



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

Analiza problemu decyzyjnego

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	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.1.1 Etiologia i patogenezą	10
2.1.2 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i powikłania	12
2.1.2.1 Jakość życia	15
2.1.3 Rozpoznawanie.....	15
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	17
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	19
2.1.5.1 Immunoterapia jadem (VIT).....	21
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	26
2.2 Wybór populacji docelowej.....	31
2.2.1 Liczebność populacji docelowej	31
3 Interwencja	35
3.1 Dane produktu	35
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	39
3.1.2 Przeciwwskazania.....	39
3.1.3 Przedawkowanie	40
3.1.4 Działania niepożądane	40
3.2 Status refundacyjny w Polsce	41
3.2.1 Warunki refundacji dla produktu Alutard SQ	42
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla produktu Alutard SQ	42
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMIT	45
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	46
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	47
4 Komparatory	51
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	51
4.2 Charakterystyka komparatorów	52
4.2.1 Brak aktywnej terapii (placebo)	52
4.2.2 Roztwory wodne wyciągów alergenowych jądów owadów błonkoskrzydłych.....	53
4.2.2.1 Status rejestracyjny komparatora	54
4.2.2.2 Przeciwwskazania	55
4.2.2.3 Przedawkowanie	55

4.2.2.4	Działania niepożądane	55
5	Efekty zdrowotne	57
5.1	Rodzaj i jakość dowodów	57
6	Podsumowanie	58
	Spis tabel	59
	Bibliografia	61

Wykaz skrótów i akronimów

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>
bsT	Podstawowe stężenie tryptazy (ang. <i>baseline serum tryptase</i>)
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
G-BA	niem. <i>Germeinsamer Bundesausschuss</i>
HAS	fr. <i>Haute Autorité De Santé</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
Ig	immunoglobulina
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHCI	ang. <i>National Health Care Institute</i>
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
sIgE	swoiste immunoglobuliny E
SR	reakcja systemowa (ogólnoustrojowa; ang. <i>systemic reaction</i>)
VIT	immunoterapia jadem (ang. <i>venom immunotherapy</i>)

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych preparatu Alutard SQ® (wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły) w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E.

Wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły) w postaci preparatu Alutard SQ® (ALK Abello A/S) są wskazane w leczeniu alergii na jad owadów błonkoskrzydłych zależnej od swoistych immunoglobulin E (IgE). Aktualnie preparaty odczulające podawane są głównie w ramach leczenia szpitalnego. Przy wprowadzeniu finansowania preparatu Alutard SQ® w ramach refundacji aptecznej (oraz podawania w trybie ambulatoryjnym), spodziewane jest uzyskanie znacznych oszczędności dla płatnika publicznego przy zachowaniu dotychczasowych korzyści klinicznych tj. wytworzenia tolerancji na jad owadów oraz poprawę jakości życia pacjenta, tj. budowanie tolerancji na jad owadów oraz poprawa jakości życia pacjenta.

Alergia na jad owadów (ang. *insect venom allergy, stinging insect hypersensitivity*) definiowana jest jako nadwrażliwość na jad owadów, która wywołuje objawy większe niż zwyczajna reakcja miejscowa (Szczeklik 2016). Nadwrażliwość na jad może być wywołana przez mechanizmy immunologiczne (alergia IgE-zależna lub nie) oraz mechanizmy nieimmunologiczne (Bilo 2005). Najczęstsza jest alergia na jad owadów z rzędu błonkoskrzydłych, do których należą m.in. pszczoły i osy (Jutel 2016). Reakcja nadwrażliwości na jad owadów błonkoskrzydłych należy do najczęstszych przyczyn anafilaksji, czyli szybko rozwijającej się, zagrażającej życiu reakcji uogólnionej lub systemowej (ang. *systematic reaction, SR*) spowodowanej nadwrażliwością (Gawlik 2012).

Większość ważniejszych alergenów jadu owadów jest białkami lub glikoproteinami o masie cząsteczkowej 10-50 kDa, zawierającymi 100-400 aminokwasów (Bilo 2005). Wśród nich wyróżnia się tzw. alergeny główne, na które u >50% uczulonych osób stwierdza się swoiste immunoglobuliny E (IgE; Szczeklik 2016). Znajomość składu jądów i struktury alergenów jest warunkiem dokładnej diagnozy i leczenia alergii na jad owadów (Bilo 2005).

Indywidualna odpowiedź na użądlenie może być zakwalifikowana jako reakcja niealergiczna lub alergiczna. U osób z alergią na jad owadów, pierwsze użądlenie wywołuje reakcję alergiczną oraz produkcję przeciwciał IgE (Mosbech 2016, NICE 2012). Wyróżnia się następujące reakcje po użądleniu owadów: miejscowa zwyczajna (niealergiczna), duża miejscowa reakcja, uogólniona reakcja (reakcja systemowa), reakcja uogólniona toksyczna (nieimmunologiczna), reakcja nietypowa (Szczeklik 2016). W przypadku nadwrażliwości na jad owadów błonkoskrzydłych najczęściej występują duże reakcje miejscowe i systemowe reakcje anafilaktyczne (Bilo 2005). Pierwsze objawy reakcji anafilaktycznej pojawiają się najczęściej już w ciągu kilku minut od użądlenia i ustępują całkowicie w ciągu następnych kilku godzin (Szczeklik 2016).

W Polsce, podobnie jak w innych krajach Europy Środkowej największe znaczenie epidemiologiczne mają użądlenia osy i pszczoły miodnej. Istnieją zasadnicze różnice w charakterystyce użądleń i składnikach jądów błonkówek (Cichocka-Jarosz 2008). Uogólnione reakcje po użądleniu są rzadkie, ale zagrażające życiu.

Najcięższy, IV stopień reakcji uogólnionej, czyli wstrząs anafilaktyczny, jest przykładem wstrząsu dystrybucyjnego. Przebiega on ze znacznym spadkiem oporu obwodowego i wyrównawczym wzrostem pojemności minutowej serca (Cichocka-Jarosz 2014). W przebiegu anafilaksji mogą wystąpić również zaburzenia rytmu serca czy ostry zespół wieńcowy (Szczeklik 2016, Cichocka-Jarosz 2014). Ryzyko wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego w pierwszym roku po jego przebyciu wynosi 50-70%, po 10 latach spada do 20% (Gawlik 2012).

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

Diagnostyki pod kątem alergii na jad owadów wymagają wszystkie osoby, które przebyły reakcję systemową (reakcję uogólnioną) wskutek użądlenia, czyli te które są potencjalnymi kandydatami do immunoterapii alergenowej (Cichocka-Jarosz 2014, Szczeklik 2016).

Podstawowymi narzędziami diagnostycznymi są: wywiad, analiza dokumentacji lekarskiej z epizodu anafilaksji, badanie obecności swoistych przeciwciał IgE dla jadu określonego gatunku: *in vivo* (testy skórne) i/lub *in vitro* (w surowicy krwi) (Cichocka-Jarosz 2014).

Alergia na jady owadów błonkoskrzydłych zaburza długoterminowo jakość życia i jest przyczyną poważnych obciążeń społeczno-ekonomicznych (WAO 2013). Dla wielu osób reakcja anafilaktyczna po użądleniu owada jest traumatycznym przeżyciem, a strach przed kolejną reakcją zagrażającą życiu wpływa na zachowanie emocjonalne i społeczne (Paolucci 2014).

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). Wytyczne zalecają również stosowanie skutecznych środków ochrony przez użądleniami owadów (AAAI/ACAAI 2016), a także noszenie automatycznego zastrzyku adrenalinę i zapoznanie się z jego właściwym użytkowaniem oraz kiedy należy go używać (tj. w przypadku wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego wywołanego użądleniem owada; PTA 2018, EAACI 2017, AAAAI/ACAAI 2016). Obecnie w Polsce w sprzedaży dostępne są dwa produkty lecznicze stosowane w immunoterapii swoistej: Alutard SQ (preparat typu depot, wyciągi alergenowe absorbowane na tlenku glinu) i Pharmedgen (roztwory wodne wyciągów alergenowych). Oba produkty są stosowane w leczeniu inicjującym oraz w leczeniu podtrzymującym, przy czym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Pharmedgen (ChPL Pharmedgen) przedstawiono zalecenia dotyczące zmiany tego produktu, po osiągnięciu dawki podtrzymującej, na produkt typu depot (powoli uwalnianej postaci leku). 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]) (184/2019/DSOZ) oraz w ramach leczenia ambulatoryjnego (w ramach świadczeń zabiegowych o kodzie grupy Z101) (182/2019/DSOZ). 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.

Zgodnie z odnalezionym badaniem ankietowym mającym na celu ocenę zgodności przestrzegania zaleceń w polskich ośrodkach alergologicznych (Cichocka-Jarosz 2019), w 94% ośrodków alergologicznych, w których prowadzone jest odczulanie pacjentów na jady owadów błonkoskrzydłych, leczenie ma charakter leczenia szpitalnego, a nie ambulatoryjnego. Nie zidentyfikowano informacji wskazujących, iż obecnie immunoterapia swoista na jad owadów jest realizowana powszechnie w warunkach ambulatoryjnych, co może być spowodowane niską wyceną punktową leczenia ambulatoryjnego w stosunku do leczenia szpitalnego.

[REDACTED]

Biorąc powyższe pod uwagę komparatorem dla wnioskowanej terapii jest **immunoterapia jadem stosowana w ramach obecnie istniejących procedur, a więc także ten sam produkt stosowany obecnie w ramach leczenia szpitalnego**. 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 (m.in. roztwory wodne wyciągów alergenowych)**.

[REDACTED]

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wyciągów alergenowych jądów owadów błonkoskrzydłych (os i pszczoł) w postaci preparatu Alutard SQ® w leczeniu alergii na jad owadów błonkoskrzydłych zależnej od swoistych immunoglobulin E (IgE).

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

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 jądów owadów błonkoskrzydłych, refundowane w ramach listy leków refundowanych (podawane w trybie ambulatoryjnym)
Komparator główny (C ₁)	wyciągi alergenowe jądów 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

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych wyciągów alergenowych jądów owadów błonkoskrzydłych (os i pszczoł) w postaci preparatu Alutard SQ® (ALK Abello A/S) w leczeniu alergii na jad owadów błonkoskrzydłych zależnej od swoistych immunoglobulin E (IgE).

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

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

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

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

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Alergię definiujemy jako swoiste, niekorzystne dla organizmu reakcje, zależne od wtórnej odpowiedzi immunologicznej na zetknięcie z obcym alergenem, zazwyczaj nieszkodliwym dla zdrowych osób (Stobiecki 2013).

Alergia na jad owadów (ang. *insect venom allergy, stinging insect hypersensitivity*) definiowana jest jako nadwrażliwość na jad owadów, która wywołuje objawy większe niż zwyczajna reakcja miejscowa (Szczeklik 2016). Nadwrażliwość na jad może być wywołana przez mechanizmy immunologiczne (alergia IgE-zależna lub nie) oraz mechanizmy nieimmunologiczne (Bilo 2005). Najczęstsza jest alergia na jad owadów z rzędu błonkoskrzydłych, do których należą m.in. pszczoły i osy (Jutel 2016). Reakcja nadwrażliwości na jad owadów błonkoskrzydłych należy do najczęstszych przyczyn anafilaksji, czyli szybko rozwijającej się, zagrażającej życiu reakcji uogólnionej lub systemowej spowodowanej nadwrażliwością (Gawlik 2012).

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Pochodzenie alergenów - owady

Owady, których jad wywołuje reakcje alergiczne, pochodzą głównie z rzędu błonkoskrzydłych (*Hymenoptera*). W Europie Środkowej są to głównie:

- **pszczoła miodna (*Apis mellifera*)** - brązowa, z umiarkowaną liczbą włosków na tułowiu i odwłoku; pszczoły żądli zwykle jedynie w obronie własnej lub ula; czulenie na jad pszczoły występuje głównie u pszczelarzy i osób z ich najbliższego otoczenia (członkowie rodziny, sąsiedzi);
- **trzmieł (*Bombus*)** - większy i bardziej owłosiony od pszczoły, z licznymi żółtymi, białymi lub rudymi paskami; żądli jedynie w obronie własnej lub gniazda; alergia na jad trzmiela występuje sporadycznie (np. u pracowników szklarni);
- **osa (*Vespa vulgaris* i *Vespa germanica*)** - wielkości pszczoły, żółto-czarna z nielicznymi włoskami na tułowiu i bez włosków na odwłoku; osy gnieźdzą się pod ziemią albo na strychach i pod dachami; mogą użądlić bez oczywistej przyczyny; w Europie osa jest owadem, którego jad najczęściej wywołuje alergię;
- **szerszeń (*Vespa crabro*)** - 2-krotnie większy od osy, z nieco ciemniejszym, rudawym zabarwieniem głowy i tułowia; gnieździ się w spróchniałych pniach drzew i pod dachami; żądli prawie wyłącznie w obronie gniazda (Szczeklik 2016).

Pszczoły i trzmiele należą do rodziny pszczołowatych (*Apidae*), a osy i szerszenie do rodziny osowatych (*Vespidae*). Pszczoły i trzmiele zwykle przeżywają zimę, dlatego mogą użądlić również późną jesienią lub w cieplejsze zimowe dni. Natomiast osy i szerszenie spotyka się prawie wyłącznie w lecie i jesienią, ponieważ zimą przeżywa jedynie królowa (Szczeklik 2016).

W Polsce, podobnie jak w innych krajach Europy Środkowej największe znaczenie epidemiologiczne mają użądlenia osy i pszczoły miodnej. Istnieją zasadnicze różnice

w charakterystyce użądleń i składnikach jadów błonkówek (Cichocka-Jarosz 2008). Obecność żądła w miejscu użądlenia pozwala z dużym prawdopodobieństwem przyjąć użądlenie przez pszczołę, gdyż typowa tylko dla pszczół haczykowata budowa żądła sprawia, że po wbiciu w skórę owad nie może go wyciągnąć i ginie po użądleniu (Szczeklik 2016). Samica pszczoły pozostawia w skórze człowieka aparat żądłowy (żądło wraz z zawierającym jad woreczkiem jadowym, mięśniami oraz zwojem nerwowym), którego fizjologia powoduje dalsze zagłębianie się w tkankach i opróżnianie woreczka z pozostałej porcji jadu. (Cichocka-Jarosz 2008). Dawka jadu uwalnianego przez pszczołę waha się w zakresie 50-140 µg białka (Szczeklik 2016, Cichocka-Jarosz 2008). Do rozwoju alergii na jad pszczoły dochodzi najczęściej przy dużym narażeniu na owady i powtarzających się użądleniach (Cichocka-Jarosz 2008). Z kolei osy nie pozostawiając żądła w skórze, mogą żądlić wielokrotnie, a porcja jadu osy jest mniejsza niż dawka jadu pszczoły (Szczeklik 2016, Cichocka-Jarosz 2008). Alergia na jad osy może ujawnić się już po pierwszym użądleniu (Cichocka -Jarosz 2008).

Alergeny

Większość ważniejszych alergenów jest białkami lub glikoproteinami o masie cząsteczkowej 10-50 kDa, zawierającymi 100-400 aminokwasów (Bilo 2005). Wśród nich wyróżnia się tzw. alerogeny główne, na które u >50% uczulonych osób stwierdza się swoiste immunoglobuliny E (IgE; Szczeklik 2016). Znane alerogeny zidentyfikowane w jadzie pszczoły i osy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 2. Znane alerogeny jadu pszczoły i jadu osy (Dyga 2016, Cichocka Jarosz 2014, Hamilton 2010).

Jad pszczoły (<i>Apis mellifera</i>)		Jad osy (<i>Vespa vulgaris</i>)	
Alergen	Nazwa zwyczajowa/funkcja	Alergen	Nazwa zwyczajowa/funkcja
Api m 1	fosfolipaza A ₂	Ves v 1	fosfolipaza A ₁
Api m 2	hialuronidaza	Ves v 2a	hialuronidaza
Api m 3	kwaśna fosfataza	Ves v 2b	hialuronidaza
Api m 4	melityna	Ves v 3	DPP IV
Api m 5	alergen C/dipeptydyl peptydaza IV	Ves v 4	CUB proteaza
Api m 6	bogaty w cysteinę inhibitor trypsyny	Ves v 5	antygen 5
Api m 7	CUB proteaza serynowa	Ves v 6	vitellogenina
Api m 8	karboksylesteraza	VP 58	-
Api m 9	karbokdipeptydaza serynowa	VP 60	-
Api m 10	ikarapina - białko bogate w węglowodany	VP	-
Api m 11	główne białko mleczka pszczelego	200	-
Api m 12	vitellogenina		

W jadzie pszczoły alergenami jako alerogeny główne zidentyfikowane Api m 1, Api m 2, Api m 3, Api m 5 i Api m 10. W jadzie osy alergenami głównymi są Ves v 1 i Ves v 5 (Szczeklik 2016).

Znajomość składu jadów i struktury alergenów jest warunkiem dokładnej diagnozy i leczenia alergii na jad owadów (Bilo 2005).

Niektóre składowe jady pszczoły i osy mogą powodować reaktywność krzyżową, czyli występowanie u tego samego chorego swoistych IgE zarówno dla jadu osy, jak i dla jadu pszczoły. Zjawisko to może wynikać z:

- faktycznego podwójnego uczulenia na alergeny jadu obu gatunków owadów (jedynie istotne klinicznie),
- dużego podobieństwa epitopów pomiędzy homologicznymi parami alergenów (Api m 2 i Ves v 2, Api m 5 i Ves v 3, Api m 12 i Ves v 6),
- wytwarzanie swoistych IgE dla bardzo immunogennych reszt węglowodanowych α -1,3-fruktozy wspólnych dla składników obu jadów (73% przypadków reaktywności krzyżowej między jadem osy i jadem pszczoły) (Szczeklik 2016).

Rozróżnienie pomiędzy faktycznym podwójnym uczuleniem, a reakcją krzyżową przeciwciał IgE jest kluczowe w wyborze jadu (jadów) w immunoterapii (VIT, ang. *venom immunotherapy*) (Bilo 2005).

Ryzyko wystąpienia i ciężkiego przebiegu reakcji anafilaktycznej po użądleniu mogą zwiększać następujące czynniki:

- ciężka lub umiarkowana reakcja po użądleniu w przeszłości (u ok. 75% chorych przy ponownym użądleniu występuje ciężka reakcja anafilaktyczna); w ciągu 10-20 lat ryzyko zmniejsza się u dorosłych odpowiednio do 60% i 40%;
- współistniejąca przewlekła choroba układu krążenia lub układu oddechowego (np. astma),
- zwiększone podstawowe stężenie tryptazy w surowicy (>11,4 ng/ml) oraz mastocytoza,
- brak pokrzywki lub obrzęku naczynioruchowego w przebiegu reakcji po użądleniu,
- krótki okres pomiędzy użądleniami,
- równoczesne działanie nieswoistych kofaktorów, takich jak duży wysiłek fizyczny, zakażenie wirusowe, silne emocje, przyjęcie niesteroidowego leku zapalnego,
- przyjmowanie ACEI (inhibitory konwertazy angiotensyny) - zwiększa częstość reakcji, ale nie ryzyko wystąpienia,
- wiek >40 lat (ciężkość reakcji zwiększa się z wiekiem wskutek współistniejących chorób głównie układu krążenia oraz wzrastającego liniowo wraz z wiekiem podstawowego stężenia tryptazy) (Cichocka-Jarosz 2014, Szczeklik 2016).

2.1.2 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i powikłania

Indywidualna odpowiedź na użądlenie osy lub pszczoły może być zakwalifikowana jako reakcja niealergiczna lub alergiczna. Przy każdym użądleniu może wystąpić obrzęk w miejscu użądlenia. Jednakże pomimo bólu, użądlenie nie będzie niebezpieczne dla większości ludzi (Anaphylaxis Campaign).

Większość ludzi jest narażona na użądlenia owadów kilka razy w ciągu życia, ale nie odczuwa poważniejszych objawów niż obrzęk i ból. U osób z alergią na jad owadów, pierwsze

użądlenie wywołuje reakcję alergiczną oraz produkcję przeciwciał IgE (Mosbech 2016, NICE 2012).

Wyróżnia się następujące reakcje po użądleniu owadów:

- miejscowa zwyczajna (niealergiczna) - powstaje na wskutek lokalnej toksyczności składników jadu (u większości osób użądlnionych); objawy: ból, rumień i niewielki obrzęk w miejscu użądlenia ustępujący w ciągu kilku godzin lub dni, zwykle bez znaczenia klinicznego (Szczeklik 2016, Cichocka-Jarosz 2014);
- duża miejscowa reakcja - objawy: rumień, obrzęk o średnicy powyżej 10 cm utrzymujący się powyżej 24 h, któremu mogą towarzyszyć: uczucie rozbicia, dreszcze, gorączka lub ból głowy, odczyn zapalny wzdłuż przebiegu naczyń chłonnych; duża reakcja miejscowa nie zwiększa istotności ryzyka wystąpienia reakcji uogólnionej w razie kolejnego użądlenia (Szczeklik 2016); mechanizmy dużej reakcji miejscowej są nieznane (Bilo 2005);
- uogólniona reakcja (reakcja systemowa) - zazwyczaj IgE- zależna (Bilo 2005); objawy reakcji uogólnionej w zależności od stopnia ciężkości przedstawiono w Tab. 3 (dotyczy stopni I-IV);
- reakcja uogólniona toksyczna (nieimmunologiczna) - występuje po użądleniu wielu (>50) owadów jednocześnie; może wystąpić: rhabdomyoliza, uszkodzenie mięśnia sercowego, zaburzenia czynności wątroby lub nerek, niedokrwistość hemolityczna, skaza krwotoczna, zespół rozlanego krzepnięcia wewnątrznacyniowego; u dorosłej osoby nieuczulonej zgon może nastąpić po jednoczesnym użądleniu przez 200-1 000 owadów, a u małych dzieci rzędu 50 (Szczeklik 2016);
- reakcja nietypowa (odczyn immunologiczny niezależny od IgE) - występująca sporadycznie (bardzo rzadko), zazwyczaj do kilku dni po użądleniu, a związek z użądleniem poddaje się w wątpliwość (np. choroba posurowicza, zapalenie naczyń, zespół Guillaina i Barrego) (Szczeklik 2016, Cichocka-Jarosz 2008).

W przypadku nadwrażliwości na jad owadów błonkoskrzydłych najczęściej występują duże reakcje miejscowe i systemowe reakcje anafilaktyczne (Bilo 2005).

Pierwsze objawy reakcji anafilaktycznej pojawiają się najczęściej już w ciągu kilku minut od użądlenia i ustępują całkowicie w ciągu następnych kilku godzin (Szczeklik 2016).

Klasyfikacje objawów w zależności od stopnia ciężkości alergii (reakcji uogólnionej) opracowaną przez Muellera i wsp. przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 3. Stopnie ciężkości alergii na jad owadów błonkoskrzydłych wg Muellera i wsp. (PTA 2018).

Stopień ciężkości	Objawy
stopień 0	rozległa reakcja miejscowa (obrzęk > 10 cm trwający > 24 godziny)
stopień I	pokrzywka, świąd
stopień II	dowolny objaw z wymienionych powyżej oraz co najmniej dwa z wymienionych poniżej: obrzęk Quinckego (jako pojedynczy objaw kwalifikuje się do II stopnia), uczucie ucisku w klatce piersiowej, nudności, wymioty, biegunka, bóle kolkowe w jamie brzusznej, zawroty głowy
stopień III	dowolny objaw z wyżej wymienionych oraz co najmniej dwa z wymienionych poniżej: duszność (jako pojedynczy objaw kwalifikuje się do stopnia III), świszczący oddech (jako pojedynczy objaw kwalifikuje się do stopnia III), świst krtaniowy (jako pojedynczy objaw kwalifikuje się do stopnia III) oraz zaburzenia potykania, osłabienie, poczucie zagrożenia, niepokój
stopień IV	dowolny objaw z wymienionych powyżej oraz co najmniej dwa z wymienionych poniżej: obniżenie ciśnienia tętniczego*, omdlenie, utrata przytomności, nietrzymanie moczu i stolca, sinica

Kryteria obniżenia ciśnienia tętniczego w zależności od wieku: 0-1 lat <70 mmHg, 2-10 lat <70 mmHg + wiek w latach x2, powyżej 10 lat <90 mmHg.

Najcięższy, IV stopień reakcji uogólnionej, czyli wstrząs anafilaktyczny, jest przykładem wstrząsu dystrybucyjnego. Przebiega on ze znacznym spadkiem oporu obwodowego i wyrównawczym wzrostem pojemności minutowej serca (Cichocka-Jarosz 2014). W przebiegu anafilaksji mogą wystąpić również zaburzenia rytmu serca czy ostry zespół wieńcowy (Szczeklik 2016, Cichocka-Jarosz 2014). Szczególną postacią spotykaną tylko w przebiegu anafilaksji jest tzw. alergiczny zawał serca (zespół Kounis'a; Szczeklik 2016). Jest to ostry zespół wieńcowy pod wpływem działania mediatorów uwalnianych z komórek tucznych tętnic wieńcowych (Cichocka-Jarosz 2011). Inne rzadko występujące odczyny to ostre objawy neurologiczne w postaci napadu padaczkowego, objawów pozapiramidowych, epizodów niedokrwienia z trwałym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego. U ciężarnych może dojść do poronienia (Szczeklik 2016). W przypadku użądlenia w gałkę oczną mogą wystąpić objawy od łagodnego zapalenia spojówek, zapalenia błony naczyniowej, zapalenia rogówki do nagłej ślepoty. Uszkodzenie rogówki może powodować ciężki stan zapalny, ropień soczewki, częściową atrofię tęczęwki, zaćmę lub uszkodzenie nerwu wzrokowego (Cichocka-Jarosz 2014).

Ryzyko wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego w pierwszym roku po jego przebyciu wynosi 50-70%, po 10 latach spada do 20% (Gawlik 2012).

Czynniki mające wpływ na nasilenie przebiegu kolejnej reakcji to:

- nasilenie poprzedniej reakcji (według badań w 50% powtarzają się te same objawy),
- wiek pacjenta (u dzieci rzadziej rozwinie się reakcja ogólna),
- rodzaj owada (większe ryzyko u uczulonych na jad pszczoły, u 50% uczulonych na jad pszczoły rozwinęła się po ponownym użądleniu reakcja ogólna, u uczulonych na jad osy tylko 24% reagowało objawami uogólnionymi),
- czas, który upłynął od poprzedniego użądlenia (istnieje 2-3-tygodniowy okres zmniejszonej wrażliwości) (Gawlik 2012).

2.1.2.1 Jakość życia

W większości przypadków, zarówno dla samych pacjentów, jak i dla ich rodzin, jakakolwiek reakcja alergiczna, bez względu na stopień ciężkości, jest przerażającym doświadczeniem. Alergia na jad owadów błonkoskrzydłych wpływa więc negatywnie na jakość życia, ze względu na stałą konieczność unikania użądleń owadów i niepokój nawet podczas wykonywania codziennych czynności (EAACI 2017).

2.1.3 Rozpoznawanie

Diagnostyki pod kątem alergii na jad owadów wymagają wszystkie osoby, które przebyły reakcję systemową (reakcję uogólnioną) wskutek użądlenia, czyli te które są potencjalnymi kandydatami do immunoterapii alergenowej (Cichocka-Jarosz 2014, Szczeklik 2016). Diagnostyki nie wymagają osoby po dużej reakcji miejscowej. Diagnostyka powinna być wykonana po 3-6 tygodniach od momentu wystąpienia reakcji systemowej, a w razie ujemnych wyników powinna być powtórzona w okresie kolejnych 3 miesięcy (Cichocka-Jarosz 2014).

Celem diagnostyki jest:

- weryfikacja stopnia reakcji i obiektywizacja ciężkości objawów (charakter i sekwencja objawów, informacja o udzielonej pomocy),
- identyfikacja gatunku owada, który wywołał uogólnioną reakcję ,
- ustalenie patomechanizmu reakcji,
- potwierdzenie reakcji zależnej od IgE,
- określenie dodatkowych czynników ryzyka (Cichocka-Jarosz 2014, Szczeklik 2016).

Szybkie wystąpienie objawów po użądleniu z reguły świadczy o alergii na jad owada. Identyfikacja owada przez chorych często nie jest możliwa, ponieważ chory mógł go nie zauważyć albo nie potrafi go rozpoznać (Szczeklik 2016).

Podstawowymi narzędziami diagnostycznymi są: wywiad, analiza dokumentacji lekarskiej z epizodu anafilaksji, badanie obecności swoistych przeciwciał IgE dla jadu określonego gatunku: *in vivo* (testy skórne) i/lub *in vitro* (w surowicy krwi) (Cichocka-Jarosz 2014).

Prawidłowo zebrany wywiad odgrywa kluczową rolę w schemacie decyzyjnym dalszego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych reagujących na użądlenia owadów. Celem wywiadu jest uzyskanie następujących informacji:

- w jaką okolicę ciała pacjent został użądlny,
- czy owad pozostawił żądło (obecne w przypadku użądlenia przez pszczołę),
- jaki charakter miały objawy i jakie było ich nasilenie,
- ile czasu minęło od momentu użądlenia do pojawienia się objawów,
- jakie leczenie zastosowano (przed pomocą lekarską),
- okoliczności użądlenia,
- kiedy i ile razy pojawiały się objawy po użądleniu w przeszłości, jakie miały nasilenie,

- czy po każdym kolejnym użądleniu pojawiły się objawy alergiczne; obserwowano nasilenie czy zmniejszanie się objawów po kolejnych użądleniach,
- czy występują czynniki ryzyka nasilonej reakcji,
- inna choroba alergiczna (Cichocka-Jarosz 2008).

W celu potwierdzenia uczulenia na gatunek owada, którego jad wywołał objawy, w okresie 3-6 tyg. po przebytej reakcji (inne źródła podają również co najmniej po 2 tyg.; Bilo 2005) wykonuje się badania wykrywające swoiste IgE - testy skórne lub podskórne (badania o największej czułości diagnostycznej) oraz oznaczenie swoistych IgE we krwi (Szczeklik 2016).

Według wytycznych *British Society for Allergy and Clinical Immunology* (BSACI 2011) podstawę w diagnozie stanowi wykazanie obecności swoistych przeciwciał IgE, ale w pierwszej kolejności powinno się wykonać testy skórne (punktowe [SPT] i podskórne [IDT]).

Testy skórne są więc standardowym narzędziem diagnostycznym w alergii na jad owadów błonkoskrzydłych, ze względu na natychmiastowy wynik, ale również lepszą możliwość odróżnienia alergii na jad pszczoły i jad osy w porównaniu do oznaczania swoistych IgE dla wszystkich jadów. Testy skórne są również częściej pozytywne i lepiej korelują z historią (BSACI 2011).

Testy skórne wykonuje się z naturalnym, standaryzowanym ekstraktem jadu stosowanym leczniczo (Szczeklik 2016). W testach skórnym punktowym wykorzystuje się ekstrakty zawierające jad (w stężeniu 1-100 µg/ml), kontrolę pozytywną (histamina) oraz kontrolę negatywną (BSACI 2011). Za pozytywny wynik testach punktowym uznaje się średnicę bąbla ≥ 3 mm (Szczeklik 2016). W przypadku, kiedy wynik jest ujemny, wykonuje się testy podskórne, które uznawane są za rozstrzygające w przypadku alergii na jad owadów (Cichocka-Jarosz 2014, BSACI 2011). W testach śródskórnym stosuje ekstrakty (0,02 ml) we wzrastających stężeniach 0,001-1 µg/ml (Cichocka-Jarosz 2014, Szczeklik 2016). W teście podskórnym za wynik dodatni uznaje się średnicę odczynu po 20 min ≥ 5 mm (Szczeklik 2016). **Podczas wykonywania testów skórnym istnieje możliwość wystąpienia reakcji systemowych, dlatego testy powinny być przeprowadzane przez doświadczonych personel, w klinice z dostępem do leczenia anafilaksji (BSACI 2011).**

Oznaczanie swoistych przeciwciał IgE w surowicy należy dokonywać najczulszymi metodami (UniCAP, Immulite 200), których wyniki są wyrażone w zakresie 0 - >100 kU/l (Cichocka-Jarosz 2014). Za dodatni wynik oznaczenia swoistych IgE we krwi przyjmuje się stężenie $\geq 0,35$ kU/l (klasa 1) (Szczeklik 2016).

Stężenie swoistych IgE oraz wielkość bąbla w teście skórnym nie korelują z ciężkością reakcji anafilaktycznej po użądleniu (Szczeklik 2016).

U części chorych nie udaje się jednoznacznie ustalić, na jaki jad chory jest uczulony - wyniki badań standardowych są ujemne lub stwierdza się swoiste IgE dla jadów osy i pszczoły. W takich przypadkach możliwe jest przeprowadzenie diagnostyki opartej na komponentach alergenowych (ang. *component resolved diagnosis*, CRD) oraz testu aktywacji bazofilów (ang. *basophil activation test*, BAT) (Szczeklik 2016).

Obecnie dostępne, wykorzystywane w praktyce naturalne lub rekombinowane komponenty alergenowe dla jadu pszczoły to fosfolipaza A₂ (Api m 1) oraz ikarapina (Api m 10), a dla jadu

osy - fosfolipaza A₁ (Ves v 1) i antygen 5 (Ves v 5). Istotą diagnostyki BAT jest ocena aktywacji bazofilów pod wpływem określonych stężeń ekstraktu jadu (bazofile inkubowane z alergenem jadu) wyrażona ekspresją markerów powierzchniowych (antygeny CD63 oraz CD203c) mierzona za pomocą cytometrii przepływowej (Szczeklik 2016, Cichocka-Jarosz 2014).

Technika CRD wykorzystywana jest również w przypadku kwalifikacji do immunoterapii jadem, gdy wyniki standardowych badań diagnostycznych są ujemne pomimo występowania typowych, systemowych objawów nadwrażliwości po użądleniu (PTA 2018).

Dodatkowo, u wszystkich chorych z ciężką reakcją anafilaktyczną w wywiadzie należy oznaczyć w surowicy podstawowe stężenie α -tryptazy w celu wykluczenia zaburzeń klonalnych mastocytów (Szczeklik 2016).

W celach diagnostycznych nie jest zalecane wykonywanie prowokacyjnych prób żywym owadem u osób niestosujących immunoterapii alergenowej (metoda jest stosowana w niektórych ośrodkach do oceny skuteczności immunoterapii na jady owadów błonkoskrzydłych; Szczeklik 2016).

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

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 użądlniona 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 użądlnionych 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 użądlnionych. 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 % (Jennings 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 Tab. 3), 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).

Również dane dotyczące śmiertelności związane z alergią na jady 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.**

Obciążenie chorobą

Alergia na jad owadów błonkoskrzydłych jest powszechnym ogólnoswiatowym problemem medycznym, odnoszącym się do osób, u których użądlenie owada wywołało dużą reakcję miejscową lub reakcję systemową. Jest szczególnym problemem zwłaszcza w grupach zawodowych, np. u hodowców pszczół czy pracowników szklarni. Alergia na jady owadów błonkoskrzydłych zaburza długoterminowo jakość życia i jest przyczyną poważnych obciążeń społeczno-ekonomicznych, m. in. w zakresie zatrudnienia, zdolności do zarabiania pieniędzy, wypoczynku czy zajęć sportowych (WAO 2013). Dla wielu osób reakcja anafilaktyczna po użądleniu owada jest traumatycznym przeżyciem, a strach przed kolejną reakcją zagrażającą życiu wpływa na zachowanie emocjonalne i społeczne (Paolucci 2014).

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

W postępowanie medycznym w przypadku wystąpienia alergii na jad owadów wyróżnia się postępowanie bezpośrednio po użądleniu oraz postępowanie po opanowaniu objawów reakcji anafilaktycznej.

Postępowanie bezpośrednio po użądleniu

- W przypadku użądlenia przez pszczołę konieczne jest niezwłoczne usunięcie żądła (w przypadku wstrząsu anafilaktycznego zabieg ten nie powinien opóźnić podania adrenaliny). W przypadku rzadkich użądleń w rogówkę może być konieczne operacyjne usunięcie żądła (Szczeklik 2016).
- Miejscowe reakcje zwyczajne (niealergiczne) zazwyczaj nie wymagają leczenia (Szczeklik 2016).
- W leczeniu dużych reakcji miejscowych można stosować zimne okłady zmniejszające ból i obrzęk oraz leki przeciwhistaminowe podawane doustnie i glikokortykosteroidy (GKS) miejscowe zmniejszające ból i świąd. W wyjątkowych przypadkach, przy bardzo rozległym lub długo utrzymującym się obrzęku, można podawać także GKS

podawane doustnie (np. prednizon). Duża reakcja miejscowa wraz z obrzękiem w obrębie jamy ustnej i gardła wymaga obserwacji w szpitalu ze względu na ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności oddechowej (Szczeklik 2016).

- Postępowanie w uogólnionej reakcji anafilaktycznej (Szczeklik 2016).

Postępowanie w przypadku anafilaksji obejmuje działanie ogólne, mające na celu zapobieganie dalszej ekspozycji na czynnik wyzwalający (w przypadku użądlenia przez pszczołę usunięcie jadu tak, aby uniknąć przedostania się kolejnych porcji jadu do skóry) oraz niwelując wstrząs, obejmuje również leczenie objawowe. Lekiem pierwszego wyboru w przypadku każdej reakcji anafilaktycznej co najmniej II stopnia jest adrenalina podawana po wystąpieniu pierwszych objawów (Lachowska-Kotowska 2013).

Postępowanie po opanowaniu objawów anafilaksji

Postępowanie po opanowaniu objawów anafilaksji obejmuje:

- pisemną informację dla pacjentów o stwierdzonych objawach, podanych lekach i sposobach zapobiegania użądleniom (Szczeklik 2016);
- wyposażenie w zestaw leków pierwszej pomocy na wypadek ponownego użądlenia, np. wstrzykiwacze z adrenaliną/epinefryną (wraz z informacją o poprawnym użyciu),
- skierowanie do specjalisty (alergologa lub immunologa) w celu wykonania odpowiednich testów w celu diagnozy nadwrażliwości na jad owadów oraz ustalenia wskazań do swoistej immunoterapii alergenowej (AAAAI/ACAAI 2016, Szczeklik 2016).

Działania w celu uniknięcia użądlenia owadów (zarówno efektywne, jak i nieefektywne przedstawiono w poniższej tabeli).

Tab. 4. Działania w celu uniknięcia użądlenia owadów (AAAAI/ACAAI 2016, Szczeklik 2016).

Działania efektywne	Działania nieefektywne
<ul style="list-style-type: none"> • usunięcie gniazd os lub szerszeni ze strychów przez specjalnie przeszkolone osoby, • nieprzebywanie w okolicy uli (zwłaszcza w okresie wybierania miodu) lub gniazd os, • unikanie przygotowywania i grillowania jedzenia, a także jedzenia na zewnątrz, • unikanie podlewania kwiatów, • niespożywanie posiłków i słodkich napojów (unikanie picia ze słomek, puszek, lub butelek) na wolnym powietrzu, • wyrzucanie zepsutych owoców lub odchodów zwierząt domowych, • zakrywanie pojemników na śmieci, • niechodzenie boso po trawie, • zachowanie szczególnej ostrożności w okolicy sadów, miejsc spożywania posiłków na wolnym powietrzu i śmietników, • niedrażnienie owadów, 	<ul style="list-style-type: none"> • unikanie stosowania zapachów, • unikanie jaskrawej lub kwiatowej odzieży, • używanie środków odstraszających owady (środki są nieskuteczne w przypadku owadów błonkoskrzydłych), • bieganie, • wymachiwanie rękoma.

Działania efektywne	Działania nieefektywne
<ul style="list-style-type: none"> umieszczenie siatek ochronnych w oknach. 	

Skierowanie do lekarza specjalisty zalecane jest u pacjentów:

- którzy mieli reakcję systemową po użądleniu owada lub która mogła wystąpić po użądleniu owada,
- wymagających edukacji unikania użądlenia i ryzyka reakcji lub wymagają leczenia doraźnego (pierwszej pomocy),
- którzy mogą być kandydatami do immunoterapii alergenowej jadem,
- w szczególnych sytuacjach, które mogą w niewłaściwy sposób wpływać na leczenie reakcji anafilaktycznych przez podanie epinefryny (przyjmowanie β -blokerów, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca) lub którzy nie są zdolni do samodzielnego podania epinefryny,
- wymagających konsultacji w celu dostarczenia bardziej szczegółowych informacji lub przeprowadzenie specyficznych testów (AAAAI/ACAAI 2016).

Rolą alergologa w przypadku chorego po przebytej systemowej reakcji po użądleniu owada są: diagnostyka, ustalenie wskazań do leczenia przyczynowego, podjęcie leczenia i jego monitorowanie, decyzja o jego zakończeniu, ustalenie przeciwwskazań do leczenia przyczynowego, edukacja w zakresie prewencji i pierwszej pomocy (Cichocka-Jarosz 2014).

2.1.5.1 Immunoterapia jadem (VIT)

Podskórna swoista immunoterapia jadem os i pszczoł (VIT) jest jedyną przyczynową metodą leczenia alergii na jad (Mikulski 2016, Cichocka-Jarosz 2014), a jednocześnie jedyną metodą radykalnego zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji systemowej po użądleniu przez owady tych gatunków (PTA 2018). W przeciwieństwie do leczenia alergii atopowej (alergiczny nieżyt nosa, astma) w alergii na jad owadów stosowana jest jedynie immunoterapia iniekcyjna (immunoterapia podjęzykowa nie jest rekomendowana; PTA 2018).

Kryteria kliniczne

Immunoterapia jadem powinna być bezwzględnie i bezzwłocznie zalecana pacjentom z zależnymi od IgE reakcjami nadwrażliwości stanowiącymi zagrożenie życia (reakcje systemowe stopnia III-IV wg Muellera, patrz Tab. 3), przebiegającymi z objawami ze strony układu sercowo-naczyniowego i/lub reakcjami ze strony układu oddechowego (np. obrzęk krtani, skurcz oskrzeli), niezależnie od wieku pacjenta (dopuszcza się w tym przypadku stosowanie VIT między 2. a 5. rokiem życia; PTA 2018).

Względny wskazaniem do VIT są alergiczne reakcje systemowe, nie stwarzające zagrożenia dla życia, np. pokrzywka i/lub obrzęk naczynioruchowy (reakcje systemowe stopnia I-II wg Muellera, patrz Tab. 3). Immunoterapia jadem w tym przypadku może być rozważona, gdy w tej grupie pacjentów występują dodatkowe okoliczności: obniżona jakość życia spowodowana lękiem przed kolejnymi użądleniami, choroby zwiększające ryzyko wystąpienia ciężkiego przebiegu reakcji, ponadprzeciętny sposób narażenia na użądlenia i/lub ograniczony dostęp do pomocy lekarskiej (PTA 2018). Wytyczne amerykańskie

dopuszczają możliwość kwalifikacji zarówno dzieci i dorosłych w powyższych warunkach (nie rekomendują), natomiast europejskie wytyczne dopuszczają tylko kwalifikację dorosłych (EAACI 2017, AAAAI/ACAAI 2016).

Tab. 5. Aktualne wskazanie do immunoterapii jadem u dorosłych i dzieci wg Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI 2017) oraz Amerykańskiej Akademii Alergologii, Astmy i Immunologii (AAAAI/ACAAI 2016).

Typ reakcji	Wyniki badań diagnostycznych*	VIT EAACI/ VIT AAAAI
objawy ze strony układu krążenia i oddechowego zagrażające życiu (III i IV stopnia wg Muellera)	+	tak/tak
	-	nie/nie
pokrzywka, objawy ograniczone do skóry u dorosłych	+	tak/nie**
	-	
pokrzywka, objawy ograniczone do skóry u dorosłych	+	nie/nie**
	-	nie/nie
rozległa reakcja miejscowa	+	nie/nie***
	-	nie
reakcja nietypowa	+	nie
	-	nie

*punktowe testy skórne (SPT), testy śródskórne (IDT), badanie sIgE (obecność swoistych przeciwciał tzw. immunoglobulin klasy E); **VIT może być rozważona pod warunkiem występowania szczególnych okoliczności (patrz tekst powyżej), ***VIT nie jest konieczna, można rozważyć ten typ leczenia u pacjentów ze szczególnym stopniem narażenia i bardzo ciężkim przebiegiem reakcji poużądleniowej.

O kwalifikacji do immunoterapii jadem powinna decydować kompleksowa ocena stanu pacjenta, przy uwzględnieniu ryzyka kolejnego uządlenia, nawrotowości objawów, dostępu do pomocy lekarskiej, czynniki psychologiczne oraz okoliczności zdrowotne (PTA 2018).

U pacjentów z miejscowymi odczynami alergicznymi po uządleniu, niezależnie od ich rozległości i uciążliwości, stosowanie immunoterapii jadem nie jest uzasadnione. Wyniki badań wskazują na bardzo małe (0,8-7%) ryzyko wystąpienia reakcji systemowych w tej grupie oraz ekstremalnie niskie u osób z kilkakrotnymi reakcjami miejscowymi. Immunoterapia jadem nie może być również zalecana u osób z objawami nietypowymi dla reakcji nadwrażliwości (PTA 2018).

Kryteria immunologiczne

Niezbędne do zastosowania immunoterapii jadem jest potwierdzenie obecności swoistych przeciwciał IgE skierowanych przeciwko alergenom jadu. Spełnieniem kryterium immunologicznego jest dodatni wynik punktowego testu skórnego z jadem w stężeniu 100-300 µg/ml i/lub testu podskórnego z jadem w stężeniu do 1 µg/ml. Do VIT kwalifikuje również obecność swoistych przeciwciał sIgE dla jadu w surowicy w mianie powyżej 0,35 kU/l (opis testów skórných i oznaczania IgE - patrz rozdz. 2.1.3). U chorych na mastocytozę wystarczające jest stężenie 0,17 kU/l (PTA 2018).

W przypadku ujemnych wyników standardowych badań diagnostycznych można wykorzystać metodę oceny swoistych IgE dla komponentów alergenowych poszczególnych jadów (CRD) w celu kwalifikacji do immunoterapii (PTA 2018).

Zaleca się również oznaczenie podstawowego stężenia tryptazy w surowicy (ang. *baseline serum tryptase*, bsT) przez rozpoczęciem immunoterapii jadem. Należy je wykonać bezwzględnie u osób z wywiadem anafilaksji po użądleniu owadem (ok. 25% z nich ma podwyższony wynik bsT), u pacjentów z alergią na jad owadów i wywiadem anafilaksji spowodowanej innymi alergenami lub z alergią na jad owadów i wywiadem anafilaksji o nieustalonej przyczynie (tzw. idiopatycznej). Zdaniem większości autorów, podwyższone stężenie bsT wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań podczas VIT i gorszą skuteczność VIT (PTA 2018).

Przeciwwskazania

Bezwzględny przeciwwskazaniem do immunoterapii jadem jest zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). Inne przeciwwskazania mają charakter czasowy: ciąża, niekontrolowana astma, aktywna faza choroby autoimmunologicznej i nowotworowej oraz wiek poniżej 2 roku życia (Tab. 6; PTA).

Przeciwwskazaniem względnym do VIT są częściowo kontrolowana astma, wielonarządowe choroby autoimmunologiczne, choroba nowotworowa o stabilnym przebiegu i w remisji, wiek poniżej piątego roku życia, zaburzenia poznawcze i psychiczne, ograniczające szanse pacjentów na regularne i bezpieczne leczenie, itp. (PTA, patrz Tab. 6).

Tab. 6. Przeciwwskazania do immunoterapii jadów owadów wg Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI 2017).

Przeciwwskazania względne	Przeciwwskazania względne
<ul style="list-style-type: none"> • częściowo kontrolowana astma, • choroba autoimmunologiczna w stabilnym okresie, • nowotwory złośliwe, • dzieci poniżej 5. roku życia, • zakażenia HIV (stadium A i B) - CD4+ >200/μl, • choroby psychiczne i zaburzenia poznawcze, • przewlekłe zakażenia, • niedobory odporności, • stosowanie leków immunosupresyjnych, • stosowanie leków z grupy ACEI* 	<ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowana astma, • aktywna faza chorób autoimmunologicznych niereagujących na leczenie, • ciąża (faza wstępna immunoterapii jadem owadów), • dzieci poniżej 2. roku życia, • AIDS

*rozbieżność w opiniach ekspertów EAACI 2017 oraz ekspertów AAAAI 2017 r. (patrz tekst poniżej)

Według ekspertów sekcji immunoterapii jadem owadów EAACI z wytycznych 2017 r. stosowanie leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) jest dozwolone podczas stosowanie VIT, przy czym pacjenci powinni być poinformowani o potencjalnym ryzyku związanych z przyjmowanie tych leków podczas VIT. Natomiast eksperci amerykańskich wytycznych uważają, że stosowanie każdego leku potencjalnie zwiększającego ryzyko wystąpienia powikłań podczas VIT (ACEI, β-adrenolityki, α-adrenolityki, inhibitory MAO, inhibitory reniny, blokery AT-1) lub utrudniającego leczenie powikłań VIT powinno być zaniechane podczas immunoterapii (PTA 2018).

Ponadto, nie należy rozpoczynać immunoterapii jadem w ciąży ani kontynuować w fazie indukcji VIT wg protokołu konwencjonalnego i klastrowego. Dopuszcza się prowadzenie

tolerowanej bez powikłań fazy podtrzymującej VIT podczas ciąży. Należy jednak rozważyć wady i zalety prowadzenia dalej VIT w ciąży (PTA 2018).

Technika immunoterapii jadem

Przed rozpoczęciem VIT, poza badaniem podmiotowym i przedmiotowym, zaleca się wykonanie podstawowych badań, takich jak EKG, RTG klatki piersiowej czy badania laboratoryjne parametrów stanu zapalnego (morfologia, CRP) w celu oceny stanu zdrowia pacjenta zakwalifikowanego do VIT. W zależności od wyników wskazane jest pogłębienie diagnostyki np. o spirometrię, ocenę funkcji nerek i/lub wątroby (PTA 2018).

Immunoterapię jadem można podzielić na dwie fazy:

- **faza wstępna (indukcji)** - faza, w której następuje stopniowy wzrost dawek szczepionki, od dawki 1 µg jadu (w przypadku pacjentów o dużej reaktywności dobiera indywidualnie, w zakresie 0,001-0,01 µg); dawka jest zwiększana do osiągnięcia standardowej dawki podtrzymującej 100 µg jadu;¹
- **faza podtrzymująca** - faza, w której w regularnych odstępach czasu podawana jest zwykle jedna dawka jadu o wartości 100 µg, co stanowi ekwiwalent użądlenia przez 2 pszczoły i co najmniej 5 os; propozycja zmniejszenia dawki do 50 µg u dzieci nie zyskała akceptacji (PTA 2018).

W chwili osiągnięcia dawki podtrzymującej (100 µg jadu) w fazie wstępnej pacjent wykazuje tolerancję kliniczną (skuteczność bieżąca, krótkotrwała). **Skutkiem kontynuowania szczepień przez kolejne 3-5 lat jest skuteczność długoterminowa (wieloletnia)** (PTA 2018).

W fazie podtrzymującej dawka a może zostać zwiększona do 200 µg jadu, co zapewnia wyższy stopień ochrony immunologicznej. Podwyższenie dawki należy rozważyć w przypadku nieskuteczności VIT (objawy alergiczne podczas użądlenia polnego pomimo tolerancji dawki w wartości 100 µg jadu) lub sumowania się czynników wysokiego ryzyka niepowodzenia. Do takiej grupy pacjentów należą osoby:

- z mastocytozą lub pierwotnymi zespołami aktywacji mastocytów,
- z podwyższonym stężeniem bsT,
- z ciężkimi, nawrotowymi reakcjami anafilaktycznymi w wywiadzie,
- obciążone schorzeniami sercowo-naczyniowymi,
- o bardzo wysokim narażeniu użądlenia, np. pszczelarze,
- z powikłaniami VIT (PTA 2018).

Zwiększenia dawki należy jednak każdorazowo rozważać indywidualnie (PTA 2018).

¹ Faza indukacji VIT może być realizowana za pomocą protokołów szybkich (*ultra-rush*, *rush*), przyspieszonych (*cluster*) lub wolnych (konwencjonalne). Różnica między nimi polega na czasie osiągnięcia dawki podtrzymującej, który wynosi odpowiednio: 3,5 godziny, 2-3 dni, 6-8 tygodni i 16-20 tygodni. Wymienione protokoły różni też częstość występowania powikłań, które są najrzadsze w protokole konwencjonalnym (PTA 2018).

W Polsce dostępne są dwa rodzaje preparatów jadu owadów: roztwory wodne oraz wyciągi jadu adsorbowane na wodorotlenku glinu (szczepionki depot). Roztwory wodne mogą być stosowane w fazie wstępnej (niezależnie od protokołu) oraz w fazie podtrzymującej (co 4-6 tygodni). Natomiast szczepionki depot - w fazie wstępnej protokołu konwencjonalnego i protokołu *cluster* oraz w fazie podtrzymującej (co 6-8 tygodni). Przed fazą podtrzymującą możliwa jest zmiana szczepionki będącej wyciągiem wodnym jadu na szczepionkę typu depot (PTA 2018).

Eksperti EAACI sugerują stosowanie szczepionek jadu: w pierwszym roku VIT co 4 tygodnie, w drugim roku co 6 tygodni, w kolejnych latach co 8 tygodni (dotyczy tylko szczepionek depot; PTA 2018).

Wybór szczepionki alergenowej zależy od:

- identyfikacji owada,
- reaktywności krzyżowej między jadami:
 - jady pszczoł i trzmieli wykazują dużą reaktywność krzyżową i u większości osób do immunoterapii można stosować jad pszczoły (z wyjątkiem osób narażonych na użądlenie trzmieli);
 - jady różnych gatunków *Vespidae* wykazują znaczną reaktywność krzyżową - w Europie Środkowej za większość reakcji odpowiada alergią na jad osy, dlatego wystarczy zastosować jej jad w immunoterapii,
 - większość chorych, u których wystąpiła reakcja po użądleniu szerszenia była uczulona przez użądlenie osy,
 - reaktywność krzyżowa między rodzinami *Apidae* i *Vespidae* jest zwykle ograniczona do alergenów hialuronidazy i reszt węglowodanowych (Szczeklik 2016).

W przypadku potwierdzenia prawdziwego podwójnego uczulenia na jad osy i jad pszczoły wskazana jest immunoterapia ekstraktem obu gatunków owadów (Szczeklik 2016).

Czas trwania VIT powinien wynosić co najmniej 3 lata, optymalnie 5 lat, ze względu na większą skuteczność dłuższego leczenia. U pacjentów z ryzykiem niepowodzenia VIT należy rozważyć wydłużenie terapii. U osób zagrożonych niepowodzeniem leczenia, ze względu na brak danych dotyczących optymalnego czasu leczenia, zaleca się leczenie trwające całe życie. Zakończenie VIT po 3 latach można rozważyć w następujących przypadkach:

- nie występują czynniki ryzyka niepowodzenia VIT,
- są dowody na bezobjawową tolerancję użądlenia polnego,
- ujemny wynik próby prowokacyjnej z żywym owadem (badanie niezalecane pacjentom; PTA 2018).

Kryteria przerwania VIT nie zostały jednoznacznie ustalone. Eksperti EAACI nie zalecają wykonywania żadnych badań diagnostycznych przed podjęciem decyzji o zakończeniu immunoterapii. Przy podejmowaniu decyzji o zakończeniu VIT nie należy kierować się redukcją wielkości odczynu w testach skórnych (SPT/IDT), zmniejszeniem stężeń sIgE, sIgG4, sIgG1 (swoiste przeciwciała, tzw. immunoglobuliny klasy G odpowiednio podklasy 4 i 1),

wynikiem testu BAT ani wynikiem testu ELIFAB (ang. *enzyme-linked immunosorbent facilitated antigen binding*; PTA 2018).

Zaopatrzenie pacjenta w adrenalinę do samodzielnego podania w trakcie immunoterapii jadem i po jej zakończeniu

Dodatkowo zaleca się zaopatrzenie pacjenta w adrenalinę do samodzielnego podania następującym grupom pacjentów (wskazanie bezwzględne):

- o pacjenci z systemowymi objawami alergii na jad owadów (reakcje systemowe stopnia I-IV) oraz współistniejącą mastocytozą lub podwyższonym stężeniem bsT - w trakcie immunoterapii jadem owadów lub po jej zakończeniu;
- o pacjenci z oddechowymi i/lub krążeniowymi objawami alergii na jad owadów (stopień III-IV) - w trakcie immunoterapii jadem,
- o pacjenci z oddechowymi i/lub krążeniowymi objawami alergii na jad owadów (stopień III-IV), u których występują czynniki ryzyka niepowodzenia immunoterapii - po zakończeniu 5-letniej immunoterapii jadem (PTA 2018).

Bezpieczeństwo

Podczas leczenia VIT mogą wystąpić powikłania miejscowe i systemowe. Powikłania systemowe stwierdza się u 8-20% pacjentów leczonych VIT, pojawiają się one 3-6 krotnie częściej podczas immunoterapii jadem pszczoły niż jadem osy, częściej podczas fazy wstępnej niż podtrzymującej VIT, nieznacznie częściej w przebiegu szybkich (*ultra-rush* lub *rush*) niż wolnych protokołów indukcji. Za czynniki ryzyka wystąpienia powikłań systemowych uznaje się mastocytozę i podwyższone stężenie bsT (PTA 2018).

Udowodniono korzystne działanie leków przeciwhistaminowych (poprawa tolerancji VIT) w zakresie zmniejszania nasilenia objawów miejscowych i łagodnych, ograniczających do skóry i błon śluzowych oraz objawów systemowych (PTA 2018).

Skuteczność

Dane dotyczące skuteczności długoterminowej immunoterapii jadem są ograniczone. Wydaje się, że skuteczność długoterminowa jest większa w przypadku leczenia jadem osy w porównaniu z leczeniem jadem pszczoły, na podstawie wyniki dotyczących niepowodzenia VIT po 7-10 latach (większe u pacjentów odczulanych jadem pszczoły). Prawdopodobnie większą skuteczność odnotowuje się u dzieci niż u dorosłych leczonych VIT (PTA 2018).

Immunoterapia jadem (VIT) poprawia jakość życia u pacjentów z alergią na jad owadów. W badaniu, w którym zaferowano pacjentom próbę prowokacyjną po stosowaniu VIT, u 80% pacjentów z ujemnym wynikiem próby prowokacyjnej (tolerancja) zaobserwowano znaczne zwiększenie jakości życia. Wykazano również, że samo wyposażenie w automatyczny zastrzyk adrenaliny ma negatywny wpływ na jakość życia oraz zwiększa poziom lęku i depresji. Natomiast, ponad 90% pacjentów spostrzega VIT jako opcję leczenia znacznie zwiększającą jakość życia w czasie leczenia oraz zmniejszającą poziom lęku i niepokoju (EAACI 2017).

2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji i wytycznych klinicznych przeprowadzono w dniu 14 lutego 2020 r. Odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej:

- wytyczne polskie:
 - Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA), 2018 r.,
- wytyczne zagraniczne (europejskie, amerykańskie i brytyjskie):
 - *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI), 2017 r.,
 - *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI) i *American College of Allergy, Asthma and Immunology* (ACAAI), 2016 r.,
 - *British Society for Allergy and Clinical Immunology* (BSACI), 2011 r.

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 dotyczących stosowania VIT w Polsce dostępne są dwa rodzaje preparatów jadu owadów - roztwory wodne oraz wyciągi jadu adsorbowane 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 (z których usunięte zostały drażniące związki niskocząsteczkowe; EAACI 2017). W Wielkiej Brytanii stosowane są standaryzowane wyciągi alergenowe jadów pszczoły i osy w postaci preparatu Pharmalgen (ALK Abello, UK; BSACI 2011).

Wytyczne, oprócz VIT, zalecają również stosowanie skutecznych środków ochrony przez użądleniami owadów (AAAAI/ACAAI 2016), a także noszenie automatycznego zastrzyku adrenaliny i zapoznanie się z jego właściwym użytkowaniem oraz kiedy należy go używać (w przypadku wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego wywołanego użądleniem owada; PTA 2018, EAACI 2017, AAAAI/ACAAI 2016). Według polskich wytycznych zaleca się zaopatrzenie pacjenta w adrenalinę do samodzielnego podania w trakcie immunoterapii jadem i po jej zakończeniu u pacjentów z systemowymi objawami alergii na jad owadów (I-IV stopnia) oraz współistniejącą mastocytozą lub podwyższonym stężeniem bsT, ale również w trakcie lub po zakończeniu immunoterapii u ściśle zdefiniowanych grup pacjentów (PTA 2018). Według europejskich wytycznych automatyczne zastrzyki z adrenaliną powinny być przepisywane, w czasie trwania VIT oraz po jej zakończeniu, pacjentom z ryzykiem wielokrotnych użądleń lub czynnikami ryzyka (EAACI 2017). Z kolei amerykańskie wytyczne zalecają noszenie automatycznego zastrzyku epinefryny (adrenaliny) u pacjentów z historią reakcji systemowej po użądleniu owada, jednocześnie nie wykluczają takiej możliwości w trakcie leczenia VIT i po jego zakończeniu (AAAAI/ACAAI 2016). Brytyjskie zalecenia dotyczące stosowania adrenaliny wskazują na konieczność zapewnienia adrenaliny pacjentom z przebytą reakcją systemową (ujemny wynik swoistych przeciwciał IgE), pacjentom stosującym VIT w trakcie zwiększania dawki, a także pacjentom w trakcie leczenia VIT (stała dawka) i po jego zakończeniu w przypadku ryzyka wielokrotnego użądlenia, podwyższonego stężenia bsT, mastocytozy lub występowania reakcji alergicznych podczas stosowania VIT (BSACI 2011).

Leczenie objawowe według wytycznych opiera się dodatkowo na stosowaniu m. in. leków przeciwhistaminowych zmniejszających duże reakcje miejscowe (EAACI 2017, AAAAI/ACAAI 2016), zimnych okładów, środków przeciwbólowych, a w cięższych przypadkach kortykosteroidów doustnych (AAAAI/ACAAI 2016).

Tab. 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA 2018)	<p>Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) z 2018 r. <u>immunoterapia jadem (VIT) os i pszczoł jest jedyną metodą radykalnego zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji systemowej po użądleniu</u>. Znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej spowodowanej kolejnym użądleniem owada, a także poprawia jakość życia pacjentów. Jest również korzystna z punktu widzenia farmakoekonomiki.</p> <p>Leczenie zalecane jest u pacjentów z objawami alergii na jad owadów stanowiącymi zagrożenie życia. Może być wskazana u pacjentów z objawami alergii na jad owadów niestanowiącymi zagrożenia życia w okolicznościach takich jak: wysoki stopień ekspozycji na użądlenia, współistnienie chorób zwiększających ryzyko wystąpienia ciężkiego przebiegu kolejnych reakcji i/lub ograniczony dostęp do pomocy lekarskiej.</p> <p><u>Kryteria kliniczne:</u></p> <p>Bez względu na wskazanie kliniczne do VIT są stanowiące zagrożenie życia HVA-SYS III°-IV°, które przebiegają z objawami ze strony układu sercowo-naczyniowego i/lub z reakcjami ze strony układu oddechowego (np. obrzęk krtani, skurcz oskrzeli), niezależnie od wieku pacjenta (dopuszcza się w tym przypadku możliwość zastosowania VIT między 2. a 5. rokiem życia).</p> <p>Względny wskazaniem do VIT są alergiczne reakcje systemowe, które nie stwarzają zagrożenia dla życia, takie jak pokrzywka i/lub obrzęk naczynioruchowy (HVA-SYS I°-II° wg klasyfikacji Muellera).</p> <p>Kwalifikacja pacjentów z HVA-SYS I°-II° do immunoterapii jadem może być rozważana, gdy w tej grupie pacjentów występują dodatkowe okoliczności, takie jak obniżona jakość życia spowodowana lękiem przed kolejnymi użądleniami przez owady, ponadprzeciętny stopień narażenia na użądlenia, współistnienie chorób zwiększających ryzyko wystąpienia ciężkiego przebiegu kolejnej reakcji i/lub ograniczony dostęp do pomocy lekarskiej.</p> <p>Immunoterapia jadem nie ma uzasadnienia u pacjentów z miejscowymi odczynami alergicznymi po użądleniu, niezależnie od ich rozległości i uciążliwości.</p> <p>Immunoterapia jadem nie może być zalecana pacjentom, u których po użądleniu wystąpiły objawy nietypowe dla reakcji z nadwrażliwości, m.in. neurologiczne (zapalenia nerwów, zespół Guillaina i Barrégo), hematologiczne, nefrologiczne lub objawy reakcji toksycznej.</p> <p><u>Kryteria immunologiczne:</u></p> <p>Immunoterapia jadem może być wdrożona wyłącznie w przypadku potwierdzenia obecności sIgE skierowanych przeciwko alergenom jadu.</p> <p><u>W Polsce dostępne są dwa rodzaje preparatów jadu owadów - roztwory wodne oraz wyciągi jadu adsorbowane na wodorotlenku glinu (tzw. szczepionki depot).</u></p> <p>Wytyczna PTA zalecają również zaopatrzenie pacjenta w adrenalinę do samodzielnego podania w trakcie immunoterapii jadem i po jej zakończeniu u pacjentów z systemowymi objawami alergii na jad owadów (I-IV stopnia) oraz współistniejącą mastocytozą lub podwyższonym stężeniem bST, ale</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	również w trakcie lub po zakończeniu immunoterapii u ściśle zdefiniowanych grup pacjentów.
Wytyczne zagraniczne	
<p><i>European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI 2017)</i></p>	<p>Wytyczne EAACI opisują zalecenia dotyczące stosowanie VIT u pacjentów (w tym pacjentów ze specjalnymi warunkami, np. stosowanie innych leków), przygotowania szczepionek, dawek jadu, leczenia lekami przeciwhistaminowymi, czasu trwania leczenia, zaopatrzenia w adrenalinę w czasie i po leczeniu VIT. Poniżej przedstawiono najważniejsze zalecenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. VIT jest zalecany u dzieci i dorosłych z potwierdzonym uczuleniem i reakcjami systemowymi wywołanymi użądleniami, przekraczającymi uogólnione objawy skórne (stopień rekomendacji A, u dzieci B). 2. VIT jest zalecany u dorosłych z systemowymi reakcjami wywołanymi użądleniami, ograniczonymi do uogólnionych objawów skórnych w przypadku zmniejszenia jakości życia (stopień A). 3. VIT może być stosowany u dorosłych z nawracającymi i kłopotliwymi dużymi reakcjami miejscowymi w celu zminimalizowania czasu trwania i rozległości przyszłych reakcji (stopień B). 4. VIT nie jest wskazany u osób bez żadnych objawów klinicznych, u których przypadkowo wykryto uczulenie na jad owadów (stopień C). 5. Dla większości pacjentów, VIT z jadem jednego owada może być wystarczająca, a u niektórych pacjentów (szczególne warunki) zalecana jest immunoterapia jadem dwóch gatunków owadów (stopień C). 6. Zaleca się wstępne leczenie lekami przeciwhistaminowymi zmniejszającymi duże reakcje miejscowe i w pewnym stopniu ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane (stopień A). 7. Zaleca się podawanie dawki podtrzymującej równiej 100 µg jadu (stopień B). 8. U dorosłych można zastosować próbę prowokacyjną jako najbardziej wiarygodną metodę oceny skuteczności VIT (stopień C). 9. W czasie i po leczeniu VIT, automatyczne zastrzyki adrenaliny nie są zalecane u pacjentów, u których początkowo wystąpiły łagodne do umiarkowanych reakcje wywołane użądleniem bez czynników ryzyka (stopień D). 10. W czasie i po leczeniu VIT, automatyczne zastrzyki adrenaliny zalecane są u pacjentów z ryzykiem wielokrotnych użądleń lub czynnikami ryzyka (stopień D). 11. <u>W Europie w podskórnej immunoterapii jadem (VIT) stosowane są wyciągi alergenowe w postaci nieoczyszczonych roztworów wodnych, oczyszczonych roztworów wodnych oraz oczyszczone preparaty absorbowane na wodorotlenku glinu (typu depot).</u>
<p><i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / American College of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI/ACAAI 2016)</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. U pacjentów z historią przebytej reakcji systemowej wywołanej użądleniem owada ocenić obecność specyficznych dla jadu przeciwciał IgE. U pacjentów z pozytywnym wynikiem, ze zwiększonym ryzykiem kolejnej reakcji anafilaktycznej, można zastosować leczenie zapobiegawcze VIT (silna rekomendacja, A). 2. U pacjentów z historią reakcji systemowej po użądleniu owada zaleca się:

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie skutecznych środków ochrony przez użądleniami owadów (rekomendacja, D), • noszenie automatycznego zastrzyku adrenaliny, zapoznanie się z jego właściwym używaniem oraz kiedy należy go używać, noszenie „identyfikacji medycznej” (silna rekomendacja, C), • skierowanie do oceny przez alergologa/immunologa potrzeby testu pod kątem swoistych przeciwciał IgE specyficznych w stosunku do jadu, a także potencjalnych zalet leczenia VIT (silna rekomendacja, D). <p>3. Należy doradzać pacjentom z ostrą reakcją systemową wywołaną użądleniem owada (jak każda reakcja anafilaktyczna): zastrzyki epinefryny (silna rekomendacja, A), terapię podtrzymującą (silna rekomendacja, A), transport do oddziału ratunkowego (silna rekomendacja, C).</p> <p>4. W leczeniu dużych reakcji miejscowych zaleca się leczenie objawowe lekami przeciwhistaminowymi, zimnymi okładami, a także środkami przeciwbólowymi. W cięższych przypadkach dopuszcza się krótkie stosowanie kortykosteroidów doustnych (rekomendacja, D).</p> <p>5. Polecić i zainicjować VIT u wszystkich pacjentów, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna wywołana użądleniem owada, u których potwierdzono obecność specyficznych przeciwciał IgE na alergeny jadu (silna rekomendacja, A).</p> <p>6. Unikać podawania VIT w oparciu tylko o badania <i>in vivo</i> i <i>in vitro</i> oceniających obecność przeciwciał, bez historii reakcji systemowej (silna rekomendacja, A).</p> <p>7. U pacjentów, którzy doświadczyli tylko dużej reakcji miejscowej wywołanej użądleniem owada VIT nie jest wymagane, ale może być rozważone u pacjentów z częstą, nieuniknioną ekspozycją na owady (silna rekomendacja, B).</p> <p>8. W szczepionce VIT powinny znajdować się jady, w stosunku do których wykryto obecność IgE (rekomendacja C).</p> <p>W wytycznych przedstawiono również szczegółowe zalecenia dotyczące wskazań i przeciwwskazań do VIT, przebiegu VIT, w tym odpowiedniego dawkowania, odstępów między dawkami, ale również czasu trwania VIT.</p> <p>Nie wymieniono w jakiej postaci podawane są wyciągi alergenowe w VIT.</p>
British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI 2011)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci po reakcji systemowej spowodowanej użądleniem osy lub pszczoły powinni być kierowani do lekarza specjalisty w dziedzinie alergologii. 2. Pacjenci z historią przebytej reakcji systemowej powinni natychmiastowo zostać zaopatrzeni w pisemny plan postępowania w kryzysowych sytuacjach, automatyczne zastrzyki z adrenaliną wraz z instrukcją obsługi. 3. Immunoterapia alergenowa jadem (VIT) zalecana jest u wszystkich pacjentów z przebytą ciężką reakcją systemową po użądleniu oraz u wielu pacjentów po przebytej reakcji systemowej o umiarkowanym nasileniu. 4. VIT zazwyczaj nie jest zalecana w przypadku innych niż ciężkie reakcje systemowe wywołane użądleniem, chyba że występują dodatkowe

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>czynniki ryzyka (podwyższone stężenie tryptazy, wysokie prawdopodobieństwo kolejnych użądleń, wpływ na jakość życia).</p> <p>5. U dzieci reakcje systemowej przebiegają łagodnie i lepiej rokują, dlatego VIT powinno się brać pod uwagę tylko u niewielu osób, które mają ciężkie reakcje systemowe wywołane użądleniem.</p> <p>6. VIT nie może być stosowany w przypadku braku wykazania obecności IgE specyficznych dla jadu. U pacjentów z przebytą reakcją anafilaktyczną lub systemową, przy okazji których nie wykryto występowania IgE specyficznych dla jadu, należy powtórzyć test alergiczny.</p> <p>7. Automatyczne zastrzyki adrenaliny należy zapewnić pacjentom podczas zwiększania dawki VIT, a także później w konkretnych przypadkach.</p> <p>8. <u>W Wielkiej Brytanii stosowane są standaryzowane wyciągi alergenowe jądów pszczoły i osy w postaci preparatu Pharmedgen (ALK Abello, UK).</u></p>
World Allergy Organization (WAO 2011)	Światowa Organizacja Alergologiczna zaleca podskórną immunoterapię jadem owadów jako jeden ze sposobów długoterminowego ograniczenia ryzyka wystąpienia kolejnej reakcji anafilaktycznej wywołanej użądleniem owada.

HVA-SYS - reakcja systemowa po użądleniu przez owady (ang. *hymenoptera venom allergy systemic*); stopnie reakcji patrz Tab. 3.

Stopnie rekomendacji wg EAACI 2017: A - dowodu z poziomu I (przeglądy systematyczne, metaanalizy, randomizowane badania kliniczne), B - dowody z poziomu I lub II (badania nierandomizowane z dwoma grupami) lub ekstrapolacje z dowodów z poziomu I, C - dowody z poziomu IV (badania opisowe: jedna grupa, opisy przypadków) lub ekstrapolacje z badań poziomu II lub III (badania nierandomizowane z jedną grupą, ocena efektów w stosunku do wartości początkowych), D - dowody z poziomu V (opisy przypadków i opinie ekspertów w tym literatura, recenzje, stanowiska) lub badania niespójne, niejednoznaczne dowodnego poziomu.

Stopnie rekomendacji wg AAAAI/ACAAI 2016: silna rekomendacja - przewaga korzyści, mocne dowody (stopnia A lub B), rekomendacja - również przewaga korzyści, lecz słabsze dowody (stopnia B lub C), A - dowody z I poziomu (metaanalizy randomizowanych badań klinicznych, co najmniej jedno randomizowane badanie kliniczne), B - dowody z poziomu II (co najmniej jedno badanie kontrolowane bez randomizacji lub eksperymentalne) lub ekstrapolacja rekomendacji z dowodów I poziomu, C - dowody z poziomu III (badanie nieeksperymentalne, opisowe) lub ekstrapolacja rekomendacji z dowodów I i II poziomu.

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią pacjenci z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły), zależną od swoistych immunoglobulin E (IgE).

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest Alutard SQ®, wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły (ALK Abello A/S) w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE).

Decyzja wydana przed Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) o dopuszczeniu produktu Alutard SQ w analizowanej populacji chorych została wydana 7 lutego 1995 r.

Szczegółowe dane dotyczące produktu Alutard SQ przedstawiono poniżej.

3.1 Dane produktu

Alutard SQ® jest produktem leczniczym typu depot zawierającym pojedyncze wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych, adsorbowane na wodorotlenku glinu (ChPL Alutard SQ).

W poniżej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące produktu Alutard SQ®. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Alutard SQ).

Tab. 9. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Alutard SQ®, wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły), zawiesina do wstrzykiwań, sterylna zawiesina, biała do jasno-brązowego lub zielonkawego koloru. Zestaw do leczenia podstawowego: 4 fiole 5 ml o stężeniach: 100, 1 000, 10 000, 100 000 SQ-U/ml, kod EAN 05909990359516. Zestaw do leczenia podtrzymującego: 1 fiole 5ml, o stężeniu 100 000 SQ-U/ml*, kod EAN: 05909990359523.
Kod ATC i nazwa grupy	Wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych, kod ATC: V01AA07.
Substancja czynna	Wyciągi alergenowe pochodzenia zwierzęcego: 801 Jad pszczoły, 802 Jad osy.
Wskazanie rejestracyjne	Leczenie chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE).
Wnioskowane wskazanie	Leczenie chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE).
Dawkowanie	Leczenie produktem Alutard SQ powinien prowadzić wyłącznie lekarz doświadczony w stosowaniu swoistej immunoterapii. Pacjenta należy obserwować przez minimum 30 minut po każdym wstrzyknięciu. Dawkowanie produktu Alutard SQ powinno być dostosowane indywidualnie dla pacjenta. Wielkość dawek zależy od ogólnego stanu pacjenta, danych z wywiadu dotyczących alergii oraz wrażliwości pacjenta na swoisty alergen. Predyspozycję pacjenta do reakcji alergicznej można zmniejszyć poprzez zastosowanie szybko działającego leku przeciwhistaminowego. Leczenie jest podzielone na dwie fazy: fazę początkową i fazę podtrzymującą.

	<p>Faza początkowa</p> <p>Celem jest osiągnięcie najwyższego tolerowanego poziomu poprzez stopniowe zwiększanie dawki, jednak bez przekraczania stężenia 100 000 SQ-U (1 ml fiolki 4). Zalecenia dotyczące dawkowania przedstawione w Tab. 10 oraz Tab. 11 należy traktować jedynie jako orientacyjne wskazówki. Podczas wyboru dawki w fazie początkowej należy kierować się wrażliwością pacjenta. Ryzyko reakcji alergicznych w fazie początkowej zależy od dawki oraz przerw między wstrzyknięciami.</p> <p>Zalecenia dotyczące zwiększania dawki podane w Tab. 10 mogą być bezpiecznie stosowane u większości pacjentów. Dawki należy zawsze indywidualnie dostosowywać do stanu ogólnego odczulanej osoby.</p> <p>Zalecenia dotyczące zwiększania dawki podane w Tab. 11 dotyczą pacjentów o wysokiej wrażliwości i pacjentów, u których wystąpiły reakcje ogólnoustrojowe w trakcie wcześniejszego leczenia.</p> <p>Podczas fazy początkowej podaje się jedno wstrzyknięcie raz w tygodniu.</p> <p>Jeżeli pacjent odpowie silną reakcją alergiczną na produkt podczas fazy początkowej, należy dokonać korekty dawkowania.</p> <p>Faza podtrzymująca</p> <p>W celu uzyskania optymalnego działania, dawka podtrzymująca powinna być największą tolerowaną dawką, tj. największą dawką, która nie wywołuje istotnych działań niepożądanych. Dawka ta powinna mieścić się w przedziale od 10 000 do 100 000 SQ-U. Dawka podtrzymująca 10 000 SQ-U odpowiada 1 ml zawartości fiolki 3 lub 0,1 ml zawartości fiolki 4, natomiast 100 000 SQ-U odpowiada 1 ml zawartości fiolki 4**.</p> <p>Dawka podtrzymująca powinna być ustalana indywidualnie dla pacjenta i zależy od jego wrażliwości na alergen.</p> <p>Gdy dawka podtrzymująca zostanie osiągnięta, stopniowo wydłuża się odstęp czasu pomiędzy wstrzyknięciami. Przerwę tę wydłuża się z 1 do 2, 4 i 6 tygodni. Następnie powtarza się podawanie dawek podtrzymujących co 6 tygodni +/- 2 tygodnie. Leczenie podtrzymujące jest kontynuowane przez 3-5 lat.</p> <p>Jeżeli pacjent odpowie silną reakcją alergiczną na produkt podczas fazy podtrzymującej, należy dokonać korekty dawkowania.</p> <p><u>Wydłużony odstęp pomiędzy dwiema wizytami (dawkami)</u></p> <p>W przypadku przekroczenia zalecanego odstępu czasu pomiędzy dwiema dawkami, należy skorygować dawkę podawaną w kolejnym wstrzyknięciu zgodnie z zaleceniami (patrz Tab. 12 oraz Tab. 13).</p> <p>W przypadku zmniejszenia dawki w fazie podtrzymującej, po wstrzyknięciu należy pacjenta uważnie obserwować. Następnie należy zwiększać dawki, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi fazy początkowej, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej.</p> <p><u>Równoczesne leczenie więcej niż jednym alergenem</u></p> <p>W przypadku równoczesnej terapii więcej niż jednym alergenem, wstrzyknięcia powinny być podawane oddzielnie w każde z ramion. Aby ocenić potencjalne reakcje alergiczne wywołane przez określony alergen zaleca się zachowanie odstępu co najmniej 30 minut pomiędzy wstrzyknięciami. W przypadku bardzo wrażliwych pacjentów odstęp ten można wydłużyć do 2-3 dni. Możliwy wzrost ryzyka reakcji alergicznych w wyniku równoczesnego zwiększania dawki więcej niż jednego alergenu</p>
--	---

	<p>musi być oceniany indywidualnie w odniesieniu do każdego pacjenta.</p> <p><u>Zmniejszanie dawek</u> <i>Zmniejszanie dawek w przypadku wystąpienia odczynu miejscowego</i> Jeżeli odczyn w miejscu wstrzyknięcia będzie się utrzymywał przez ponad 6 godzin po wstrzyknięciu, należy zmniejszyć dawkę, zależnie od wielkości obrzęku, zgodnie z zaleceniami (patrz Tab. 14)</p> <p><i>Zmniejszanie dawek w przypadku zaobserwowania reakcji ogólnoustrojowych:</i> Jeżeli po wstrzyknięciu wystąpi ciężka reakcja układowa, leczenie można kontynuować jedynie po starannym rozważeniu wszystkich okoliczności. W przypadku kontynuowania leczenia, następną dawkę należy zmniejszyć do 10% dawki wywołującej reakcję. Wybraną zmniejszoną dawkę można podzielić na dwie dawki i podać w odstępie 30 minut. Pacjenta należy obserwować po wstrzyknięciu i zwiększać dawki, zgodnie z zaleceniami podanymi w Tab. 10 lub Tab. 11, aż do osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki podtrzymującej.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> U dzieci powyżej 5 roku życia nie jest konieczne korygowanie wielkości dawki w porównaniu z wielkością dawki zalecaną u dorosłych. Szczególną uwagę należy zwrócić w przypadku leczenia dzieci w wieku poniżej 5 lat.</p>
Sposób podawania	<p>Alutard SQ podaje się podskórnym. Produkt wstrzykuje się albo z boku dystalnej części ramienia, albo grzbietowo w proksymalnej części przedramienia.</p> <p>Produktu Alutard SQ nie wolno pod żadnym warunkiem podawać donaczyniowo.</p> <p>Należy unikać podania donaczyniowego poprzez dokonanie starannej aspiracji przed wstrzyknięciem zawiesiny. Aspirację należy powtarzać co 0,2 ml podczas wstrzykiwania produktu. Zastryk musi być podawany powoli.</p> <p>Podczas stosowania ALUTARD SQ musi być dostępny odpowiedni sprzęt oraz leki przeznaczone do leczenia reakcji anafilaktycznych.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Docelowym miejscem działania farmakodynamicznego produktu jest układ immunologiczny. Dąży się do zniesienia reakcji przeciwko alergenowi, którym pacjent jest leczony. Produkt Alutard SQ wywiera szereg różnych działań: powoduje zahamowanie dostarczenia limfocytów T i granulocytów kwasochłonnych do narządów docelowych, co prowadzi do wyraźnego przesunięcia od produkcji cytokin Th2 w kierunku produkcji cytokin Th1. Dodatkowo dochodzi do zwiększenia syntezy IL-10, co może prowadzić do braku reaktywności ze strony limfocytów T. Uwalnianie histaminy z granulocytów zasadochłonnych krwi obwodowej jest obniżone w wyniku zmniejszenia liczby granulocytów zasadochłonnych podlegających recyrkulacji.</p>

*SQ-U/ml - jednostka produktu Alutard SQ, wyraża aktywność biologiczną produktu Alutard SQ związaną ze stężeniem alergenu; ** fiołka 3 - stężenie 10 000 SQ-U/ml, fiołka 4 - stężenie 100 000 SQ-U/ml.

Tab. 10. Zalecenia dotyczące zwiększania dawki u większości pacjentów.

Fiolka Nr	Stężenie SQ-U/ml	Tydzień Nr	Zastrzyk Nr	Objętość ml	Dawka SQ-U
1	100	1	1	0,2	20
1	100	2	2	0,4	40
1	100	3	3	0,8	80
2	1 000	4	4	0,2	200
2	1 000	5	5	0,4	400
2	1 000	6	6	0,8	800
3	10 000	7	7	0,2	2 000
3	10 000	8	8	0,4	4 000
3	10 000	9	9	0,8	8 000
4	100 000	10	10	0,1	10 000
4	100 000	11	11	0,2	20 000
4	100 000	12	12	0,4	40 000
4	100 000	13	13	0,6	60 000
4	100 000	14	14	0,8	80 000
4	100 000	15	15	1,0	100 000

Tab. 11. Zalecenia dotyczące zwiększania dawki u pacjentów o wysokiej wrażliwości i z historią reakcji ogólnoustrojowych.

Fiolka Nr	Stężenie SQ-U/ml	Tydzień Nr	Zastrzyk Nr	Objętość ml	Dawka SQ-U
1	100	1	1	0,2	20
1	100	2	2	0,4	40
1	100	3	3	0,8	80
2	1 000	4	4	0,2	200
2	1 000	5	5	0,4	400
2	1 000	6	6	0,8	800
3	10 000	7	7	0,1	1 000
3	10 000	8	8	0,2	2 000
3	10 000	9	9	0,3	3 000
3	10 000	10	10	0,4	4 000
3	10 000	11	11	0,5	5 000
3	10 000	12	12	0,6	6 000
3	10 000	13	13	0,7	7 000
3	10 000	14	14	0,8	8 000
3	10 000	15	15	0,9	9 000
4	100 000	16	16	0,1	10 000
4	100 000	17	17	0,2	20 000
4	100 000	18	18	0,3	30 000
4	100 000	19	19	0,4	40 000
4	100 000	20	20	0,5	50 000
4	100 000	21	21	0,6	60 000
4	100 000	22	22	0,7	70 000
4	100 000	23	23	0,8	80 000
4	100 000	24	24	0,9	90 000
4	100 000	25	25	1,0	100 000

Tab. 12. Przekroczenie odstępu czasu pomiędzy dwiema dawkami w fazie początkowej.

Tygodnie pomiędzy wizytami	Dawkowanie
do 2 tygodni	Kontynuować zwiększanie dawek według Tab. 10 lub Tab. 11
2- 3 tygodnie	Powtórzyć poprzednią dawkę
3- 4 tygodnie	Zmniejszyć dawkę do 50% poprzedniej dawki

Tygodnie pomiędzy wizytami	Dawkowanie
4 tygodnie lub więcej	Rozpocząć fazę początkową według Tab. 10 lub Tab. 11

Tab. 13. Przekroczenie odstępu czasu pomiędzy dwiema dawkami w fazie podtrzymującej.

Tygodnie pomiędzy wizytami	Dawkowanie
do 8 tygodni	Kontynuować stosowanie dawki podtrzymującej
8-10 tygodni	Zmniejszyć dawkę do 75% poprzedniej dawki
10-12 tygodni	Zmniejszyć dawkę do 20% poprzedniej dawki
12-14 tygodni	Zmniejszyć dawkę do 25% poprzedniej dawki
14-16 tygodni	Zmniejszyć dawkę do 10% poprzedniej dawki
16 tygodni i więcej	Rozpocząć fazę początkową

Tab. 14. Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku wystąpienia odczynów w miejscu wstrzyknięcia.

Maksymalna średnica obrzęku		
Dzieci	Dorośli	Zalecane zmniejszanie dawki
< 5 cm	< 8 cm	Kontynuować zwiększanie dawki według schematu dawkowania.
5-7 cm	8-12 cm	Powtórzyć ostatnio podaną dawkę
7-12 cm	12-20 cm	Zmniejszyć dawkę do dawki podanej wcześniej niż ostatnia.
12-17 cm	>20 cm	Zmniejszyć dawkę do dawki podanej dwa okresy wcześniej niż ostatnia.
>17 cm	-	Zmniejszyć dawkę do odpowiedniej dawki podanej trzy okresy wcześniej niż ostatnia.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 15. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 lutego 1995 r. (URPL). Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 listopada 2013 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE).
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

3.1.2 Przeciwwskazania

Produkt Alutard SQ jest przeciwwskazany:

- u pacjentów w stanach immunopatologicznych, takich jak choroby kompleksów immunologicznych i niedobory odporności;

- u pacjentów z chorobami lub stanami uniemożliwiającymi leczenie potencjalnych reakcji anafilaktycznych, np. z przewlekłymi chorobami serca i płuc oraz z ciężkim nadciśnieniem tętniczym;
- u pacjentów leczonych beta-blokerami (leki blokujące receptory adrenergiczne);
- u pacjentów z niewydolnością/zaburzeniami nerek;
- u pacjentów z nowotworami złośliwymi;
- u pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą oskrzelową i (lub) z nieodwracalną obturacją dróg oddechowych (FEV1 stale poniżej 70% wartości przewidywanej po odpowiednim leczeniu farmakologicznym);
- u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Leczenie należy przerwać co najmniej 24 godziny przed podaniem produktu, ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej z powodu zahamowania metabolizmu angiotensyny.

3.1.3 Przedawkowanie

W przypadku wstrzyknięcia większej niż zalecana dawki Alutard SQ wzrasta ryzyko reakcji ogólnoustrojowych. Pacjenta należy obserwować a wszelkie reakcje powinny być leczone odpowiednimi lekami objawowymi.

3.1.4 Działania niepożądane

Zazwyczaj reakcje związane ze stosowaniem produktu leczniczego Alutard SQ spowodowane są reakcjami immunologicznymi (miejscowymi i (lub) ogólnoustrojowymi) na dany alergen.

Objawy wczesnej reakcji pojawiają się w ciągu pierwszych 30 minut po wstrzyknięciu.

Objawy późnej reakcji pojawiają się w ciągu 24 godzin od wstrzyknięcia.

Bardzo często zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Alutard SQ były reakcje w miejscu iniekcji.

Częstość występowania działań niepożądanych jest przedstawiona zgodnie z konwencją MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$). Częstość występowania oparta jest o wyniki badań klinicznych dotyczących immunoterapii.

Określenie „częstość nieznana” oznacza, że nie można jej ocenić na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych a jest oparta na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu.

Tab. 16. Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Alutard SQ.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcja anafilaktyczna
	Rzadko	Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Nieznana	Zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia oka	Często	Zapalenie spojówek

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
	Nieznana	Obrzęk powieki
Zaburzenia ucha i błędnika	Nieznana	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Nieznana	Kołatanie, tachykardia, sinica
Zaburzenia naczyniowe	Często	Uderzenia gorąca
	Nieznana	Niedociśnienie tętnicze, bledność
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Świsty, kaszel, duszność
	Nieznana	Astma, nieżyt nosa, alergiczny nieżyt nosa, kichanie, skurcz oskrzeli, podrażnienie gardła, uczucie ucisku w gardle
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka, wymioty, nudności, niestrawność
	Nieznana	Ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Pokrzywka, świąd, wysypka
	Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niebyt często	Ból pleców
	Nieznana	Obrzęk stawów, ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęk w miejscu iniekcji
	Często	Świąd w miejscu iniekcji, pokrzywka w miejscu iniekcji, uczucie dyskomfortu, uczucie zmęczenia
	Nieznana	Świąd, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, dreszcze, rumień w miejscu iniekcji, zgrubienie w miejscu iniekcji, ból w miejscu iniekcji, uczucie obcego ciała

Miejscowe reakcje występują w miejscu iniekcji i obejmują obrzęk, zaczerwienienie, ból, swędzenie, odbarwienie i krwinki w miejscu iniekcji. Zawartość glinu w produkcie może być przyczyną wystąpienia miejscowych działań niepożądanych, w tym dodatniego wyniku testu skórniego na aluminium (glin).

Reakcje układowe są to wszystkie objawy pochodzące z narządów odległych od miejsca iniekcji. Reakcje układowe mogą mieć postać od alergicznego nieżytu nosa aż do wstrząsu anafilaktycznego. Leczenie ciężkich reakcji układowych należy wdrożyć niezwłocznie.

W przypadku nasilonych reakcji w miejscu wstrzyknięcia i reakcji układowych należy ocenić leczenie.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Produkt Alutard SQ, wyciągi alergeny jadów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły), nie jest obecnie refundowany 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]) (184/2019/DSOZ) oraz w ramach leczenia ambulatoryjnego (w ramach świadczeń zabiegowych o kodzie grupy Z101) (182/2019/DSOZ). W ramach wspomnianych procedur refundowany jest produkt Alutard SQ® do stosowania w fazie podtrzymującej leczenia, w związku z czym w przypadku tej fazy wnioskowana jest zmiana metody finansowania leczenia.

3.2.1 Warunki refundacji dla produktu Alutard SQ

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują umieszczenie produktu Alutard SQ, wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły) na liście leków refundowanych w ramach nowej grupy limitowej. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem oraz podawanie leku jedynie w trybie ambulatoryjnym.

Tab. 17. Wnioskowany sposób finansowania.

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla produktu Alutard SQ

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania produktu Alutard SQ, wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły) ze środków publicznych w leczeniu przyczynowym alergii na jady owadów błonkoskrzydłych zależnej od swoistych immunoglobulin E (IgE) w ramach listy aptecznej (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem).

Produkt leczniczy Alutard SQ nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej:

- Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu

terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do produktu Alutard SQ – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).

- Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do produktu Alutard SQ, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).

Produkt Alutard SQ jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania (Ustawa refundacyjna).

W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie produktu Alutard SQ daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do braku aktywnego leczenia (placebo) – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej.



Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

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

2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Zgodnie z rozporządzeniem z 18 września 2019 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2020 r. (Minimalne wynagrodzenie) minimalne wynagrodzenie za pracę ustala się od 1 stycznia 2020 roku w wysokości 2600 PLN. 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę wynosi zatem 130 PLN.



Wnioskowana cena preparatów Alutardu SQ do leczenia podstawowego oraz leczenia podtrzymującego została przedstawiona w poniższej tabeli.



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

[Redacted content]

Tab. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Produkt Alutard SQ®, wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych (pszczoły i osy) adsorbowane na tlenku glinu, nie był wcześniej oceniany w analizowanym wskazaniu.

Nie odnaleziono również innych uchwał/stanowisk/rekomendacji/opinii Agencji dotyczących wyciągów alergenowych jądów owadów błonkoskrzydłych oraz leczenie alergii na jady owady.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla wyciągów alergenowych jądów owadów błonkoskrzydłych w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 14.02.2020 r.):

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

Tab. 20. Rekomendacje refundacyjne dla wyciągów alergenowych jądów owadów błonkoskrzydłych.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2012	Leczenie alergii na jad pszczoły i osy	Pharmalgen jest rekomendowany przez NICE w leczeniu IgE-zależnej alergii na jady pszczoł i os u pacjentów, u których wystąpiła ciężka reakcja ogólnoustrojowa na jad pszczoły lub osy oraz u osób, u których wystąpiła umiarkowana reakcja ogólnoustrojowa na jad pszczoły lub osy i co najmniej jeden z następujących czynników: podwyższona wyjściowa tryptaza w surowicy, wysokie ryzyko przyszłych uządleń lub lęk przed przyszłymi uządleniami
SMC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
AWMSG	-	Nie odnaleziono rekomendacji
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji
HAS	-	Nie odnaleziono rekomendacji

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

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

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]) (184/2019/DSOZ) oraz w ramach leczenia ambulatoryjnego (w ramach świadczeń zabiegowych o kodzie grupy Z101) (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.

Zgodnie z odnalezionym badaniem ankietowym mającym na celu ocenę zgodności przestrzegania zaleceń w polskich ośrodkach alergologicznych (Cichocka-Jarosz 2019), w 94% ośrodków alergologicznych, w których prowadzone jest odczulanie pacjentów na jady owadów błonkoskrzydłych, leczenie ma charakter leczenia szpitalnego, a nie ambulatoryjnego. Nie zidentyfikowano informacji wskazujących, iż obecnie immunoterapia swoista na jad owadów jest realizowana powszechnie w warunkach ambulatoryjnych, co może być spowodowane niską wyceną punktową leczenia ambulatoryjnego w stosunku do leczenia szpitalnego.

Tab. 21. 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) [#]					

Kod produktu	Kod grupy	Nazwa grupy	Wartość punktowa	Zakresy świadczeń	Źródło
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 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; * 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. 22. Ceny dla wyciągów alergenowych jadów 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 fiolki 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 Pszczoła 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 Pszczoła zestaw początkowy	proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań s.c.	1 zestaw zawiera 4 fiolki 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 fiol. wyciągu alergenowego jadu osy po 120 µg	4 fiol. liof. + 4 fiol. rozp.	Imed/ALK Abello	1005,48
Pszczola leczenie podtrzymujące					
Alutard SQ Pszczoła 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

Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skład	Opakowanie	Producent	Cena (odpłatność 100% dla pacjenta)
Pharmalgen Pszczoła zestaw podtrzymujący	proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań s.c.	1 zestaw zawiera 4 fiol. 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.

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2012).

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

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Według wytycznych praktyki klinicznej (patrz rozdz. 2.1.6) **w leczeniu przyczynowym alergii na jad owadów błonkoskrzydłych zaleca się stosowanie immunoterapii jadem owadów (VIT)** (PTA 2018, EAACI 2017, AAAAI/ACAAI 2016, BSACI 2011). Według polskich wytycznych dotyczących stosowania VIT w Polsce dostępne są dwa rodzaje preparatów jadu owadów - roztwory wodne oraz wyciągi jadu adsorbowane 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). W Wielkiej Brytanii stosowane są standaryzowane wyciągi alergenowe jadów pszczoły i osy w postaci preparatu Pharmedgen (ALK Abello, UK; BSACI 2011).

Wytyczne, oprócz VIT, zalecają również stosowanie skutecznych środków ochrony przez użądleniami owadów (AAAAI/ACAAI 2016), a także noszenie automatycznego zastrzyku adrenaliny i zapoznanie się z jego właściwym użytkowaniem oraz kiedy należy go używać (w przypadku wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego wywołanego użądleniem owada; PTA 2018, EAACI 2017, AAAAI/ACAAI 2016).

Obecnie w Polsce w sprzedaży dostępne są dwa produkty lecznicze stosowane w immunoterapii swoistej: Alutard SQ (preparat typu depot, wyciągi alergenowe adsorbowane na tlenku glinu) i Pharmedgen (roztwory wodne wyciągów alergenowych). Oba produkty są stosowane w leczeniu inicjującym oraz w leczeniu podtrzymującym, przy czym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Pharmedgen (ChPL Pharmedgen) przedstawiono zalecenia dotyczące zmiany tego produktu, po osiągnięciu dawki podtrzymującej, na produkt typu depot (powoli uwalnianej postaci leku).

W analizowanym wskazaniu, tj. w leczeniu alergii na jad owadów błonkoskrzydłych **nie jest obecnie refundowana żadna substancja czynna/produkt leczniczy** w ramach żadnej grupy limitowej zgodnie z aktualną listą leków refundowanych w Polsce (Obwieszczenie MZ; patrz 3.2.5). 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]) (184/2019/DSOZ) oraz w ramach leczenia ambulatoryjnego (w ramach świadczeń zabiegowych o kodzie grupy Z101) (182/2019/DSOZ).

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.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują umieszczenie produktu Alutard SQ, wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły) na liście leków refundowanych w ramach nowej grupy limitowej w ramach refundacji aptecznej - Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem oraz podawanie leku w trybie ambulatoryjnym.

W związku z powyższym komparatorem dla wnioskowanej terapii jest **immunoterapia jadem stosowana w ramach obecnie istniejących procedur, a więc także ten sam produkt stosowany obecnie w ramach leczenia szpitalnego**. 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 jadów owadów błonkoskrzydłych (m.in. roztwory wodne wyciągów alergenowych)**.

4.2 Charakterystyka komparatorów

4.2.1 Brak aktywnej terapii (placebo)

Brak aktywnej terapii (placebo) jako komparator dla analizowanego produktu leczniczego może być uważany za nieetyczny przez niektórych specjalistów ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji zagrażających życiu (Dhami 2017). Ponadto chorzy nieleczeni aktywną terapią (leczeniem przyczynowym) mogą dostawać inne leczenie (adrenalina i leczenie objawowe).

W większości przypadków pacjenci z potwierdzoną diagnozą reakcji ogólnoustrojowej na jad pszczoły i/lub osy wyposażeni są w preparaty adrenaliny do samodzielnej iniekcji, do stosowania w przypadku wystąpienia kolejnej reakcji systemowej po użądleniu owada zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (EAACI 2017, AAAAI/ACAAI 2016). Posiadanie przy sobie adrenaliny jest również zalecane w wytycznych u pacjentów stosujący immunoterapię jadem owadów (PTA 2018, EAACI 2017, AAAAI/ACAAI 2016), a także po zakończeniu leczenia za pomocą VIT (PTA 2018).

Według wytycznych w przypadku reakcji alergicznych stosowane jest również leczenie objawowe, w tym n. in. leki przeciwhistaminowe zmniejszające duże reakcje miejscowe (EAACI 2017, AAAAI/ACAAI 2016), zimne okłady, środki przeciwbólowe, a w cięższych przypadkach kortykosteroidy doustne (AAAAI/ACAAI 2016).

4.2.2 Roztwory wodne wyciągów alergenowych jadów owadów błonkoskrzydłych

Charakterystykę roztworów wodnych wyciągów alergenowych jadów owadów błonkoskrzydłych przedstawiono na przykładzie produktu leczniczego zarejestrowanego w Polsce, tj. substancja (Pharmalgen, ALK Abello A/S).

Tab. 23. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - produkt leczniczy Pharmalgen.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Pharmalgen®, wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Pharmalgen dostępny jest w opakowaniach: <ul style="list-style-type: none"> • 4 fiol. proszku + 4 fiol. z rozc. 5 ml, kod EAN: 05909990010424; • 10 fiol. rozc. 10 ml, kod EAN: 05909990010431.
Kod ATC i nazwa grupy	Wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych, do ATC: V01AA07.
Substancja czynna	Wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych (osy, pszczoły).
Wskazanie	Diagnostyka i leczenie (immunoterapia) alergii IgE zależnej na jad osy lub pszczoły.
Dawkowanie	<p>Immunoterapia powinna być stosowana wyłącznie po swoistej diagnozie, a dawka powinna być zawsze ustalona indywidualnie dla pacjenta.</p> <p>Leczenie powinno być prowadzone wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w swoistej immunoterapii.</p> <p>Należy dysponować wyposażeniem niezbędnym do leczenia wstrząsu anafilaktycznego. Pacjent powinien pozostać pod obserwacją przez przynajmniej 30 minut po każdym wstrzyknięciu.</p> <p>Leczenie przebiega w dwóch fazach: faza podstawowa (zwiększanie dawki) i faza podtrzymująca (stała dawka). Poniżej przedstawiono dawkowanie w fazie podtrzymującej, ze względu na wskazanie (Alutard w leczeniu podtrzymującym).</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące</u></p> <p>Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 1 ml 100 mikrogramów/ml produktu Pharmalgen.</p> <p>W niektórych przypadkach próg tolerancji może być niższy z powodu miejscowych lub uogólnionych reakcji. Po trzykrotnej konieczności zmniejszania dawki, kontynuuje się podawanie największej osiągniętej dawki.</p> <p>Po osiągnięciu dawki podtrzymującej, zaleca się zmianę tego produktu na produkt typu depot (powoli uwalnianej postaci leku), zgodnie z wytycznymi opisanymi szczegółowo w ChPL Pharmalgen.</p>

	<p>Jeśli po osiągnięciu dawki podtrzymującej nie jest podjęta decyzja o zmianie na produkt typu depot, zwiększa się odstęp do 1, 2 i czterech tygodni.</p> <p>W fazie podtrzymującej, Pharmalgen podaje się co 4 tygodnie. Jeśli u pacjentów otrzymujących w fazie podtrzymującej dawkę 100 mikrogramów obserwuje się reakcje alergiczne po ukłuciu owadów, można powoli zwiększyć dawkę do 200 mikrogramów.</p> <p>Immunoterapia powinna być kontynuowana przez co najmniej trzy lata (3-5 lat).</p> <p>Zmniejszenie dawki w przypadku przekroczenia odstępu czasu pomiędzy dawkami w fazie podtrzymującej :</p> <ul style="list-style-type: none"> • odstęp dłuższy niż 4 ale krótszy niż 6 tygodni - zmniejszenie dawki do poziomu $\frac{3}{4}$ ostatnio podanej dawki.; • odstęp dłuższy niż 6 ale krótszy niż 8 tygodni - zmniejszenie dawki do poziomu $\frac{1}{2}$ ostatnio podanej dawki; • odstęp dłuższy niż 8 ale krótszy niż 10 tygodni - zmniejszenie dawki do poziomu $\frac{1}{4}$ ostatnio podanej dawki; • odstęp dłuższy niż 10 tygodni - ponowne rozpoczęcie dawkowania od stężenia początkowego. <p>W przypadku wątpliwości, w jakim stopniu zmniejszyć dawkę, należy albo wybrać najmniejszą z rozważanych alternatyw albo podzielić dawkę na dwie równe części i po każdym wstrzyknięciu obserwować pacjenta przez 30 minut.</p>
Droga podania	Wstrzyknięcie wykonuje się głęboko podskórnym bocznie (lateralnie) w ramię lub grzbietowo (dorsalnie) w przedramię
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Reakcja biologiczna na wyciągi alergenowe jest głównie wynikiem odpowiedzi immunologicznej ustroju. Ponieważ mogą wystąpić reakcje alergiczne I typu, właściwe postępowanie lecznicze obejmuje podanie leków, które przeciwdziałają odpowiedzi ustrojowej oraz leków o właściwościach sympatykomimetycznych.

4.2.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny produktu leczniczego Pharmalgen.

Tab. 24. Status rejestracyjny produktu leczniczego Pharmalgen.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 lutego 1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2013 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Diagnostyka i leczenie (immunoterapia) alergii IgE zależnej na jad osy lub pszczoły.
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

4.2.2.2 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- choroby immunologiczne (np. choroby kompleksów immunologicznych i niedobory odporności);
- ciężka, chroniczna lub sezonowa astma oskrzelowa (FEV1 stale poniżej 70% wartości przewidywanej po odpowiednim leczeniu farmakologicznym);
- choroby lub stany uniemożliwiające leczenie potencjalnych reakcji anafilaktycznych (w tym wstrząsu anafilaktycznego) za pomocą adrenaliny, np. przewlekłe choroby serca, ciężkie nadciśnienie tętnicze, przewlekłe choroby płuc lub leczenie lekami blokującymi receptory betaadrenergiczne (w tym także krople do oczu);
- leczenie inhibitorami ACE;
- nowotwory złośliwe;
- ostre i chroniczne postacie chorób infekcyjnych;
- poważne wypryski lub zapalenie skóry.

U pacjentów leczonych trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi lub inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) działanie adrenaliny (w przypadku wstrząsu anafilaktycznego) może być zwiększone, co w konsekwencji może prowadzić do zgonu. Należy mieć to na uwadze przed rozpoczęciem swoistej immunoterapii.

4.2.2.3 Przedawkowanie

Objawy

W przypadku wstrzyknięcia większej dawki, niż to co zamierzono, wzrasta ryzyko rozwoju ciężkich reakcji alergicznych.

Leczenie

Pacjent powinien znajdować się pod obserwacją i w przypadku wystąpienia reakcji należy wszcząć leczenie objawowe.

4.2.2.4 Działania niepożądane

Zazwyczaj reakcje, związane ze stosowaniem produktu leczniczego Pharmalgen spowodowane są reakcjami immunologicznymi (w miejscu podania i (lub) ogólnoustrojowymi) na dany alergen. Objawy wczesnej reakcji pojawiają się w ciągu pierwszych 30 minut po wstrzyknięciu. Objawy późnej reakcji pojawiają się zazwyczaj w ciągu 24 godzin od wstrzyknięcia. Bardzo często zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi u pacjentów leczonych preparatem Pharmalgen były reakcje w miejscu iniekcji.

Działania niepożądane uszeregowano według układów narządowych, zgodnie z częstością występowania wg. konwencji MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$). Częstość występowania oparta jest o wyniki z badań klinicznych dotyczących immunoterapii.

Tab. 25. Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Pharmedgen.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcja anafilaktyczna
	Rzadko	Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Nieznana	Zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia oka	Często	Zapalenie spojówek
	Nieznana	Obrzęk powieki
Zaburzenia ucha i błędnika	Nieznana	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Nieznana	Kołatanie, tachykardia, sinica
Zaburzenia naczyniowe	Często	Uderzenia gorąca
	Nieznana	Niedociśnienie tętnicze, bledność
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Świsty, kaszel, duszność
	Nieznana	Astma, nieżyt nosa, alergiczny nieżyt nos, kichanie, skurcz oskrzeli, podrażnienie gardła, uczucie ucisku w gardle
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka, wymioty, nudności, niestrawność
	Nieznana	Ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Pokrzywka, świąd, wysypka
	Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Ból pleców
	Nieznana	Obrzęk stawów, ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęk w miejscu iniekcji
	Często	Świąd w miejscu iniekcji, pokrzywka w miejscu iniekcji, uczucie dyskomfortu, uczucie zmęczenia
	Nieznana	Świąd, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, dreszcze, rumień w miejscu iniekcji, ból w miejscu iniekcji, uczucie obcego ciała

Określenie „częstość nieznana” oznacza, że nie można jej ocenić na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych a jest oparta na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu.

Miejscowe reakcje występują w miejscu iniekcji i obejmują obrzęk, zaczerwienienie, ból, swędzenie, odbarwienie i krwiaki w miejscu iniekcji.

Reakcje układowe są to wszystkie objawy pochodzące z narządów odległych od miejsca iniekcji. Reakcje układowe mogą mieć postać od alergicznego nieżytu nosa aż do wstrząsu anafilaktycznego. Leczenie ciężkich reakcji układowych należy wdrożyć niezwłocznie.

W przypadku nasilonych reakcji miejscowych i reakcji układowych należy ocenić możliwość kontynuowania leczenia.

5 Efekty zdrowotne

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

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

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

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

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

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

- reakcje systemowe, duże reakcje miejscowe;
- zdarzenia niepożądane.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (pozwalające na ocenę efektywności praktycznej wyciągów alergenowych jądów owadów błonkoskrzydłych, bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również bez grupy kontrolnej).

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Alutard SQ®, wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych w leczeniu alergii na jad owadów błonkoskrzydłych zależnej od swoistych immunoglobulin E (IgE).

Aktualnie preparaty odczulające podawane są głównie w ramach leczenia szpitalnego. Przy wprowadzeniu finansowania preparatu Alutard SQ® w ramach refundacji aptecznej (oraz podawania w trybie ambulatoryjnym), spodziewane jest uzyskanie znacznych oszczędności dla płatnika publicznego przy zachowaniu dotychczasowych korzyści klinicznych.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 26. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

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 jądów owadów błonkoskrzydłych, refundowane w ramach listy leków refundowanych (podawane w trybie ambulatoryjnym)
Komparator główny (C ₁)	wyciągi alergenowe jądów 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

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	8
Tab. 2. Znane alergeny jadu pszczoły i jadu osy (Dyga 2016, Cichocka Jarosz 2014, Hamilton 2010).	11
Tab. 3. Stopnie ciężkości alergii na jad owadów błonkoskrzydłych wg Muellera i wsp. (PTA 2018).	14
Tab. 4. Działania w celu uniknięcia użądlenia owadów (AAAAI/ACAAI 2016, Szczeklik 2016).	20
Tab. 5. Aktualne wskazanie do immunoterapii jadem u dorosłych i dzieci wg Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI 2017) oraz Amerykańskiej Akademii Alergologii, Astmy i Immunologii (AAAAI/ACAAI 2016).	22
Tab. 6. Przeciwwskazania do immunoterapii jadów owadów wg Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI 2017).	23
Tab. 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	28
Tab. 8. Oszacowanie liczebności pacjentów leczonych w kolejnych latach produktem leczniczym Alutard SQ®, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji.	34
Tab. 9. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	35
Tab. 10. Zalecenia dotyczące zwiększania dawki u większości pacjentów.	38
Tab. 11. Zalecenia dotyczące zwiększania dawki u pacjentów o wysokiej wrażliwości i z historią reakcji ogólnoustrojowych.	38
Tab. 12. Przekroczenie odstępu czasu pomiędzy dwiema dawkami w fazie początkowej... ..	38
Tab. 13. Przekroczenie odstępu czasu pomiędzy dwiema dawkami w fazie podtrzymującej.	39
Tab. 14. Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku wystąpienia odczynów w miejscu wstrzyknięcia.	39
Tab. 15. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	39
Tab. 16. Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Alutard SQ.	40
Tab. 17. Wnioskowany sposób finansowania.	42
.....	44
Tab.	45
Tab. 20. Rekomendacje refundacyjne dla wyciągów alergenowych jadów owadów błonkoskrzydłych.	46
Tab. 21. Rozliczanie procedur dotyczących odczulania na jady owadów błonkoskrzydłych (Zarządzenia Prezesa NFZ).	47
Tab. 22. Ceny dla wyciągów alergenowych jadów owadów błonkoskrzydłych w sprzedaży aptecznej (Indeks Leków MP).	49
Tab. 23. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - produkt leczniczy Pharmalgen.	53
Tab. 24. Status rejestracyjny produktu leczniczego Pharmalgen.	54

Tab. 25. Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Phamalgen.	56
Tab. 26. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	58

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
- AAAAI/ACAAI 2016** Golden D. B. K., Demain J., Freeman T., Graft D., Tankersley M., Tracy J., Blessing-Moore J., Bernstein D., Dinkar C., Greenhawt M., Khan D., Lang D., Nicklas R., Oppenheimer J., Portnoy J., Randolph C., Schuller D., Wallace D., Stinging insect hypersensitivity. A practice parameter update 2016, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2017, 118, 28-54.
- Analiza kliniczna** ██████████ Niewada M., Alutard SQ® (wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły) w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E. Analiza kliniczna. Warszawa, 2020.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Alutard SQ® (wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły) w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2020.
- Anaphylaxis Campaign** Anaphylaxis Campaign 2018. Supporting people at risk of severe allergies. <https://www.anaphylaxis.org.uk/wp-content/uploads/2019/07/Insect-Stings-2018.pdf> [dostęp 24.02.2020 r.]
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- Bilo 2005** Bilo B. M., Rueff F., Mosbeck H., Bonifazi F., Oude-Elbrink J. N. G. & the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity, Diagnosis of Hymenoptera venom allergy, *Allergy*, 2005, 60, 1339-1349.
- Bilo 2009** Bilo M. B., Bonifazi F., The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications, *Clinical & Experimental Allergy*, 2009, 39, 1467-1476.
- Bilo 2019** Bilo M. B., Pravettoniu V., Bignardi D., Bonadonna P., Mauro M., Novembre E., Quercia O., Cilia M., Cortllini G., Constantino M. T., Cremonese 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.
- BSACI 2011** Krishna M. T., Ewan P. W., Diwakar L., Durham S. R., Frew A. J., Leech S. C., Nasser S. M., Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines, *Clinical & Experimental Allergy*, 2011, 41, 1201-1220.

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 2008	Cichocka-Jarosz E., Lange J., Lis G., Program opieki nad chorymi z nadwrażliwością na jady owadów błonkoskrzydłych - założenia, zasady realizacji, <i>Alergia Astma Immunologia</i> , 2008, 13(1), 1-9.
Cichocka-Jarosz 2014	Cichocka-Jarosz E., Anafilaksja na jad owadów, <i>Alergia Astma Immunologia</i> , 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, <i>Adv Dermatol Allergol</i> 2019; XXXVI (3): 346-353.
Dhami 2017	Dhami S., Zaman H., Varga EM., Sturm G. J., 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., 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</i> , 2017, 72, 342-365.
Dowbór-Dzwonka 2012	Dowbór-Dzwonka A., Cegła B., Filanowicz M., Szykiewicz E., Bartuzi Z., Hipersensytyzacja na jady owadów, <i>Hygeia Public Health</i> , 2012, 47(2), 157-163.
Dyga 2016	Dyga W., Stobiecki M., Czarnobilska E., Diagnostyka alergii na jad pszczoły, <i>Przegląd Lekarski</i> , 2016, 73, 12, 838-841.
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 Wijk R. G., Dhami S., Zaman H., Sheikh A., Muraro A., EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allegry, <i>Allergy</i> , 2018, 73(4), 744-764.
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce, wyniki badania ECAP. http://ecap.pl/pdf/ECAP_wyniki_pl.pdf [dostęp 24.02.2020 r.]
Gawlik 2012	Gawlik R. Alergia na jad owadów błonkoskrzydłych. <i>Alergoprofil</i> 2012, Vol. 8, Nr 1, 27-30.
Gelincik 2015	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, <i>Allergology International</i> , 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-stan-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2018-r-stan-w-dniu-31-xii,6,25.html [dostęp 24.02.2020 r.]
Hamilton 2010	Hamilton R. G., Diagnosis and treatment of allergy to hymenoptera venoms, <i>Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology</i> , 2010, 10, 323-329.
Indeks Leków MP	Indeks Leków Medycyny Praktycznej, https://indeks.mp.pl/ [dostęp: 24.02.2020 r.]
Jahnz-Różyk 2018	Jahn-Różyk K., Alergologia w Polsce w 2018 roku, <i>Alergia</i> , 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, <i>Pediatric Allergy and Immunology</i> , 2010, 21, 1166-1170.
Jutel 2016	Jutel M., Cichocka-Jarosz E. Alergia na jad owadów. 2016, https://www.mp.pl/pacjent/alergie/chorobyalergiczne/choroby/59841,alergia-na-jad-owadow [dostęp: 24.02.2020 r.]

- 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.]
- Mikulski 2016** Mikulski D., Smorawska-Sabanty E., Kowalski M. L., Jakość życia pacjentów z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych odmawiających leczenia za pomocą immunoterapii swoistej, *Alergia Astma Immunologia*, 2016, 21(2), 133-137.
- Minimalne wynagrodzenie** ROZPORZĄDZENIE RADY MINISTRÓW z dnia 18 września 2019 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2020 r., <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20190001778/O/D20191778.pdf> [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 arcieives of allergy and immunology*, 2016, 170(3), 194-200.
- NICE 2012** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pharnalgen for the treatment of bee and wasp venom allergy. Technology appraisal guidance. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta246> [dostęp 24.02.2020 r.]
- Nittner-Marszalska 2014** 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.]
- Paolloci 2014** Paolloci G., Folletti I., Toren K., Muzi G., Murgia N., Hymenoptera venom allergy: work disability and occupational impact of venom immunotherapy, *BMJ Open*, 2014, 4, e005593.
- 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 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.
- 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.
- WAO 2011** Simons F. E. R., Arduoso L. R. F., Biló M. B., El-Gamal Y. M., Ledford D. K., Ring J., Sanchez-Borges M., Senna G. E., Sheikh A., Thong B. Y., for the World Allergy Organization, World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis, *WAO Journal*, 2011, 4, 13-37.

WAO 2013

WAO White Book on Allergy: Update 2013. Executive Summary.
<https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/ExecSummary-2013-v6-hires.pdf>
[dostęp 24.02.2020 r.]