

W fazie zwiększania dawki częstość występowania dużych reakcji miejscowych w stosunku do liczby podań (zastrzyków) była większa w grupie A i B (53-693, 7,6%) w porównaniu do grupy C (8/206, 3,9%; $p=0,059$). Odsetek pacjentów, u których wystąpiła reakcja systemowa był większy w grupie A i B (13/42, 31,0%) niż w grupie C (3/23, 13,0%; $p=ns$).

Po osiągnięciu dawki podtrzymującej 3 pacjentów przerwało leczenie (dwóch z powodu drobnych zdarzeń niepożądanych i jeden z powodu diagnozy raka jelita grubego). W fazie podtrzymującej, duże reakcje miejscowe występowały częściej przy stosowaniu produktu Aquagen (85/172 zastrzyki; 49,4%) niż produktu Alutard SQ (58/478 zastrzyków; 12,1%; $p>0,001$). Stosowanie produktu Aquagen SQ powodowało również łagodne lub umiarkowane systemowe reakcje anafilaktyczne (12/172 zastrzyki; 7,0%) częściej niż w przypadku stosowania produktu Alutard SQ (8/478; 1,7%; $p<0,001$).

Próbie prowokacyjnej poddano 49 pacjentów z żyjącą pszczolą po 6-12 miesiącach, z czego 41 chorych tolerowało użądlenie bez wystąpienia systemowej reakcji anafilaktycznej, a 7 chorych zostało dodatkowo użądlnionych przez osę w terenie. Dodatkowo 7 chorych zostało przypadkowo użądlnionych przez pszczolę poza próbą prowokacyjną, z czego u jednego chorego wystąpiła systemowa reakcja anafilaktyczna. W ramach próby prowokacyjnej łagodne do ciężkich systemowe reakcje anafilaktyczne wystąpiły u 3 (z 19; 15,8%) chorych w grupie A, 2 (z 16; 12,5%) chorych w grupie B oraz 3 (z 14; 21,4%) chorych w grupie C (brak różnic istotnych statystycznie). Przy uwzględnieniu pacjentów użądlnionych poza szpitalem

ponad 80% chorych w każdej grupie (łącznie 48/56; 85,7%) tolerowało użądlenie bez wystąpienia systemowej reakcji anafilaktycznej.

Podsumowując, skuteczność terapeutyczna preparatów wodnych oraz preparatów typu depot zawierających jad pszczoły stosowanych w immunoterapii jadem (VIT) jest podobna. Preparaty typu depot mają jednak przewagę na roztworami wodnymi wyciągów alergenowych w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Według autorów publikacji, początkowe zastosowanie preparatu wodnego do VIT w schemacie „rush”, a następnie preparatu typu depot wydaje się być odpowiednim schematem leczenia.

9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa na stronach Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) oraz Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) dla produktu leczniczego Alutard SQ.

9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu produktu leczniczego Alutard SQ nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa - dostęp 12.02.2020 r.

9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Alutard SQ (EMA) – dostęp 12.02.2020 r.

9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Alutard SQ (FDA) - dostęp 12.02.2020 r.

9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

Poszukiwano zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych produktu leczniczego Alutard SQ w bazach *European database of suspected adverse drug reaction report* oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

W bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* nie odnaleziono zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych produktu leczniczego Alutard SQ, w związku z czym w poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących wyciągi alergenowe jadu osy odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2020) prowadzonej przez EMA - dostęp 12.02.2020 r. We wspomnianej bazie nie zidentyfikowano

zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących wyciągi alergenowe jadu pszczoły.

Tab. 34. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących wyciągi alergenowe jadu osy.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	0	0	0
Zaburzenia serca	6	2	8
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	0	0	0
Zaburzenia ucha i błędnika	1	0	1
Zaburzenia endokrynologiczne	0	0	0
Zaburzenia oka	3	0	3
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	25	0	25
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	75	6	81
Zaburzenia wątroby	0	0	0
Zaburzenia układu immunologicznego	89	2	91
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3	1	4
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	8	1	9
Nieprawidłowe wyniki badań	11	0	11
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	0	0	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5	0	5
Choroby nowotworowe	5	0	5
Zaburzenia układu nerwowego	37	2	39
Ciąża, połóg i okres okotoporodowy	0	0	0
Problemy związane z produktem	1	0	1
Zaburzenia psychiczne	6	1	7
Zaburzenia nerek i układu moczowego	3	0	3
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	3	0	3
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	36	1	37
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	57	3	60
Sytuacje społeczne	0	0	0
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	8	0	8
Zaburzenia naczyniowe	24	2	26
Łącznie	190	8	198

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 12.02.2020 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących Alutard SQ (wszystkie alergeny) odnalezione w bazie *VigiAccess*[™] (WHO-UMC 2020) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 12.02.2020 r.

Tab. 35. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących Alutard SQ.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	21
Zaburzenia serca	138
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	4
Zaburzenia ucha i błędnika	31
Zaburzenia endokrynologiczne	2
Zaburzenia oka	117
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	267
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	927
Zaburzenia wątroby	5
Zaburzenia układu immunologicznego	707
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	149
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	102
Nieprawidłowe wyniki badań	147
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	16
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	65
Choroby nowotworowe	9
Zaburzenia układu nerwowego	304
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	3
Problemy związane z produktem	3
Zaburzenia psychiczne	96
Zaburzenia nerek i układu moczowego	11
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	6
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	841
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	848
Sytuacje społeczne	2
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	20
Zaburzenia naczyniowe	238
Łącznie	5 058

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 12.02.2020 r.

10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wyciągów alergenowych jądów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły) adsorbowanych na wodorotlenku glinu (produkt leczniczy Alutard SQ®) w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu alergii na jad owadów błonkoskrzydłych oraz obecną praktykę kliniczną, jako komparator dla produktu leczniczego Alutard SQ wybrano immunoterapię jadem stosowaną w ramach obecnie istniejących procedur (leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnego, w tym także Alutard SQ®). W związku z tym, że produkt ten jest zarejestrowany i stosowany od wielu lat jego skuteczność i bezpieczeństwo są powszechnie uznane. Mając jednakże na względzie potrzebę przedstawienia Analizy klinicznej w ramach oceny technologii medycznych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanego produktu porównano analizowany produkt zarówno z placebo oraz innymi wyciągami alergenowymi jądów owadów błonkoskrzydłych.

Do dnia 28 stycznia 2020 r. zidentyfikowano 6 randomizowanych badań klinicznych, w tym trzy badania oceniające tylko skuteczność (badania Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2007, Oude Elberink 2009), dwa badania oceniające tylko bezpieczeństwo (badanie VISYT oraz Quercia 2001) oraz jedno badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo (badanie Mosbech 1986) produktu leczniczego Alutard SQ w populacji chorych z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych - osy. Ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak możliwości oceny skuteczności leczenia wnioskowanej interwencji w populacji chorych z alergią na jad pszczoły na podstawie randomizowanych badań klinicznych. W ramach niniejszej analizy zidentyfikowano dwa randomizowane badanie kliniczne, w którym populację stanowili chorzy z alergią na jad pszczoły (badania VISYT oraz Quercia 2001), jednakże badanie te oceniają jedynie bezpieczeństwo stosowania immunoterapii jadem w tej populacji chorych, a nie skuteczność tego leczenia.

Włączone do analizy badania były kontrolowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją. Badania VISYT, Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009 są badaniami otwartymi (brak zaślepienia), natomiast w pozostałych badaniach nie podano informacji dotyczących zaślepienia. Zgodnie z oceną jakości badań klinicznych wg Cochrane, w zakresie randomizacji i ukrycia kodu randomizacji w większości badań ryzyko błędów systematycznego jest nieznane ze względu na brak danych. Analizowane badania charakteryzują się nieznanym (badanie Oude Elberink 2007, Mosbech 1986 i Quercia 2001) lub wysokim (badanie VISYT, Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009) ryzykiem błędów systematycznego w zakresie zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów, przy czym w badaniu VISYT główne wyniki badania (duże reakcje miejscowe i reakcje systemowe) można uznać za obiektywne punkty końcowe. Można więc sądzić, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędów związane z bariernym zaślepieniem oceny efektów. W zakresie pozostałych domen większość badań charakteryzowała się niskim ryzykiem błędów systematycznego, z wyjątkiem badania Oude Elberink 2007 (nieznane ryzyko w zakresie domen „Niekompletność wyników” i „Selektywne raportowanie”) oraz badania Quercia 2001 (nieznane ryzyko w zakresie domen „Niekompletność wyników”).

W skali Jadad najwyżej oceniono badania Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009 (umiarkowana jakość ze względu na brak zaślepienia - badania otwarte). Pozostałe badania włączone do przeglądu oceniono na 1-2 punkty w skali Jadad, ze względu na otwarty charakter badania oraz brak opisu randomizacji i/lub opisu chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania.

W badaniach Oude Elebrink 2002 i 2009 oceniano tylko jakość życia chorych stosujących produkt leczniczy Alutard SQ w porównaniu do chorych nieleczonych (placebo), wyposażonych we wstrzykiwacz adrenaliny do samodzielnego podawania (EpiPen). Nie zidentyfikowano innych badań oceniających stosowanie produktu Alutard SQ w porównaniu do braku aktywnego leczenia (placebo), co stanowi ograniczenie przeprowadzonej analizy.

Do przeglądu, poza badaniami Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009, włączono również randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie produktu leczniczego Alutard SQ w porównaniu z innymi produktami zawierającymi wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych (badania Oude Elberink 2007, VISYT, Mosbech 1986 oraz Quercia 2001).

W badaniach Oude Eleberink 2002 i Mosbech 1986 w celu oceny skuteczności przeprowadzono próbę prowokacyjną (celowe użądlenie przez odpowiedniego owada, którego jad wywołuje alergię u danego chorego). W badaniu Mosbech 1986 oceny efektów leczenia nie przeprowadzono tylko u niektórych chorych (19 chorych z 24 kontynuujących leczenie).

W ramach analizy skuteczności nie przeprowadzono metaanalizy ze względu na zastosowanie różnych technologii opcjonalnych (w badaniach Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009 jako komparator przyjęto brak aktywnego leczenia, w badaniu Oude Elberink 2007 - preparat Purethal zawierający modyfikowany wyciąg alergenowy jadu, a w badaniu Mosbech 1986 komparatory stanowiły produkty Aquagen SQ i Pharmedgen - wodne roztwory alergenów jądów owadów). Nie prowadzono metaanalizy wyników badań Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009 ze względu na heterogeniczność analizowanych populacji (w badaniu Oude Elberink 2002 analizowano chorych, u których wystąpiła reakcja systemowa, a w badaniu Oude Elberink 2009 - chorych, u których wystąpiła reakcja skórna po użądleniu owada).

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyniki bezpieczeństwa w badaniach VISYT, Mosbech 1986 oraz Quercia 2001. Do podstawowych różnic uniemożliwiających przeprowadzenie wiarygodnej metaanalizy włączonych badań należą:

- różne komparatory stosowane w zidentyfikowanych badaniach dla produktu leczniczego Alutard SQ;
- sposób raportowania punktów końcowych;
- różne fazy oraz schematy leczenia oceniane w badaniach;
- heterogeniczność populacji włączonych do badań.

W ramach niniejszej analizy odnaleziono również badania dotyczące efektywności praktycznej produktu leczniczego Alutard SQ. Głównym ograniczeniem badań włączonych do analizy była niewielka liczebność populacji. Według autorów badania VISYT, w celu wykazania różnic w częstości występowania reakcji systemowych u chorych wymagałoby włączenia co najmniej 900 chorych do badania.

Włączone do raportu opracowania wtórne dotyczyły skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania immunoterapii jadem u chorych z alergią na jad owadów. We włączonych przeglądach systematycznych, poza produktem leczniczym Alutard SQ, analizowano również

inne produkty lecznicze. Opracowania wtórne charakteryzowały się umiarkowaną (Boyle 2012) lub niską jakością (Dhami 2017 i Park 2015) w skali AMSTAR 2.

11 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wyciągów alergenowych jądów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły) adsorbowanych na wodorotlenku glinu (produkt leczniczy Alutard SQ®, ALK Abello A/S) w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E.

Zgodnie z aktualną listą leków refundowanych w Polsce, w analizowanym wskazaniu nie jest obecnie refundowana żadna substancja czynna/produkt leczniczy w ramach żadnej grupy limitowej (Obwieszczenie MZ). Obecnie w Polsce leczenie przyczynowe alergii na jad owadów błonkoskrzydłych jest refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach leczenia szpitalnego (w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów [JGP] o kodach S33 [Choroby alergiczne > 17 r.ż.] i P32 [Alergie - odczulanie]) (Zarządzenie 184/2019/DSOZ) oraz w ramach leczenia ambulatoryjnego (w ramach świadczeń zabiegowych o kodzie grupy Z101) (Zarządzenie 182/2019/DSOZ). Odpowiednie wyceny na podstawie zarządzeń zebrano w poniższej tabeli. W przypadku leczenia szpitalnego w ramach grup P32 i S33 finansowane są procedury „Podanie szczepionki na jady owadów (metodą szybką) - kurs wstępny” o kodzie 99.122 oraz „Podanie szczepionki na jady owadów - dawka podtrzymująca” o kodzie 99.123. W przypadku leczenia ambulatoryjnego finansowana jest procedura „Podanie szczepionki na jady owadów - dawka podtrzymująca” o kodzie 99.123.

W związku z powyższym komparatorem dla wnioskowanej terapii jest immunoterapia jadem stosowana w ramach obecnie istniejących procedur, w ramach których w leczeniu podtrzymującym refundowany jest również wnioskowany produkt.

W ramach Analizy Klinicznej w celu oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanego produktu leczniczego przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa (badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla produktu Alutard SQ) w systemach baz danych: PubMed (MEDLINE), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 28 stycznia 2020 r. oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestracje leków. Jako komparatory dla produktu leczniczego Alutard SQ przyjęto zarówno brak aktywnego leczenia (placebo), jak i inne produkty, zawierające wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych, stosowane w immunoterapii jadem (VIT).

Zidentyfikowano sześć randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie produktu leczniczego Alutard SQ w populacji chorych z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych (osy lub pszczoły). W dwóch badaniach (Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009) oceniano jakość życia chorych stosujących Alutard SQ oraz chorych wyposażonych w zastrzyki z adrenaliną do samodzielnego podania (brak aktywnego leczenia; placebo). Nie zidentyfikowano innych badań porównujących Alutard SQ i placebo, co może wynikać z faktu, że brak aktywnego leczenia u chorych z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych, u których w przypadku użądlenia mogą wystąpić reakcje zagrażające życiu, może być uznawane za nieetyczne. Wydaje się więc mało prawdopodobne, że badania oceniające stosowane VIT vs placebo będą kontynuowane (Dhimi 2017).

W pozostałych badaniach (Oude Elberink 2007, VISYT, Mosbech 1986 i Quercia 2001) oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo produktu leczniczego Alutard SQ w porównaniu z innymi produktami zawierającymi wyciągi alergenowe jądów owadów (głównie roztworu wodnego).

W skali Jadad najwyżej oceniono badania Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009 (umiarkowana jakość ze względu na brak zaślepienia - badania otwarte). Pozostałe badania włączone do przeglądu oceniono na 1-2 punkty w skali Jadad, ze względu na otwarty charakter badania oraz brak opisu randomizacji i/lub opisu chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania. Autorzy badania VISYT wskazują na trudności w przeprowadzeniu badania podwójnie zaślepionego przy porównywaniu różnych produktów wymagających różnego schematu podawania (objętość, procedury, rozcieńczenia, itp.).

W ramach analizy skuteczności przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia, przeprowadzonych prób prowokacyjnych, dodatkowo również wyniki testów skórnych i pomiarów poziomu specyficznych przeciwciał w surowicy, natomiast w analizie bezpieczeństwa częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Wyniki w niektórych badaniach nie są przedstawione w populacji wszystkich chorych włączonych do badania, w szczególności wyniki próby prowokacyjnej, która jest przeprowadzana tylko u chorych, którzy wyrażą zgodę na jej przeprowadzenie.

Przegląd badań wykazał, że leczenie za pomocą immunoterapii jadem owadów (w tych badaniach produkt Alutard SQ) zwiększa znacząco jakość życia, w porównaniu do braku aktywnego leczenia (obniżenie jakości życia). Ponadto, w porównaniu do innych produktów stosowanych w immunoterapii jadem, produkt typu depot cechuje się podobną skutecznością oraz co najmniej tak samo korzystnym profilem bezpieczeństwa.

W niniejszej analizie nie wykonano meta-analizy badań. Do głównych różnic uniemożliwiających jej wykonanie zarówno w ramach analizy skuteczności, jak i bezpieczeństwa, należą:

- komparator (brak aktywnego leczenia w badaniach Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009, w pozostałych badaniach różne produkty zawierające różne wyciągi alergenowe jądów owadów),
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa w zakresie różnych punktów końcowych (w analizie skuteczności: jakość życia w badaniach Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009, próba prowokacyjna w badaniach Oude Elberink 2007 i Mosbech 1986; w analizie bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane w podziale na zdarzenia występujące w fazie indukcji lub w fazie podtrzymującej w badaniu VISYT, reakcje systemowe i duże reakcje miejscowe w badaniu Mosbech 1986 oraz badaniu Quercia 2001),
- różne fazy oraz schematy leczenia oceniane w badaniach (w badaniu Quercia 2001 lek oceniano jedynie w fazie indukcji leczenia, natomiast w pozostałych badaniach była to faza indukcji i podtrzymująca z różnym czasem trwania tej ostatniej);
- heterogeniczność populacji (w badaniu Oude Elberink 2002 chorzy, u których wystąpiła reakcja systemowa po użądleniu owada, natomiast w badaniu Oude Elberink 2009 - reakcja skórna po użądleniu owada; w większości badań chorzy z alergią na jad osy, z wyjątkiem badania VISYT, w którym populację stanowili chorzy z alergią na jad osy lub pszczoły oraz badania Quercia 2001, w którym populację stanowili chorzy z alergią na jad pszczoły).

Analizę skuteczności oparto na randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych jedynie w populacji chorych z alergią na jad osy. O skuteczności w populacji chorych z alergią

na jad pszczoły można wnioskować na podstawie dodatkowych dowodów naukowych włączonych do przeglądu lub badań efektywności praktycznej.

Nie odnaleziono badań wtórnych oceniających stosowanie tylko produktu leczniczego Alutard SQ w analizowanej populacji chorych. Do przeglądu badań wtórnych włączono 3 publikacje, w których oceniano ogólnie immunoterapię jadem. W zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych, spełniających cechy przeglądu systematycznego, włączono co najmniej jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające stosowanie produktu leczniczego Alutard SQ.

Włączone przeglądy systematycznego przemawiają za skutecznością produktu leczniczego Alutard SQ w populacji pacjentów chorych z alergią na jad owadów w zakresie jakości życia oraz zapobiegania występowania reakcji alergicznych po użądleniu owada.

Zidentyfikowano również 6 badań oceniających efektywność praktyczną produktu leczniczego Alutard SQ oraz 9 publikacji (w tym 2 publikacje włączone jako badania randomizowane - część pacjentów była randomizowana, natomiast inni sami decydowali jakie leczenie będą przyjmować), które włączono o przeglądu jako dodatkowe dowody naukowe. Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, że immunoterapia za pomocą produktu typu depot jest co najmniej tak samo bezpieczna jak w przypadku roztworów wodnych, a poprawa jakości życia u chorych leczonych produktem leczniczym Alutard SQ jest klinicznie istotna.

Według wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu przyczynowym alergii na jad owadów zaleca się stosowanie immunoterapii jadem owadów (VIT) u pacjentów z potwierdzoną (za pomocą odpowiednich testów) alergią na jad owadów, u których wystąpiła reakcja ogólnoustrojowa (systemowa) wywołana użądleniem pszczoły lub osy (PTA 2018, EAACI 2017, AAAAI/ACAAI 2016, BSACI 2011). Według polskich wytycznych dotyczący stosowania VIT w Polsce dostępne są dwa rodzaje preparatów jadu owadów - roztwory wodne oraz wyciągi jadu absorbowane na wodorotlenku glinu (tzw. szczepionki depot). W Europie stosowane roztwory wodne dzieli się na roztwory nieoczyszczone (sporządzone poprzez rozpuszczenie jadu w postaci liofilizatu w soli fizjologicznej) oraz oczyszczone, w których usuwane są drażniące związki niskocząsteczkowe (EAACI 2017). Produkt leczniczy Alutard SQ jest zarejestrowany w leczeniu chorób alergicznych od 1995 r. (ChPL Alutard SQ). Jak wspomniano wyżej, refundowany jest w ramach leczenia szpitalnego. W związku z czym immunoterapia jadem, za pomocą produktu leczniczego Alutard SQ, jest powszechnie stosowana i pomimo ograniczonych badań klinicznych uznawana jest za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu alergii na jad owadów.

12 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Alutard SQ, wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły) adsorbowane na wodorotlenku glinu (produkt typu depot) w leczeniu chorych z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych (osy i/lub pszczoły) w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia (placebo) lub innymi produktami stosowanymi w immunoterapii jadem bez względu na postać produktu.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono 6 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z wybranymi komparatorami, w tym 2 badania z brakiem aktywnego leczenia (badania Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2002) oraz 4 badania z innymi produktami stosowanymi w VIT (badania VISYT, Oude Elberink 2007, Mosbech 1986 oraz Quercia 2001). W trzech badaniach (badania Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2007) oceniano tylko skuteczność (jakość życia, próba prowokacyjna), w dwóch badaniach (badanie VISYT oraz Quercia 2001) tylko bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane) i w jednym (Mosbech 1986) skuteczność (próba prowokacyjna) i bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane).

Analiza skuteczności

W ramach analizy skuteczności przedstawiono wyniki dotyczące zmiany (poprawa lub pogorszenie) jakości życia u chorych stosujących VIT i chorych wyposażonych w zastrzyki do podania adrenaliny oraz wyniki próby prowokacyjnej.

Nie przeprowadzono metaanalizy wyników ze względu na zastosowanie różnych technologii opcjonalnych (w badaniach Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009 jako komparator przyjęto brak aktywnego leczenia, w badaniu Oude Elberink 2007 - preparat Purethal zawierający modyfikowany wyciąg alergenowy jadu, a w badaniu Mosbech 1986 komparatory stanowiły produkty Aquagen SQ i Pharmalgen - wodne roztwory alergenów jądów owadów). Nie prowadzono metaanalizy wyników badań Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009 ze względu na heterogeniczność analizowanych populacji (w badaniu Oude Elberink 2002 populację stanowili chorzy, u których wystąpiła reakcja systemowa, a w badaniu Oude Elberink 2009 - chorzy, u których wystąpiła reakcja skórna po użądleniu owada).

Jakość życia

Początkowe wartości w odpowiednich grupach leczonych produktem Alutard SQ oraz grupach bez aktywnego leczenia, wyposażonych w urządzenia z adrenaliną w badaniach Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009 były zbliżone.

Po roku leczenia, w odpowiednich grupach chorych stosujących Alutard SQ wyniki były istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do początkowych, co wskazuje na lepszą jakość życia chorych (poprawa jakości życia), zarówno w badaniu Oude Elberink 2002 (1,07 [95 CI: 0,68; 1,46], $p < 0,0001$), jak i w badaniu Oude Elberink 2009 (0,83 [SD=0,87], $p = 0,002$).

Natomiast w grupie EpiPen wyniki po roku leczenia były istotnie statystycznie niższe w porównaniu do wartości początkowych, co wskazuje na obniżenie jakości życia w przypadku braku leczenia (badanie Oude Elberink 2002: -0,43 [95%CI: -0,71; -0,16], $p < 0,003$; badanie Oude Elberink 2009: -0,42 [SD=0,64], $p = 0,045$).

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy dwoma ramionami na korzyść immunoterapii jadem w Oude Elberink 2002 (1,51 [95%CI: 1,04; 1,98], $p < 0,0001$) oraz w badaniu Oude Elberink 2009 (1,25 [95%CI: 0,63; 1,87], $p < 0,001$).

Próba prowokacyjna

W badaniu Oude Elberink 2007 wynik próby prowokacyjnej był negatywny u 87,9% pacjentów leczonych produktem Alutard SQ oraz u 72,7% pacjentów leczonych produktem Purethal. W grupie stosującej Alutard SQ u 4 chorych wystąpiły reakcje systemowe, z czego u 2 chorych o niższym stopniu ciężkości i u 2 o takim samym stopniu ciężkości, co reakcje systemowe po użądleniu owada przed rozpoczęciem leczenia. Natomiast, w grupie stosującej Purethal, reakcje systemowe wystąpiły u 8 chorych, w tym u 2 chorych cięższe (wyższy stopień ciężkości), u 6 o niższym stopniu ciężkości i u 1 chorego o takim samym, co reakcje systemowe po użądleniu owada przed rozpoczęciem leczenia.

W badaniu Mosbech 1986, u wszystkich pacjentów poddanych próbie prowokacyjnej wynik był negatywny (dobra tolerancja na użądlenie).

Analiza bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa zestawiono wyniki badań VISYT, Mosbech 1986 oraz Quercia 2001 dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Alutard SQ w porównaniu do innych produktów.

Do głównych różnic uniemożliwiających wykonanie metaanalizy w ramach analizy bezpieczeństwa, należą:

- Komparator i schematy leczenia (w badaniu VISYT - ogólnie produkty stosowane w VIT zawierające nieoczyszczone wyciągi alergenowe, w badaniu Mosbech 1986 - Pharmalgen i Aquagen, tj. produkty zawierające wodne roztwory wyciągów alergenowych jądów owadów, w badaniu Quercia 2001 - Pharmalgen przyjmowany wg dwóch różnych protokołów),
- bezpieczeństwa w zakresie różnych punktów końcowych (zdarzenia niepożądane w podziale na zdarzenia występujące w fazie indukcji lub w fazie podtrzymującej w badaniu Mosbech 1986, reakcje systemowe i duże reakcje miejscowe w badaniu VISYT oraz w badaniu Quercia 2001).

W badaniu Mosbech 1986 oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia, oddzielnie dla dwóch faz leczenia VIT (faza indukcji i faza podtrzymująca), nie podano jednak liczebności populacji, w której oceniano bezpieczeństwo. W grupie chorych stosujących Alutard SQ zdarzenia niepożądane występowały głównie w fazie indukcji (4 zdarzenia u 3 chorych; w fazie podtrzymującej 1 zdarzenie niepożądane). W grupach stosujących wodne roztwory wyciągów alergenowych zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością jak w grupie Alutard SQ. U chorych stosujących produkt leczniczy Aquagen odnotowano 4 zdarzenia niepożądane w fazie indukcji i 2 w fazie podtrzymującej, natomiast u chorych stosujących Pharmalgen 2 zdarzenia w fazie indukcji i 3 zdarzenia w fazie podtrzymującej (w tym 2 zdarzenia u 1 chorego).

W badaniu VISYT raportowano występowanie reakcji systemowych i dużych reakcji miejscowych u chorych stosujących produkt leczniczy Alutard SQ (N=44) oraz chorych stosujących nieoczyszczone, komercyjnie dostępne produkty stosowane w VIT (npVIT; N=50). Podczas leczenia produktem leczniczym Alutard SQ co najmniej jedna duża reakcja

miejscowa wystąpiła u 4 (9%) chorych (łącznie 5 reakcji), natomiast podczas leczenia npVIT u 13 (26%) chorych (łącznie 17 reakcji). Co najmniej jedna reakcja systemowa wystąpiła u 1 (2%) chorego (1 reakcja) w grupie stosującej Alutard SQ oraz u 3 (6%) chorych (3 reakcje) leczonych npVIT. Łącznie odnotowano 6 reakcji alergicznych (systemowych i dużych miejscowych) u 5 (11%) chorych stosujących produkt leczniczy Alutard SQ oraz 20 reakcji u 15 (30%) chorych w grupie npVIT.

Badanie Quercia 2001 wykazało, że stosowanie produktu typu depot (Alutard SQ) w fazie indukcji leczenia wg 5-cio tygodniowego protokołu typu *cluster* jest co najmniej tak samo bezpieczne jak stosowanie wodnych roztworów alergenowych w tej fazie leczenie wg 6-cio tygodniowego protokołu. Obydwa te podejścia są bezpieczniejsze niż stosowanie wodnych roztworów alergenowych wg protokołu przyspieszonego ($p < 0,009$ dla obydwu porównań).

13 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa immunoterapii alergenowej jadem za pomocą wyciągów alergenowych jadów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły) adsorbowanych na wodorotlenku glinu (produkt leczniczy Alutard SQ®, ALK Abello A/S) w chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E. Uznano, że w ramach Analizy klinicznej odpowiednimi komparatorami dla produktu leczniczego Alutard SQ będzie brak aktywnego leczenia (placebo) oraz inne niż wnioskowana interwencja produkty stosowane w immunoterapii jadem, zawierające wyciągi alergenowe jadów odpowiednich owadów.

Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Alutard SQ w analizowanej populacji chorych w porównaniu z wybranymi komparatorami.

Do dnia 28 stycznia 2020 r. zidentyfikowano 6 randomizowanych badań klinicznych:

- 2 badania oceniające stosowanie produktu leczniczego Alutard SQ w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia - wyposażenie chorego w automatyczne zastrzyki do samodzielnego podania adrenaliny (badania Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009);
- 4 badania oceniające stosowanie produktu leczniczego Alutard SQ w porównaniu z innymi produktami stosowanymi w VIT, zawierającymi wyciągi alergenowe jadów owadów (w badaniu VISYT - nieoczyszczone, komercyjnie dostępne produkty; w badaniu Oude Elberink 2007 - produkt Purethal, w badaniu Mosbech 1986 - produkty lecznicze Aquagen i Pharmalgen, a w badaniu Quercia 2001 Pharmalgen przyjmowany w ramach różnych protokołów).

Skuteczność oceniano w badaniach Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2007, Oude Elberink 2009 i Mosbech 1986. W badaniach Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2007 oceniano jakość życia chorych z alergią na jad osy, za pomocą kwestionariusz VQLQ. Natomiast w badaniach Oude Elberink 2007 i Mosbech 1986 w celu oceny efektów leczenia przeprowadzono próbę prowokacyjną (celowe użądlenie owada, którego jad wywołuje alergię).

Immunoterapia jadem zwiększa jakość życia chorych z alergią na jad osy z potwierdzoną diagnozą reakcji alergicznej. Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy dwoma ramionami (VIT vs EpiPen) w zakresie zmiany jakości życia chorych w stosunku do wartości początkowych na korzyść immunoterapii alergenowej zarówno w badaniu Oude Elberink 2002 MD=1,51 [95%CI: 1,04; 1,98], $p < 0,0001$), jak i w badaniu Oude Elberink 2009 (MD=1,25 [95%CI: 0,63; 1,87], $p < 0,001$).

Analiza skuteczności w badaniach Oude Elberink 2007 i Mosbech 1986 wykazała, że **immunoterapia alergenowa produktem leczniczym Alutard SQ zwiększa tolerancję na jad owada** (w analizowanych badaniach jad osy), którego użądlenie wywołało reakcję systemową przed rozpoczęciem leczenia. Wynik próby prowokacyjnej był negatywny u wszystkich chorych w badaniu Oude Elberink 2007 oraz u większości chorych (88%) w badaniu Mosbech 1986.

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach VISYT, Mosbech 1986 i Quercia 2001. W badaniu Mosbech 1986 raportowano

zdarzenia niepożądane z podziałem na zdarzenia występujące w fazie indukcji i w fazie podtrzymującej. Nie podano jednak w jakiej populacji (liczebność chorych) oceniano bezpieczeństwo. W związku z tym wyciągnięcie wniosków dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego Alutard SQ na podstawie badania Mosbech 1986 nie jest możliwe. W badaniu VISYT oceniano częstość występowania w trakcie leczenia reakcji systemowych i dużych reakcji miejscowych. W grupie leczonej za pomocą nieoczyszczonych, komercyjnie dostępnych produktów do immunoterapii (npVIT) raportowano więcej zdarzeń niepożądanych więcej zarówno dużych reakcji miejscowych (17 vs 5), jak i reakcji systemowych (3 vs 1) w porównaniu do grupy chorych leczonych produktem leczniczym Alutard SQ. Badanie Quercia 2001 oceniało bezpieczeństwo leczenia jedynie w fazie inicjującej leczenia i wykazało, że stosowanie produktu typu depot (Alutard SQ) w tej fazie leczenia wg 5-cio tygodniowego protokołu typu cluster jest co najmniej tak samo bezpieczne jak stosowanie wodnych roztworów alergenowych w tej fazie leczenia wg 6-cio tygodniowego protokołu. Obydwa te podejścia są bezpieczniejsze niż stosowanie wodnych roztworów alergenowych wg protokołu przyspieszonego ($p < 0,009$ dla obydwu porównań).

Należy zaznaczyć, że immunoterapia jadem, za pomocą produktu leczniczego Alutard SQ®, jest aktualnie powszechnie stosowana w Polsce w ramach leczenia szpitalnego. Pomimo ograniczeń badań klinicznych o umiarkowanej jakości uznana jest za podstawową, skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu alergii na jady owadów. Ze względu na aktualną wiedzę medyczną i kryteria etyczne, możliwość prowadzenia kolejnych badań klinicznych (np. w odczulaniu na jad pszczoły, gdzie dowodów naukowych jest stosunkowo najmniej) jest ograniczona.

Zgodnie ze stanowiskiem polskich ekspertów klinicznych podskórna swoista immunoterapia jadem os i pszczoł (VIT) jest jedyną metodą radykalnego zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji systemowej po użądleniu przez owady tych gatunków (PTA 2018).

Na podstawie badań efektywności praktycznej oraz dodatkowych dowodów naukowych można stwierdzić, że immunoterapia za pomocą produktu typu depot jest co najmniej tak samo bezpieczna jak w przypadku roztworów wodnych, a poprawa jakości życia u chorych leczonych produktem leczniczym Alutard SQ jest klinicznie istotna. Włączone w niniejszej analizie przeglądy systematyczne potwierdzają skuteczność immunoterapii jadem również w zakresie zapobiegania występowaniu zarówno reakcji systemowych, jak i dużych reakcji miejscowych po użądleniu owada.

Aktualnie preparaty odczulające podawane są głównie w ramach leczenia szpitalnego. Po zmianie sposobu finansowania preparatu Alutard SQ® na refundację apteczną, spodziewane jest uzyskanie znacznych oszczędności dla płatnika przy zachowaniu dotychczasowych korzyści klinicznych.

14 Aneks

14.1 Strategie wyszukiwania badań - efektywność praktyczna

Tab. 36. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Alutard SQ w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 28.01.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Hymenoptera [MH] OR Hymenoptera OR Hymenopterans	27 407
#2	Apoidea OR Vespoidea	15 250
#3	Bees [MH] OR Bees OR Bee	22 022
#4	Wasps [MH] OR Wasps OR Wasp	11 072
#5	Apis OR Vespula	17 699
#6	white hornet OR honeybee OR yellow jacket OR yellow hornet OR vespid	10 679
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	42 701
#8	allergy OR allergies	475 911
#9	hypersensitivity [MH] OR hypersensitivity	367 154
#10	sensitization OR desensitization OR hypo-sensitization	82 528
#11	(hypersensitivity or anaphylaxis or allergic or systemic) and (reaction OR reactions)	107 648
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	565 314
#13	#7 AND #12	3 286
#14	immunotherapy [MH] OR immunotherapy OR immunotherapies	309 954
#15	vaccines [MH] OR vaccines OR vaccine	321 999
#16	extract OR extracts	391 692
#17	Alutard SQ allergen [NM] OR Alutard SQ	38
#18	aluminum OR long-acting OR "prolonged action" OR depot	105 230
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1 008 147
#20	#13 AND #19	1 561
#21	real world [tw] or practic* [tw] or effectiveness [tw] or retrospective [tw] or observational [tw] or registry [tw] or registries [tw]	2 870 961
#22	#20 AND #21	236
#23	animals [MH] NOT humans [MH]	4 662 888
#24	#22 NOT #23	231

^ na podstawie *Search Strategy Used to Create the PubMed Systematic Reviews Filter*. https://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [dostęp: 28.01.2020 r.]

Tab. 37. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Alutard SQ w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 28.01.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'hymenoptera'/exp OR hymenoptera OR hymenopterans	33 061
#2	'apoidea'/exp OR apoidea OR 'vespoidea'/exp OR vespoidea	22 777
#3	'bee'/exp OR 'bees'/exp OR bee OR bees	28 840
#4	'wasp'/exp OR 'wasp' OR 'wasps'/exp OR 'wasps'	13 715
#5	'apis'/exp OR 'apis' OR 'vespula'/exp OR 'vespula'	8 853
#6	'white hornet' OR 'honeybee'/exp OR 'honeybee' OR 'yellow jacket' OR 'yellow hornet' OR 'vespid'/exp OR 'vespid'	94 246
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	140 161
#8	'allergy'/exp OR 'allergy' OR 'allergies'	391 522
#9	'hypersensitivity'/exp OR 'hypersensitivity'	672 843
#10	'sensitization'/exp OR 'sensitization' OR 'desensitization'/exp OR 'desensitization' OR 'hypo-sensitization'	146 903
#11	(hypersensitivity OR anaphylaxis OR allergic OR systemic) AND (reaction OR reactions)	287 182
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	1 011 749
#13	#7 AND #12	11 028
#14	'immunotherapy'/exp OR 'immunotherapy' OR 'immunotherapies'	255 939
#15	'vaccine'/exp OR 'vaccine' OR 'vaccines'/exp OR 'vaccines'	438 567
#16	'extract'/exp OR 'extract' OR 'extracts'	545 932
#17	'alutard sq allergen' OR 'alutard sq'/exp OR 'alutard sq'	112
#18	aluminum OR 'long-acting' OR 'prolonged action' OR depot	157 006
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1 327 645
#20	#13 AND #19	3 301
#21	'real world' OR practic* OR effectiveness OR retrospective OR observational OR registry OR registries	4 334 316
#22	#20 AND #21	726
#23	'animals'/exp NOT 'humans'/exp	5 391 331
#24	#22 NOT #23	700
#25	#24 AND [embase]/lim	674

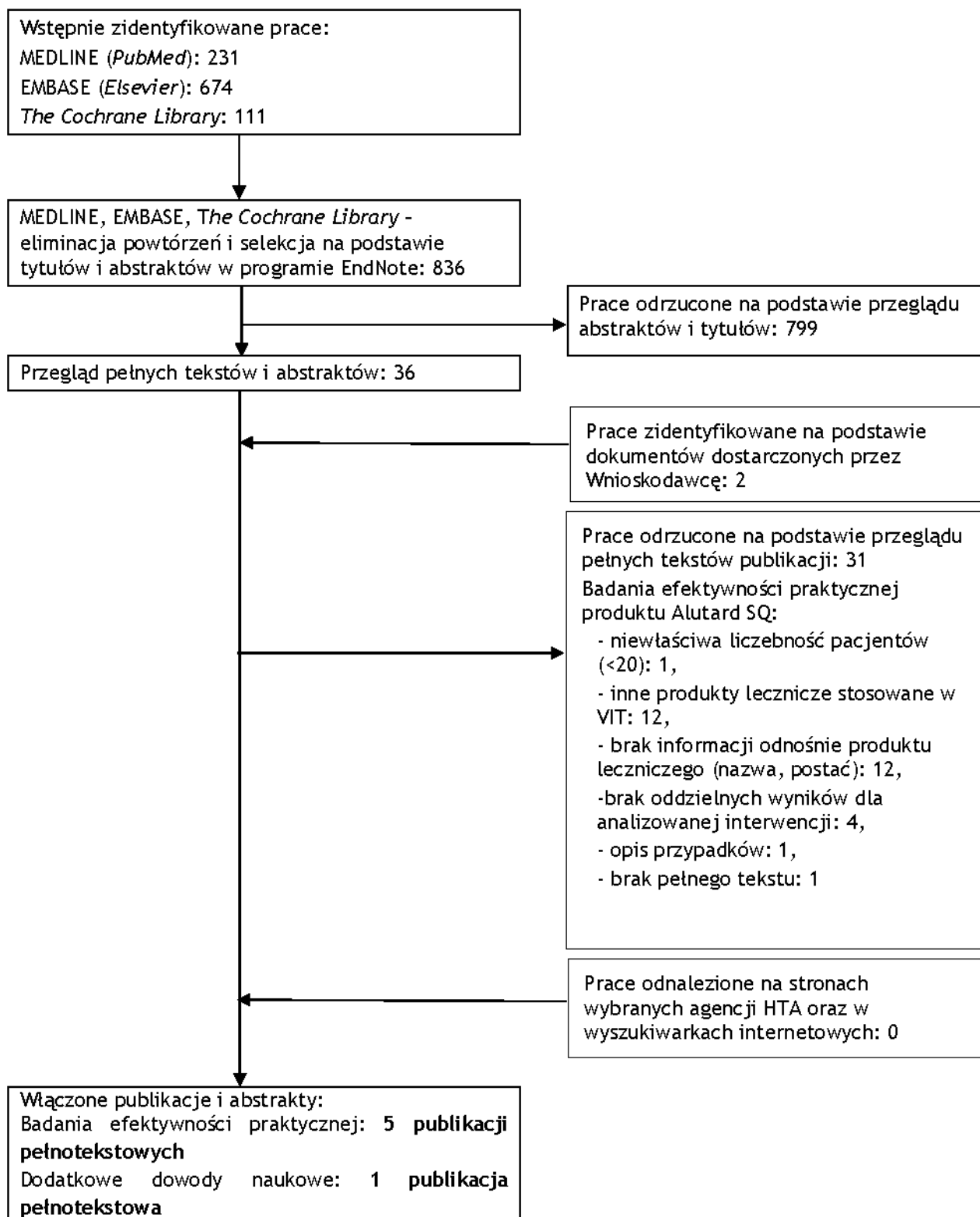
Tab. 38. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Alutard SQ w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 28.01.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor:[Hymenoptera] explode all trees	38
#2	Hymenoptera OR Hymenopterans	48
#3	Apoidea OR Vespoidea	0
#4	MeSH descriptor:[Bees] explode all trees	19
#5	Bee OR Bees	663
#6	MeSH descriptor:[Wasps] explode all trees	7

#7	Wasp OR Wasps	49
#8	Apis OR Vespula	55
#9	white hornet OR honeybee OR yellow jacket OR yellow hornet OR vespid	77
#10	#1 OR #2 OR #3 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	798
#11	allergy OR allergies	22 405
#12	MeSH descriptor:[Hypersensitivity] explode all trees	19 545
#13	hypersensitivity	9 401
#14	sensitization OR desensitization OR hypo-sensitization	5 938
#15	(Hypersensitivity or anaphylaxis or allergic or systemic) and (Reaction OR reactions)	15 821
#16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	53 780
#17	#10 AND #16	166
#18	MeSH descriptor:[Immunotherapy] explode all trees	7 781
#29	immunotherapy OR immunotherapies	10 382
#20	vaccines OR vaccine	22 060
#21	extract OR extracts	19 190
#22	Alutard SQ allergen OR Alutard SQ	58
#23	((aluminum) OR long-acting) OR prolonged action) OR depot	16 393
#24	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	65 367
#25	#17 AND #24	111
#26	#25 in Cochrane Reviews	30
#27	#25 in Cochrane Protocols	4
#28	#25 in Cochrane Trials	76
#29	#25 in Clinical Answers	1

14.2 Wyniki wyszukiwania badań efektywności praktycznej

Rys. 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej produktu leczniczego Alutard SQ (diagram QUOROM/PRISMA).



14.3 Kwestionariusz jakości życia (VQLQ)

Kwestionariusz VQLQ (ang. *Vespid Allergy Quality-of-Life Questionnaire*) to specyficzny dla choroby kwestionariusz do oceny jakości u pacjentów z alergią na jad osy. Składa się z 14 pytań, ocenianych w 7-punktowej skali, gdzie niższy wynik oznacza gorszą jakość życia.

14.4 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 39. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)			

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996;17:1-12.

14.5 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niez zaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.

- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

14.6 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 40. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu.
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język).

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesiące od ukończenia opracowania
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrakowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakowana przez jednego badacza.
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

Ocena jakości badań wtórnych
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieukrytej alokacji, oraz • braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynników zakłócających, oraz • błędów selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz <p>osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>
<p>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub • jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.
<p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p>

Ocena jakości badań wtórnych

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)
- Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)
- Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 08.10.2019 r.]

14.7 Skala oceny badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

14.7.1 Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej) ✱
 - b. tak, np. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*)² lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
 - c. brak opisu
2. Reprezentatywność grupy klinicznej
 - a. seria kolejnych przypadków / reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków ✱
 - b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania / nie określona
 3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
 - a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej ✱
 - b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
 - c. brak opisu
 4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
 - a. brak choroby w wywiadzie ✱
 - b. brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) ✱
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających ✱ (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) ✱
 - b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy ✱
 - c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
 - d. spontaniczne raportowanie / tylko dokumentacja medyczna
 - e. brak opisu
2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
 - a. tak ✱
 - b. nie
3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

² łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

- a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach *
- b. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

14.7.2 Wersja dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *
 - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji *
 - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
 - d. brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *
 - b. dobrani w inny sposób
 - c. brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad *
 - c. spontaniczne raportowanie
 - d. brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
 - a. tak *
 - b. nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *
 - b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) *
 - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - d. brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
 - a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) *
 - b. nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
 - a. tak *
 - b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *
 - c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - d. nie podano

14.8 Spis badań włączonych

Tab. 41. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	Oude Elberink 2002	Oude Elberink J. N. G., de Monchy J. G. R., van der Heide S., Guyatt G. H., Dubois A. E. J., Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom, <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2002, 110, 1, 174-182.
2	Oude Elberink 2007	Oude Elberink J. N. G., Kleinjans H. A., de Groot H., Comparison of a Modified Yellow Jacket Venom Extract (Allergoid) with Conventional Yellow Jacket Venom (Aluminium hydroxide bounded) for the Treatment of Yellow Jacket Allergy by Sting Challenges, <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2007, 119, 1, Supplement, S32.
3	Oude Elberink 2009	Oude Elberink J. N. G., van der Heide S., Guyatt G. H., Dubois A. E. J., Immunotherapy improves health-related quality of life of adult patients with dermal reactions following by yellow jacket stings, <i>Clinical & Experimental Allergy</i> , 2009, 39, 883-889.
4	Mosbech 1986	Mosbech H., Malling HJ., Biering I., Böwadt H., Soborg M., Weeke B., Lowenstein H., Immunotherapy with Yellow Jacket Sting. A Comparative Study Including Three Different Extracts, One Adsorbed to Aluminium Hydroxide and Two Unmofilified, <i>Allergy</i> , 1986, 41, 95-103.
5	VISYT	Publikacja pełnotekstowa: Bilo M. B., Severino M., Cilia M., Pio A., Casino G., Ferrarini E., Campodonico P., Milani M., The VISYT trial: Venom Immunotherapy Safety and Tolerability with purified vs nonpurified extracts, <i>Annals of Allergy, Asthma & Immunology</i> , 2009, 103, 57-61. Abstrakt: Bilo B., Severino M., Cilia M., Pio A., Casino G., Campodonico P., Milani M., Safety and tolerability of venom immunotherapy with purified extracts in comparison with nonpurified products. A randomised controlled multicentre trial in 94 patients, <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2009, 64, Suppl. 90, 341-342.
6	Quercia 2001	Quercia, O., S. Rafanelli, et al. The safety of cluster immunotherapy with aluminium hydroxide-adsorbed honey bee venom extract. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> , 2001, 11(1): 27-33.
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Gastaminza 2003	Gastaminza G., Algorta J., Audicana M., Etxenagusia M. Fernandez E., Munoz D., Systematic reactions to immunotherapy: influence of composition and manufacturer, <i>Clinical & Experimental Allergy</i> , 2003, 33, 470-474.
2	Gür Cetinkaya 2018	Gür Centikaya P., Esenboga S., Soyer Ö. U., Tuncer A., Sekerel B. E., Sahiner Ü. M., Subcutaneous venom immunotherapy in children. Efficacy and safety, <i>Annals of Allergy, Asthma & Immunology</i> , 2018, 120, 424-428.
3	Lang, Hawranek 2006	Lang R., Hawranek T., Hymenoptera Venom Immunotherapy and Field Stings, <i>Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology</i> , 2006, 16(4), 224-231.
4	Saulite 2017	Saulte I., Hoetzenecker W., Guenova E., Schmid-Grendelmeier P., Glatz M., Skin Test Reactivity to Hymenoptera Venom after Venom Immunotherapy Correlates Inversely with the IgG/IgE Ratio, <i>International ARCHIEVES OF Allergy and Immunology</i> , 2017, 174(3-4), 190-199.
5	Strizke 2013	Strizke A. I., Eng P. A., Age-dependent recurrence and outcome in immunotherapy-treated children with anaphylaxis to Hymenoptera venom, <i>Clinical & Experimental Allergy</i> , 2013, 43, 950-955.
6	Wyss 1993	Wyss M., Scheitlin T., Stadler B. M., Wüthrich B., Immunotherapy with aluminium hydroxide adsorbed insect venom extracts (Alutard SQ): immunologic and clinical results of a prospective study over 3 years, <i>Allergy</i> , 1993, 48, 81-86.
Dodatkowe dowody naukowe		
1	Alessandrini 2006	Alessandrini A. E., Berra D., Rizzini F. L., Mauro M., Melchiorre A., Rossi F., Spezia D., Stanizzi R., Ricciardi L., Burastero S. E., Flexible approaches in the design of subcutaneous immunotherapy protocols for Hymenoptera venom allergy, <i>Annals of Allergy, Asthma & Immunology</i> , 2006, 97, 92-97.
2	Bilo 2012	Bilo M. B., Cinti B., Brianzoni M. F., Braschi M. C., Bonifazi M., Antonicelli L., Honeybee Venom Immunotherapy: A Comparative Study Using Purified and Nonpurified Aqueous Extracts in Patients with Normal Basal Serum Tryptase Concentrations, <i>Journal of allergy</i> , 2012, 869243.
3	Cadario 2004	Cadario G., Marengo F., Ranghino E., Rossi R., Gatti B., Cantone R., Bona F., Pellegrino R., Feyles G., Puccinelli P., Burastero S. E., Higher frequency of early local side effects with aqueous versus depot immunotherapy for Hymenoptera allergy, <i>Journal of investigational allergy and clinical immunotherapy</i> , 2004, 14(2), 127-133.
4	Malling 1985	Malling HJ. Djurup R., Sondergaard I., Weeke B., Clustered Immunotherapy with Yellow Jacket Venom. Evaluation of the Influence of Time Interval on <i>in Vivo</i> and <i>in Vitro</i> Parameters, <i>Allergy</i> , 1985, 40, 373-383.
5	Patella 2012	Patella V., Florio G., Giuliano A., Oricchio C., Spadaro G., Marone G., Genovese A., Hymenoptera Venom Immunotherapy: Tolerance and Efficacy of an Ultrarush Protocol versus a Rush and Slow Conventional Protocol, <i>Journal of Allergy</i> , 2012, 192192.
6	Quercia 2006	Quercia O., Emiliani F., Pecora S., Burastero S. E., Stefanini G. F., Efficacy, safety and modulation of immunologic markers by immunotherapy by honeybee venom: Comparison of standardized quality depot versus aqueous extract, <i>Allergy and Asthma Proceedings</i> , 2006, 27, 2, 151-158.
7	Rueff 2004	Rueff F., Wolf H., Schnitker J., Ring J., Przybilla B., Specific immunotherapy in honeybee venom allergy: a comparative study using

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		aqueous and aluminium hydroxide adsorbed preparations, <i>Allergy</i> , 2004, 59, 589-595.
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	Boyle 2012	Boyle R.J., Elremeli M., Hockenhull J., Cherry M.G., Bulsara M.K., Daniels M., Oude Elberink J., Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings (Review), <i>Cochrane Database of Systematic Review</i> , 2012.
2	Dhami 2017	Dhami S., Zaman H., Varga E.M., Sturm G. J., Muraro A., Akdis C. A., Antolin-Amerigo D., Bilom B., Bokanovic D., Calderon M. A., Cichocka-Jarosz E., Oude Elberink J. N. G., Gawlik R., Jakob T., Kosnik M., Lange J., Mingomataj E., Mitsias D. I., Mosbech H., Ollert M., Pfaar O., Pitsios C., Pravettoni V., Roberts G., Rueff F., Sin B. A., Asaria M., Netuveli G., Sheikh A., Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis, <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2017, 72(3), 342-365.
3	Park 2015	Park J. H., Yim B. K., Lee J.H., Sanghun L., Kim T.H., Risk Associated with Bee Venom Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis, <i>PloS One</i> , 2015, 10(5): e0126971.

14.9 Spis badań wykluczonych

Tab. 42. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	Oude Elberink J. N. G., van der Heide S., Guyatt G. H., Dubois A. E. J., Analysis of the burden of treatment in patients receiving an EpiPen for yellow jacket anaphylaxis, <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2006, 118, 3, 699-704.	Brak informacji o produkcie leczniczym (nazwa, postać).
2	Valentine M. D., Schuberth K. C., Kagey-Sobotka A., Graft D. F., Kwitrovich K. A., Szklo M., Lichtenstein L. M., The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings, <i>The New England Journal of Medicine</i> , 1990, 323, 23, 1601-1603.	Brak informacji o produkcie leczniczym (nazwa, postać).
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Adamic K., Zidarn M., Bajrovic N., Erzen R., Kopac P., Music E., The local and systematic side-effects of venom and inhaled-allergen subcutaneous immunotherapy, <i>Wiener klinische Wochenschrift</i> , 2009, 121, 357-360.	Immunoterapia jadem za pomocą produktów w postaci roztworów wodnych.
2	Albanesi M., Nico A., Sinisi A., Gilibert L., Rossi M. P., Rossini M., Kourtis G., Rucco A. S., Loconte F., Muolo L., Zurlo M., Di Bona D., Caiaffa M. F., Macchia L., A 13-year real-life study on efficacy, safety and biological effects of <i>Vespa</i> venom immunotherapy, <i>Clinical and Molecular Allergy</i> , 2018, 16:2	Niewłaściwa liczebność pacjentów (<20).
3	Albuhairi S., El Khoury K., Yee C., Schneider L., Rachid R., A Twenty-two-year Experience with Hymenoptera Venom Immunotherapy in a US Pediatric Tertiary Care Center: 1996-2018, <i>Annals of Allergy, Asthma & Immunology</i> , 2018, 121(6), 722-728.e1.	Inny produkt leczniczy stosowany w VIT (nie wskazano nazwy produktu).

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
4	Brasch J., Maidusch T., Immunotherapy with wasp venom is accompanied by wide-ranging immune responses that need further exploration, <i>Acta dermato-venerologica</i> , 2009, 89(5), 466-469.	Inny produkt leczniczy stosowany w VIT.
5	Carballada F., Boquete M., Nunez R., Lombardero M., de la Torre F., Follow-up of Venom Immunotherapy (VIT) Based on Conventional Techniques and Monitoring of Immunoglobulin E to Individual Venom Allergens, <i>Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology</i> , 2010, 20(6), 506-513.	Inne produkty lecznicze stosowane w VIT (w postaci roztworów wodnych).
6	Ertoy Karagol H. I., Bakirtas A., Yilmaz O., Topal E., Arga M., Demirsoy M. S., Turktaş I., Long-term follow-up of re-sting reactions in children with moderate to severe venom hypersensitivity, <i>European journal of paediatrics</i> , 2015, 174(7), 891-896.	Inne produkty lecznicze stosowane w VIT.
7	Fiedler C., Mieke U., Treudler R., Kiess W., Prenzel F., Long-Term Follow-Up of Children after Venom Immunotherapy: Low Adherence to Anaphylaxis Guidelines, <i>International Archives of Allergy and Immunology</i> , 2017, 172, 167-172.	Inny produkt leczniczy stosowany w VIT.
8	Goldberg A., Confino-Cohen R., Effectiveness of maintenance bee venom immunotherapy administered at 6-month intervals, <i>Annals of Allergy, Asthma & Immunology</i> , 2007, 99, 352-357.	Brak informacji odnośnie produktu leczniczego (nazwa, postać).
9	Golden D. B. K., Johnson K., Addison B. I., Valentine M. D., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L. M., Clinical and immunologic observations in patients who stop venom immunotherapy, <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 1986, 77, 3, 435-442.	Brak informacji odnośnie produktu leczniczego (nazwa, postać).
10	Golden D. B. K., Addison B. I., Gadde J., Kagey-Sobotka A., Valentine M. D., Lichtenstein L. M., Prospective observations on stopping prolonged venom immunotherapy, <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 1989, 84, 2, 162-167.	Brak informacji odnośnie produktu leczniczego (nazwa, postać).
11	Hunt K. J., Valentine M. D., Sobotka A. K., Benton A. W., Amodio F. J., Lichtenstein L. M., A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity, <i>The New England Journal of Medicine</i> , 1978, 299, 4, 157-161.	Inny produkt leczniczy stosowany w VIT.
12	Kołaczek A., Skorupa D., Antczak-Marczak M., Kuna P., Kupczyk M., Safety and efficacy of venom immunotherapy: a real life study, <i>Advances Dermatology and Allergology</i> , 2017, XXXIV (2), 159-167.	Alutard SQ i inne leki, brak danych o liczbie pacjentów stosujących Alutard SQ (brak oddzielnych wyników).
13	Lata J., Specjalski K., Kołaczewska M., Chelmińska M., Niedoszytko M., Jassem E., Side effects of specific immunotherapy in patients with hymenoptera venom allergy, <i>Pneumonologia i alergologia polska</i> , 2005, 73(3), 260-263.	Brak dostępu do pełnego tekstu.
14	Møllerup M. T., Hahn G. W., Poulsen L. K., Malling HJ. Safety of allergen-specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systematic side-effects during induction treatment, <i>Clinical and Experimental Allergy</i> , 2000, 30, 1423-1429.	Brak raportowanych wyników w analizowanej populacji pacjentów.
15	Muller U., Helbing A., Berchtold E., Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety, <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 1992, 89, 2, 529-535.	Brak informacji odnośnie produktu leczniczego (nazwa, postać).

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
16	Muller U. R., Haerberli G., Use of β -blockers during immunotherapy for <i>Hymenoptera</i> venom allergy, <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2005, 115, 3, 606-610.	Brak informacji odnośnie produktu leczniczego (nazwa, postać).
17	Nittner-Marszalska M., Cichocka-Jarosz E., Małaczyńska T., Kraluk B., Rosiek-Biegus M., Kosińska M., Pawłowicz R., Lis G., Safety of Ultrarush Venom Immunotherapy Comparison Between Children and Adults, <i>The Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology</i> , 2016, 26(1), 40-47.	Inny produkt leczniczy stosowany w VIT.
18	Phillips J. F., Lockey R. F., Fox R. W., Ledford D. K., Glaum M. C., Systematic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy and the response to epinephrine, <i>Allergy & Asthma Proceedings</i> , 2011, 32, 288-294.	Inny produkt leczniczy stosowany w VIT.
19	Pravettoni V., Piantanida M., Primavesi L., Forti S., Pastorello E. A., Determinants of venom-specific IgE antibody concentration during long-term wasp venom immunotherapy, <i>Clinical and Molecular Allergy</i> , 2015, 13:29.	Brak informacji odnośnie produktu leczniczego (nazwa, postać).
20	Reccardini F., Puccinelli P., Burastero S. E., Compliance to Immunotherapy for Hymenoptera Venom Allergy. Improvements Through Switching from Aqueous to Depot Extract in the Maintenance Phase, <i>Allergy & Clinical Immunology International - Journal of the World Allergy Organization</i> , 2004, 16, 249-250.	Opis przypadków.
21	Roesch A., Boerzsoenyi J., Babilas P., Landthaler M., Szeimies RM., Outcome survey of insect venom allergic patients with venom immunotherapy in a rural population, <i>Journal of the German Society of Dermatology</i> , 2008, 6(4), 292-297.	Inny produkt leczniczy stosowany w VIT.
22	Roy S. R., Sigmon J. R., Olivier J., Moffitt J. E., Brown D. A., Marshall G. D., Increased frequency of large local reactions among systematic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy, <i>Annals of Allergy, Asthma & Immunology</i> , 2007, 99, 82-86.	Brak informacji odnośnie produktu leczniczego (nazwa, postać).
23	Rueff F., Przybilla B., Bilo M. B., Muller U., Scheipl F., Seitz M. J., Aberer W., Bodzenta-lukaszyk A., Bonifazi F., Campi P., Darsow U., Haerberli G., Hawranek T., Kuchenhoff H., Lang R., Quercia O., Reider N., Schmid-Grendelmeier P., Severino M., Sturm G. J., Treudler R., Wuthrich B., Clinical Effectiveness of Hymenoptera Venom Immunology: A Prospective Observational Multicenter Study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity, <i>PloS One</i> , 2013, 8, 5, e63233.	Brak informacji odnośnie produktu leczniczego (nazwa, postać).
24	Rueff F., Vos B., Oude Elberink J., Bender A., Chatelain R., Dugas-Breit S., Horny HP., Kuchenhoff H., Linhardt A., Mastnik S., Sotlar K., Stretz E., Vollrath R., Przybilla B., Flaig M., Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy, <i>Clinical & Experimental Allergy</i> , 2014, 44, 736-746.	Alutard SQ i inne leki, brak danych o liczebności pacjentów stosujących Alutard SQ (brak oddzielnych wyników).
25	Rzany B., Przybilla B., Jarisch R., Aberer W., Dietschi R., Wuthrich B., Buhler B., Frosch P., Rakoski J., Kiehn H., Kuhn W., Urbanek R., Ring J., Clinical characteristics of patients with repeated systematic reactions during specific immunotherapy with hymenoptera venoms, <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 1991, 46(4), 251-254.	Brak informacji odnośnie produktu leczniczego (nazwa, postać).
26	Schiaviano D., Nucera E., Pollastrini E., De Pasquale T., Buonomo A., Bartolozzi F., Lombardo C., Roncallo C., Patriarca G., Specific	Inny produkt leczniczy stosowany w VIT.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	ultrarush desensitization in Hymenoptera venom-allergic patients, <i>Annals of Allergy, Asthma & Immunology</i> , 2004, 92, 409-413.	
27	Simioni L., Vianello A., Bonadonna P., Marcer G., Severino M., Pagani M., Morlin L., Crivellaro M., Passalacqua G., Efficacy of venom immunotherapy given every 3 or 4 months: a prospective comparison with the conventional regimen, <i>Annals of Allergy, Asthma & Immunology</i> , 2013, 110, 51-54.	Brak informacji odnośnie produktu leczniczego (nazwa, postać).
28	Stoevesandt J., Hofmann B., Hain J., Kerstan A., Trautmann A., Single venom-based immunotherapy effectively protects patients with double positive tests to honey bee and <i>Vespa</i> venom, <i>Allergy, Asthma & Clinical Immunology</i> , 2013, 9:33.	Do 2000 r. inny lek Reless, po 2000 r. ALK-depot SQ; brak danych o liczbie pacjentów stosujących ALK-depot SQ (brak oddzielnych wyników).
29	Thurnheer U., Muller U., Stoller R., Lanner A., Hoigne R., Venom Immunotherapy in Hymenoptera Sting Allergy. Comparison of Rush and Conventional Hyposensitization and Observations during Long-Term Treatment, <i>Allergy</i> , 1983, 465-475.	Inne produkty lecznicze stosowane w VIT.
30	Toletone A., Voltolini S., Passalacqua G., Dini G., Bignardi D., Minale P., Massa E., Signori A., Troise C., Durando P., Hymenoptera venom allergy in outdoorworkers: Occupational exposure, clinical features and effects of allergen immunotherapy, <i>Human vaccines & Immunotherapeutics</i> , 2017, 13, 2, 477-483.	Brak informacji odnośnie produktu leczniczego (nazwa, postać).
31	White K. M., Englanf R. W., Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors while receiving venom immunotherapy, <i>Annals of Allergy, Asthma & Immunology</i> , 2008, 101, 426-430.	Brak informacji odnośnie produktu leczniczego (nazwa, postać).
Opracowania wtórne		
1	Watanabe A. S., Fonseca L. A. M., Galvao C. E. S., Kalil J., Castro F. F. M., Specific immunotherapy using Hymenoptera venom: systematic review, <i>Sao Paulo medical journal</i> , 2010, 128(1): 30-37.	Przegląd nie zawierający badań odpowiadających wnioskowanemu produktowi leczniczemu we wnioskowanej populacji.
2	Incorvaia C., Frati F., Dell'Albani I. Robino A., Cattaneo E., Mauro M., David M., Qualizza R., Pastorello E., Expert opinion on pharmacotherapy, 2011, 12(16), 2527-2532.	Brak cech przeglądu systematycznego (minimum 2 autorów, 2 bazy).

14.10 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 43. Krytyczna ocena badania VISYT.

Badanie VISYT					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne	bd	chorzy, u których wystąpiła co najmniej jedna reakcja systemowa w wyniku użądlenia owada (pszczolę lub osę) i potwierdzono obecność swoistych IgE (testy skórne lub testy in vitro) faza indukcji: schemat 2- lub 7-dniowy faza podtrzymująca: 11 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> Aquagen/ Alutard SQ: 44 (25 z alergią na jad osy i 19 z alergią na jad pszczoły); np VIT[#]: 50 (31 z alergią na jad osy i 19 z alergią na jad pszczoły) 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek reakcji systemowych i dużych reakcji miejscowych w przeliczeniu na liczbę pacjentów i zastrzyków (podań) - pierwszorzędowy punkt końcowy 	IIA
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> chorzy, u których wystąpiła co najmniej jedna reakcja systemowa, wywołana użądleniem owada, obecność swoistych IgE w testach śródskórnym, przeprowadzonych z użyciem standaryzowanego ekstraktu alergenów jądów lub, w testach in vitro 		<ul style="list-style-type: none"> ogólne przeciwwskazania do VIT, w tym ciąża, terapia za pomocą β-blokerów, mastocytoza, poważna schorzenia medyczne lub chirurgiczne 			
Komentarz:					
-					

[#]nieoczyszczone, komercyjnie dostępne produkty stosowane w immunoterapii jadem (nonpurified); **Aquagen SQ** - oczyszczony, pozbawiony związków niskocząsteczkowych, wodny roztwór alergenów.

Tab. 44. Krytyczna ocena badania Oude Elberink 2002.

Badanie Oude Elberink 2002					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
badanie, w którym część pacjentów randomizowano, a pozostałą nie	rekrutowano pacjentów z 1 poradni alergologicznej	chorzy z alergią na jad osy (testy skórne i test CAP-RAST), u których wystąpiła reakcja systemowa wywołana użądleniem osy (1 rok)	Pacjenci randomizowani: <ul style="list-style-type: none"> Alutard SQ[#]: 36; EpiPen: 38 	<ul style="list-style-type: none"> jakość życia 	IIA

Badanie Oude Elberink 2002	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 do 65 lat, chorzy, u których wystąpiła jedna lub więcej reakcji anafilaktycznych wywołanych użądleniem osy, potwierdzona alergia na jad osy (pozytywny wynik testu skórniego z histaminą, rozmiar bąbla co najmniej 0,7 przy stężeniu nie większym niż 0,1 µg/ml, co świadczy o uczuleniu; lub pozytywny wynik testu Pharmacia CAP-RAST* ≥ 2; lub oba) 	<ul style="list-style-type: none"> przeciwwskazania do stosowania VIT, w tym ciąża, terapia za pomocą β-blokerów, mastocytoza, poważna choroba medyczna lub chirurgiczna, potrzeba noszenia EpiPen z innych powodów
Komentarz:	
-	

*dane Wnioskodawcy, w publikacji nie podano nazwy produktu; EpiPen - urządzenie do samodzielnego podawania adrenaliny.

Tab. 45. Krytyczna ocena badania Oude Elberink 2009.

Badanie Oude Elberink 2009					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
badanie, w którym część pacjentów randomizowano, a pozostała nie	rekrutowano pacjentów z poradni alergologicznej i tych, którzy zgłosili się z ogłoszeni	chorzy z alergią na jad osy (nie podano w jaki sposób stwierdzono alergię na jad), u których wystąpiła jedna lub więcej reakcji skórnych (1 rok)	Pacjenci randomizowani: <ul style="list-style-type: none"> Alutard SQ#: 15; EpiPen: 14 	<ul style="list-style-type: none"> jakość życia 	IIA
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> wiek >18 lat, chorzy z alergią na jad osy (nie wspomniano w jaki sposób stwierdzono alergię na jad), chorzy, u których wystąpiła jedna lub więcej reakcji skórnych, wywołanych przez użądlenie osy, objawy najbardziej rozległej reakcji ograniczone były do skóry (rumień, pokrzywka i/lub obrzęk naczyńnioruchowy rozciągający się nie dalej niż brzeg wargi) 		<ul style="list-style-type: none"> co najmniej jedno przeciwwskazanie do stosowania VIT: ciąża, terapia za pomocą β-blokerów, mastocytoza, poważne choroby medyczne lub chirurgiczne, potrzeba noszenia EpiPen z innych powodów 			
Komentarz:					
-					

*dane Wnioskodawcy, w publikacji nie podano nazwy produktu; EpiPen - urządzenie do samodzielnego podawania adrenaliny.

Tab. 46. Krytyczna ocena badania Oude Elberink 2007.

Badanie Oude Elberink 2007					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
randomizowane badanie kliniczne	bd	chorzy, z potwierdzoną alergią na jad osy (test RAST i testy skórne), u których wystąpiła reakcja systemowa po użądleniu osy osiągnięcie dawki podtrzymującej: 48,8 dni (32-147). próba prowokacyjna: 2 miesiące po osiągnięciu dawki podtrzymującej.	<ul style="list-style-type: none"> Alutard SQ: 33; Purethal[®]: 33 	<ul style="list-style-type: none"> próba prowokacyjna 	IIA
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> wiek >18 lat, chorzy, u których wystąpiła reakcja systemowa wywołana użądleniem osy, potwierdzona alergologia na jad osy (RAST* ≥ 2; pozytywny wynik testu skórniego: $\geq 0,1 \mu\text{g/ml}$) 		<ul style="list-style-type: none"> reakcja systemowa stopnia IV (udokumentowane niedociśnienie, zaburzenia rytmu, dławica piersiowa, nietrzymanie moczu, zapaść z utratą przytomności), mastocytoza, przyjmowanie β-blokerów, poważna choroba immunologiczna, nowotwory złośliwe, choroba niedokrwienna serca 			
Komentarz:					
-					

*dane Wnioskodawcy, w publikacji nie podano nazwy produktu; Purethal - produkt zawierający zmodyfikowany jad osy.

Tab. 47. Krytyczna ocena badania Mosbech 1986.

Badanie Mosbech 1986					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
randomizowane badanie kliniczne	2 kliniki alergiczne	chorzy, z potwierdzoną alergią na jad osy (testy skórne i test RAST), u których wystąpiła reakcja systemowa po użądleniu owada (domyślnie osy) (2 lata)	<ul style="list-style-type: none"> Alutard SQ: 12; Pharmalgen: 10; Aquagen SQ[®]: 10 	<ul style="list-style-type: none"> poziom swoistych przeciwciał IgE, poziom swoistych przeciwciał IgG, testy skórne, próba prowokacyjna, bezpieczeństwo 	IIA

Badanie Mosbech 1986	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy, chorzy, u których wystąpiła reakcja systemowa wywołana użądleniem owada (domyślnie osy), potwierdzona alergia na jad osy (w teście skórnym przy 100 µg/ml reakcja większa niż reakcja dla rozpuszczalnika; RAST* ≥ 2) 	<ul style="list-style-type: none"> niestosowanie immunoterapii jadem przed rozpoczęciem leczenia
Komentarz:	
-	

*dane Wnioskodawcy, w publikacji nie podano nazwy produktu; **Aquagen SQ** - wodny roztwór alergenów jadu osy w soli fizjologicznej z dodatkiem albuminy, pozbawiony związków niskocząsteczkowych; **Pharmalgen** - produkt zawierający alergeny jady osy rozpuszczone w soli fizjologicznej zawierającej.

Tab. 48. Krytyczna ocena badania Quercia 2001.

Badanie Quercia 2001					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
randomizowane badanie kliniczne	bd	chorzy, z potwierdzoną alergią na jad osy (testy skórnym i test RAST), u których wystąpiła reakcja systemowa co najmniej 2 stopnia po użądleniu pszczoły (4 dni - 6 tygodni w zależności od ramienia)	<ul style="list-style-type: none"> Alutard SQ: 15; Pharmalgen wg protokołu cluster: 20; Pharmalgen wg protokołu rush: 20 	<ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo 	IIA
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z kliniczną historią wrażliwości na jad owadów błonkoskrzydłych, chorzy, u których wystąpiła reakcja systemowa co najmniej stopnia 2 zgodnie z klasyfikacją Mullera po użądleniu pszczoły, pacjenci z wysokim ryzykiem ekspozycji na alergen, chorzy z pozytywnym wynikiem testu skórnego i/lub RAST, wyjątkowo włączano także pacjentów z reakcją systemową 1 stopnia z wysoką klasą RAST dla specyficznego IgE i/lub niską jakością życia z uwagi na wysokie ryzyko ekspozycji na alergen. 			<ul style="list-style-type: none"> co najmniej jedno przeciwwskazanie do stosowania VIT. 		
Komentarz:					
-					

14.11 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 49. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2012).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	0	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1,	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	
	metodyki badań?	3.1	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	5, 0	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.6	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,	4.2.1	

	- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	
	charakterystyki grupy osób badanych,	0	
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	0	
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 0	
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	7	
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	5	Analiza kliniczna zawiera porównanie z technologią opcjonalną.
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla produktu leczniczego Alutard SQ w analizowanym wskazaniu (diagram QUOROM/PRISMA).	33
Rys. 2. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Oude Elberink 2002 (OR).	50
Rys. 3. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Oude Elberink 2002 (RD).	51
Rys. 4. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Oude Elberink 2009 (OR).	51
Rys. 5. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Oude Elberink 2009 (RD).	51
Rys. 6. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Mosbech 1986 cz. 1 (OR).	51
Rys. 7. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Mosbech 1986 cz. 1 (RD).	52
Rys. 8. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Mosbech 1986 cz. 2 (OR).	52
Rys. 9. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Mosbech 1986 cz. 2 (RD).	52
Rys. 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej produktu leczniczego Alutard SQ (diagram QUOROM/PRISMA).	103

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	12
Tab. 2. Rozliczanie procedur dotyczących odczulania na jady owadów błonkoskrzydłych (Zarządzenia Prezesa NFZ).	15
Tab. 3. Ceny dla wyciągów alergenowych jądów owadów błonkoskrzydłych w sprzedaży aptecznej (Indeks Leków MP).	17
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Alutard SQ w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 28.01.2020 r.	22
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Alutard SQ w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 28.01.2020 r.	23
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Alutard SQ w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 28.01.2020 r.	24
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Alutard SQ w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 28.01.2020 r.	24
Tab. 8. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	30
Tab. 9. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.	37
Tab. 10. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.	39
Tab. 11. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).	41
Tab. 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).	43
Tab. 13. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	45
Tab. 14. Charakterystyka pacjentów w badaniach VISYT, Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2009, Oude Elberink 2007 i Mosbech 1986.	48
Tab. 15. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.	49
Tab. 16. Liczby chorych, którzy nie ukończyli badań VISYT, Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2007, Oude Elberink 2009 i Mosbech 1986.	50
Tab. 17. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniach Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2009, Oude Elberink 2007 oraz Mosbech 1986.	54
Tab. 18. Oszacowanie odsetka pacjentów leczonych VIT/nieleczonych z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do zmiany jakości życia pacjentów nieleczonych/leczonych VIT w badaniu Oude Elberink 2002.	57
Tab. 19. Oszacowanie odsetka pacjentów leczonych VIT/nieleczonych z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do zmiany jakości życia pacjentów nieleczonych/leczonych VIT w badaniu Oude Elberink 2009.	58
Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniach Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009: VIT vs EpiPen.	58
Tab. 21. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach Mosbech 1986 i VISYT.	61

Tab. 22. Charakterystyka badań efektywności praktycznej włączonych do opracowania...	65
Tab. 23. Wyniki badania Gastaminza 2003.	67
Tab. 24. Charakterystyka chorych w badaniu Gür Centikaya 2018.	68
Tab. 25. Charakterystyka chorych włączonych do badania Lang, Hawranek 2006 (z podziałem ze względu na rodzaj jadu w VIT /typ alergii).	69
Tab. 26. Wyniki badania Lang, Hawranek 2006.	70
Tab. 27. Charakterystyka chorych w badaniu Saulite 2017 w podziale ze względu na typ alergii (przyjmowane leczenie)	71
Tab. 28. Wyniki badania Saulite 2017.	72
Tab. 29. Charakterystyka chorych włączonych do badania Strizke 2013.	73
Tab. 30. Wyniki badania Strizke 2013.	74
Tab. 31. Wyniki badania Wyss 1993.	75
Tab. 32. Ocena jakości badań jednoramiennych kohortowych wg skali <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> (NOS).	78
Tab. 33. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.	78
Tab. 34. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących wyciągi alergenowe jadu osy.	87
Tab. 35. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących Alutard SQ.	88
Tab. 36. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Alutard SQ w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 28.01.2020 r.	100
Tab. 37. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Alutard SQ w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 28.01.2020 r.	101
Tab. 38. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Alutard SQ w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 28.01.2020 r.	101
Tab. 39. Arkusz oceny badania wg Jadad.	104
Tab. 40. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	106
Tab. 41. Spis badań włączonych do przeglądu.	113
Tab. 42. Spis badań wykluczonych z przeglądu.	115
Tab. 43. Krytyczna ocena badania VISYT.	119
Tab. 44. Krytyczna ocena badania Oude Elberink 2002.	119
Tab. 45. Krytyczna ocena badania Oude Elberink 2009.	120
Tab. 46. Krytyczna ocena badania Oude Elberink 2007.	121
Tab. 47. Krytyczna ocena badania Mosbech 1986.	121
Tab. 48. Krytyczna ocena badania Quercia 2001.	122
Tab. 49. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2012).	123

Bibliografia

- 182/2019/DSOZ** ZARZĄDZENIE Nr 182/2019/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- 184/2019/DSOZ** ZARZĄDZENIE Nr 184/2019/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 31 grudnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Alutard SQ® (wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły) w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- Bilo 2009** Bilo M. B., Pravettoni V., Bignardi D., Bonadonna P., Mauro M., Novembre E., Quercia O., Cilia M., Cortllini G., Constantino M. T., Cremonte L., Rizzini F. L., Macchia L., Marengo F., Murzilli F., Patella V., Reccardini F., Riccardi L., Ridolo E., Romano A., Savi E., Schiaviano D., Severino M., Pastorello E. A., Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice, *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 2019, 29(3), 180-205.
- Blank 2019** Blank S., Haemmerle S., Russkamp D., Ring J., Schmidt-Weber C. B., Ollert M., Prevalence of Hymenoptera venom allergy and sensitization in the population-representative German KORA cohort, *Allergo Journal International*, 2019, 28, 183-191.
- Bokanovic 2011** Bokanovic D., Aberer W., Griebacher A., Sturm G. J., Prevalence of hymenoptera venom allergy and poor adherence to immunotherapy in Austria, *Allergy*, 2011, 66, 1391-1396.
- ChPL Alutard SQ** Alutard SQ®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9772> [dostęp 24.02.2020 r.]
- Cichocka-Jarosz 2014** Cichocka-Jarosz E., Anafilaksja na jad owadów, *Alergia Astma Immunologia*, 2014, 19(1), 10-15.
- Cichocka-Jarosz 2019** Cichocka-Jarosz E., Stobiecki M., Nittner-Marszalska M. et al. Venom allergy treatment practices in Poland in comparison to guidelines: next edition of the national audit, *Adv Dermatol Allergol* 2019; XXXVI (3): 346-353.
- Dhami 2015** Dhami S., Nurmatov U., Varga EM., Sturm G., Muraro A., Akdis C. A., Antolin-Amerigo D., Bilo M. B., Bokanovic D., Calderon M. A., Cichocka-Jarosz E., Oude Elberink J. N. G., Gawlik R., Jakob T., Kosnik M., Lange J., Mingomataj E., Mitsias D. I., Mosbech H., Pfaar O., Pitsios C., Pravettoni V., Roberts G., Rueff F., Sin B. A., Sheikh A., Allergen immunotherapy for insect venom allergy: protocol for a systematic review, *Clinical and Translational Allergy*, 2016, 6:6.
- Dowbór-Dzwonka 2012** Dowbór-Dzwonka A., Cegła B., Filanowicz M., Szykiewicz E., Bartuzi Z., Hipersensytyzacja na jady owadów, *Hygeia Public Health*, 2012, 47(2), 157-163.
- EAACI 2017** Sturm G. J., Varga EM. Roberts G., Mosbech H., Bilo M. B., Akdis C. A., Antolin-Amerigo D., Cichocka-Jarosz E., Gawlik R., Jakob T., Kosnik M., Langee J., Mingomataj E., Mitsias D. I., Ollert M., Oude Elberink J. N. G., Pfaar O., Pitsios C., Pravettoni V., Rueff F., Sin B. A., Agache I., Angier E., Arasi S., Calderon M. A., Fernandez-Rivas M., Halken S., Jutel M., Lau S., Pajno G. B., van Ree R., Ryan D., Spranger O., van Wijck R. G., Dhami S.,

- Zaman H., Sheikh A., Muraro A., EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy, *Allergy*, 2018, 73(4), 744-764
- ECAP** Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce, wyniki badania ECAP. http://ecap.pl/pdf/ECAP_wyniki_pl.pdf [dostęp 06.09.2019 r.]
- Gelincik 2013** Gelincik A., Issever H., Unal D., Isik E., Demirturk M., Gül H., Iliaz R., Kara E., Ertek B., Özseker F., Çolakoglu B., Büyüköztürk S., The prevalence of Hymenoptera venom allergy in adults: The results of a very crowded city in Euroasia, *Allergology International*, 2015, 64, 35-40.
- GUS 2018** Główny Urząd Statystyczny. Ludność. 2018 r., stan na 31 grudnia. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2018-r-stand-w-dniu-31-xii,6,25.html> [dostęp 24.02.2020 r.]
- Indeks Leków MP** Indeks Leków Medycyny Praktycznej, <https://indeks.mp.pl/> [dostęp: 24.20.2020 r.]
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
- Jahnz-Różyk 2018** Jahn-Różyk K., *Alergologia w Polsce w 2018 roku*, *Alergia*, 2018, 2, 4.
- Jennings 2010** Jennings A., Duggan E., Perry I. J., Hourihane J. O'B., Epidemiology of allergic reactions to hymenoptera stings in Irish school children, *Pediatric Allergy and Immunology*, 2010, 21, 1166-1170.
- Marques 2009** Margues L., Vega A., Munoz E., Moreno-Ancillo A., Epidemiologic Observations on *Hymenoptera* Allergy in Spain: The Alergologica-2005 Study, *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 2009, 19, Suppl. 2, 51-55.
- Med. express** Med. Express, wypowiedź prof. Nittner-Marszalskiej. <https://www.medexpress.pl/dla-pacjentow-z-alergia-na-jad-owadow-mamy-skuteczne-i-bezpieczne-leczenie/73782> [dostęp 24.02.2020 r.]
- Mosbech 2016** Mosbech H., Tang L., Linnerberg A., Insect Sting Reactions and Specific IgE to Venom and Major Allergens in a General Population, *International arcieves of allergy and immunology*, 2016, 170(3), 194-200.
- Nittner-Marszalska 2004** Nittner-Marszalska M., Liebhart J., Liebhart E., Dor A., Dobek R., Obojski A., Medrala W., Prevalence of Hymenoptera venom allergy and its immunological markers current in adults in Poland, *Medical Science Mintor*, 2004, 10(7), CR324-329.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> [dostęp: 24.02.2020 r.]
- PTA 2018** Nittner-Marszalska M., Immunoterapia w alergii na jad owadów błonkoskrzydłych, *Alergologia Polska-Polish Journal of Allrgology*, 2018, 5, 2, 85-93.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2012 poz. 388.
- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2016.
- Turner 2015** Turner P. J., Gowland M. H., Sharma V., Ierodiakonou D., Harper N., Garcez T., Pumphery R., Boyle R. J., Increase in anaphylaxis-related hospitalizations

but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012, The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2015, 135, 4, 956-963.e1.

**Ustawa
refundacyjna 2011**

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)