



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Alutard SQ (wyciągi alergenowe jadów
owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły)**

we wskazaniu:

leczenie chorób alergicznych, zależnych od swoistych
immunoglobulin E (IgE)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.8.2020

Data ukończenia: 31.07.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (ALK-Abello A/S).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (ALK-Abello A/S) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (ALK-Abello A/S).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem nie dotyczy o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy..

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AAAAI/ACAAI	American Academy of Allergy, Asthma & Immunology /American College of Allergy, Asthma & Immunology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSACI	British Society for Allergy and Clinical Immunology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HVA	Alergia na jad owadów (hymenoptera venom allergy)
HVA-SYS	reakcji systemowa po użądleniu przez owady (hymenoptera venom allergy systemic)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)

LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SR	reakcja systemowa (ogólnoustrojowa; systemic reaction)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
VIT	immunoterapia jadem (venom immunotherapy)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	27
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	29
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	29

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	29
4.3.	Komentarz Agencji	29
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	31
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	31
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	31
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	32
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	35
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	35
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	37
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	38
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	42
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	43
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	44
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	45
5.4.	Komentarz Agencji	45
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	47
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	47
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	51
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	53
6.4.	Komentarz Agencji	53
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	55
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	56
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	57
10.	Kluczowe informacje i wnioski	58
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	63
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	64
13.	Źródła.....	65
14.	Załączniki.....	67

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 18.03.2020 r. PLR.4500.242.2020.RB,
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.243.2020.RB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Alutard SQ, Wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły), zawiesina do wstrzykiwań, dawki do leczenia podstawowego: 100 SQ-U/ml, 1000 SQU/ ml, 10 000 SQ-U/ml, 100 000 SQ-U/ml, dawka do leczenia podtrzymującego: 100 000 SQ-U/ml, 1, zestaw: 1 fiol. 5 ml do leczenia podtrzymującego, kod EAN:05909990359523;

Alutard SQ, Wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły), zawiesina do wstrzykiwań, dawki do leczenia podstawowego: 100 SQ -U/ml, 1000 SQU/ ml, 10 000 SQ-U/ml, 100 000 SQ-U/ml, dawka do leczenia podtrzymującego: 100 000 SQ-U/ml, 1, zestaw: 4 fiol. 5 ml do leczenia podstawowego, kod EAN: 05909990359516,

- Wnioskowane wskazanie:

Leczenie chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek na receptę
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- [redacted]
-

Proponowana cena zbytu netto:

kod EAN: 05909990359523 (1 fiol. 5 ml) [redacted]

kod EAN: 05909990359516 (4 fiol. 5 ml) [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

ALK-Abelló A/S,
Bøge Allé 6-8,
DK-2970 Hørsholm, Dania

Wnioskodawca

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.03.2020 r, znak PLR.4500.242.2020.RB i PLR.4500.243.2020.RB (data wpływu do AOTMiT 06.04.2020r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Alutard SQ, Wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły), zawiesina do wstrzykiwań, dawki do leczenia podstawowego: 100 SQ-U/ml, 1000 SQU/ ml, 10 000 SQ-U/ml, 100 000 SQ-U/ml, dawka do leczenia podtrzymującego: 100 000 SQ-U/ml, 1, zestaw: 1 fiol. 5 ml do leczenia podtrzymującego, kod EAN:05909990359523;
- Alutard SQ, Wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły), zawiesina do wstrzykiwań, dawki do leczenia podstawowego: 100 SQ -U/ml, 1000 SQU/ ml, 10 000 SQ-U/ml, 100 000 SQ-U/ml, dawka do leczenia podtrzymującego: 100 000 SQ-U/ml, 1, zestaw: 4 fiol. 5 ml do leczenia podstawowego, kod EAN: 05909990359516.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Alutard SQ® (wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły) w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin. Warszawa 2020 r.
- Analiza kliniczna. Alutard SQ® (wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły) w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin. Warszawa 2020 r.
- Analiza ekonomiczna. Alutard SQ® (wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły) w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin. Warszawa 2020 r.
- Analiza wpływu na budżet. Alutard SQ® (wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły) w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin. Warszawa 2020 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	ALUTARD SQ Wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły) kod EAN: 05909990359523 (1 fiole 5 ml) zestaw do leczenia podtrzymującego: 1 fioleka po 5 ml (100 000 SQ-U/ml). kod EAN: 05909990359516 (4 fiole 5 ml) zestaw do leczenia podstawowego: 4 fioleki po 5 ml (od 100 SQ-U/ml do 100 000 SQ-U/ml). ALUTARD SQ jest produktem leczniczym typu depot zawierającym pojedyncze wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych, adsorbowane na wodorotlenku glinu .
Kod ATC	Wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych, kod ATC: V 01AA07
Substancja czynna	Wyciągi alergenowe pochodzenia zwierzęcego: 801 Jad pszczoły 802 Jad osy Aktywność biologiczna produktu ALUTARD SQ jest związana ze stężeniem alergenu i wyrażana jest w jednostkach SQ-U/ml.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE)
Dawkowanie	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. <u>Faza początkowa</u> Celem jest osiągnięcie najwyższego tolerowanego poziomu poprzez stopniowe zwiększanie dawki, jednak bez przekraczania stężenia 100 000 SQ-U (1 ml fioleki 4). Zalecenia dotyczące dawkowania przedstawione w ChPL Alutard SQ w tabelach 2. i 3. 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. Zalecenia dotyczące zwiększania dawki podane w ChPL Alutard SQ w tabeli 2. mogą być bezpiecznie stosowane u większości pacjentów. Dawki należy zawsze indywidualnie dostosowywać do stanu ogólnego odczulanej osoby. Zalecenia dotyczące zwiększania dawki podane w ChPL Alutard SQ w tabeli 3. dotyczą pacjentów o wysokiej wrażliwości i pacjentów, u których wystąpiły reakcje ogólnoustrojowe w trakcie wcześniejszego leczenia. Podczas fazy początkowej podaje się jedno wstrzyknięcie raz w tygodniu. Jeżeli pacjent odpowie silną reakcją alergiczną na produkt podczas fazy początkowej, należy dokonać korekty dawkowania. <u>Faza podtrzymująca</u> 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 fioleki 3 lub 0,1 ml zawartości fioleki 4, natomiast 100 000SQ-U odpowiada 1 ml zawartości fioleki 4. Dawka podtrzymująca powinna być ustalana indywidualnie dla pacjenta i zależy od jego wrażliwości na alergen. 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 \pm 2 tygodnie. Leczenie podtrzymujące jest kontynuowane przez 3–5 lat.
Droga podania	podskórna

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> <p>Adsorpcja alergenu na wodorotlenku glinu skutkuje powolnym uwalnianiem produktu z miejsca wstrzyknięcia.</p>
--	---

Źródło: ChPL Alutard SQ, zlecenie MZ;

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.02.1995. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.11.2013.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	ALUTARD SQ jest zalecany w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE).
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Procedura narodowa

Źródło: ChPL Alutard SQ

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

W Agencji nie oceniano produktu leczniczego Alutard SQ stosowanego w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	kod EAN: 05909990359523 (1 fiol. 5 ml) kod EAN: 05909990359516 (4 fiol. 5 ml)
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek na receptę
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	Nowa

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

Źródło: zlecenie MZ;

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Alutard SQ jest wnioskowany do stosowania w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE). Wskazanie refundacyjne jest zgodne z wskazaniem rejestracyjnym.

Należy jednak podkreślić, że populację we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy stanowili chorzy dorośli, a mediana lub średnia wieku była powyżej 40 lat, natomiast wskazanie rejestracyjne nie zawęża populacji docelowej do pacjentów dorosłych. W ChPL Alutard SQ znajdują się jedynie zapisy wskazujące na ograniczone dane dotyczące skuteczności w populacji pediatrycznej: „Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania produktu ALUTARD SQ u dzieci. Przed zastosowaniem produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 5 lat należy szczególnie rozważyć stosunek ryzyka do korzyści. Dane dotyczące skuteczności klinicznej u dzieci w wieku 5 lat i starszych są ograniczone, natomiast dane dotyczące bezpieczeństwa nie wskazują na wyższe ryzyko niż u dorosłych”.

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności

CZN produktu Alutard SQ zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wzrosło dla opakowania o kodzie EAN 05909990359516 i 05909990359523 odpowiednio [Redacted] razy w porównaniu do cen aktualnie obowiązujących (aktualna CZN na podstawie wniosku refundacyjnego – minimalna i maksymalna CZN uzyskana na terytorium RP w okresie roku przed złożeniem dla wniosku wynosi [Redacted] dla jednego i drugiego opakowania leku Alutard SQ). Największy wzrost dotyczy opakowania Alutard SQ o kodzie EAN: 05909990359523, zawierającego zestaw do leczenia podtrzymującego: 1 fiolka po 5 ml. Należy podkreślić, że po wejściu produktu Alutard SQ po nowych wyższych cenach na wykazie leków refundowanych, może wystąpić problem z rozliczeniem kosztów leczenia fazy początkowej i podtrzymującej w warunkach szpitalnych przez świadczeniodawcę. Procedury JGP (S33 i P32) aktualnie służące do rozliczenia immunoterapii w warunkach szpitalnych mogą nie pokryć kosztów podania i zakupu produktu Alutard SQ.

3.2. Problem zdrowotny

Alergie na jady owadów - nadwrażliwość na jad owada, która wywołuje objawy większe niż zwyczajna reakcja miejscowa.

Epidemiologia

U większości osób użądlnych przez owada błonkoskrzydłego dochodzi do miejscowej krótkotrwałej odpowiedzi zapalnej, a u części (do 40% populacji ogólnej i 30-60% pszczelarzy) rozwija się uczulenie, czyli pojawiają się swoiste przeciwciała IgE dla poszczególnych składników jadu. Jedynie u części uczulonych osób rozwijają się objawy alergiczne – miejscowe (u 5-15% populacji ogólnej, u 12-38% pszczelarzy) lub uogólnione. Reakcja uogólniona w tym anafilaksja, w populacji ogólnej występuje rzadko (3-8,9% dorosłych), częściej u pszczelarzy (14-43%) i u chorych na niektóre postaci mastocytozy układowej. Wstrząs anafilaktyczny zakończony zgonem po użądleniu przez owady błonkoskrzydłe stanowi 20% zgonów w przebiegu wstrząsu anafilaktycznego z jakiegokolwiek przyczyny. W Polsce z powodu użądlenia przez owada umiera rocznie do kilkunastu osób.

Jutel M., Cichoń-Jarosz E., VIII.J Choroby alergiczne, [w:] Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2018, red. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna, s. 2189-2194

Obraz kliniczny

Reakcje po użądleniu owadów

- 1) Miejscowa zwyczajna (niealergiczna) – ból, rumień i niewielki obrzęk w miejscu użądlenia ustępujący w ciągu w ciągu kilku godzin lub dni; zwykle bez znaczenia klinicznego.
- 2) Duża miejscowa alergiczna – obrzęk o średnicy powyżej 10 cm utrzymujący się 24-48 h, któremu mogą towarzyszyć: uczucie rozbicia, dreszcze, gorączka lub ból głowy, odczyn zapalny wzdłuż przebiegu naczyń chłonnych. Duża reakcja miejscowa nie zwiększa istotnie ryzyka wystąpienia reakcji uogólnionej w razie kolejnego użądlenia.
- 3) Uogólniona alergiczna – objawy w klasycznej 4 stopniowej skali Muellera (patrz tabela 1).
- 4) Uogólniona toksyczna (nieimmunologiczna) – na podstawie opisu przypadków występuje po użądleniu przez wiele owadów jednocześnie; mogą wystąpić rhabdomyoliza, uszkodzenie mięśnia sercowego, zaburzenia czynności wątroby lub nerek, niedokrwistość hemolityczna, skaza krwotoczna, zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznacyniowego.
- 5) Nietypowa – np.: choroba posurowicza, zapalenie naczyń, zespół Guillaina i Barrego – występuje bardzo rzadko, co najmniej kilka dni od użądlenia i jej związek z użądleniem podaje się w wątpliwość.

W przebiegu anafilaksji mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca i ostry zespół wieńcowy. Szczególną postacią, spotykaną w przebiegu anafilaksji, jest tzw. Alergiczny zawał serca (zespół Kounisa), spowodowany zwężeniem tętnic wieńcowych pod wpływem działania mediatorów uwolnionych z mastocytów w ścianie naczyniowej(...). Pierwsze objawy reakcji anafilaktycznej pojawiają się najczęściej już w ciągu paru minut po użądleniu i ustępują całkowicie w ciągu kilku następnych godzin. Rzadko (0,5-4,5%) występuje dwufazowy przebieg reakcji alergicznej, z ponownym wystąpieniem objawów po wolnym od objawów okresie trwającym od kilku do kilkunastu godzin.

Jutel M., Cichoń-Jarosz E., VIII.J Choroby alergiczne, [w:] Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2018, red. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna, s. 2189-2194

Tabela 1. Stopnie ciężkości alergii na jad owadów błonkoskrzydłych wg Muellera

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

^aKryteria obniżenia ciśnienia tętniczego w zależności od wieku: 0-1 lat < 70 mm Hg, 2-10 lat < 70 mm Hg + wiek w latach × 2, powyżej 10 lat < 90 mm Hg.

Źródło: Nittner-Marszałska M., Immunoterapia w alergii na jad owadów błonkoskrzydłych, Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology, 2018, 5, 2, 85-93.

Anafilaksja to ciężka, potencjalnie zagrażająca życiu, uogólniona lub ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości (alergiczej lub niealergiczej).

Wstrząs anafilaktyczny to ciężka, szybko rozwijająca się reakcja anafilaktyczna, w której występuje obniżenie ciśnienia tętniczego zagrażające życiu.

Główne objawy anafilaksji:

Skóra i tkanki podskórne:

- a) Pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy (90% przypadków);
- b) Zaczerwienienie skóry (50%).

Układ oddechowy:

- a) Obrzęk górnych dróg oddechowych, chrypka, stridor (50-60%);
- b) Kaszel, świsty, duszność (50%);
- c) Nieżyt nosa (15-20%).

Przewód pokarmowy – nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka (30%).

Reakcja ogólnoustrojowa – obniżenie ciśnienia tętniczego i inne objawy wstrząsu (30%); mogą wystąpić równocześnie z innymi objawami anafilaksji albo (zwykle) niedługo po nich.

Rzadsze – zawroty lub ból głowy, skurcze macicy, uczucie zagrożenia.

Obraz kliniczny wstrząsu anafilaktycznego nie zależy od przyczyny anafilaksji; stwierdza się chłodną, bladą i spoconą skórę, zapadnięcie żył podskórnych, hipotensję, tachykardię, skąpomocz lub bezmocz, bezwiedne oddanie stolca i utratę przytomności. Może wystąpić zatrzymanie krążenia.

Kowalski Marek L., VIII.A Choroby alergiczne, [w:] Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2018, red. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna, s. 2133-2135

Przebieg naturalny

Objawy pojawiają się najczęściej w ciągu kilku sekund do kilku minut po narażeniu na czynnik wywołujący, ale niekiedy później (nawet do kilku godzin). Im szybciej rozwijają się objawy, tym większe jest ryzyko, tym większe jest ryzyko anafilaksji ciężkiej i zagrażającej życiu; jeśli niezwłocznie nie zastosuje się właściwego leczenia, objawy wyjściowo łagodne mogą się szybko rozwinąć w zagrażające życiu. Zmniejszenie oporu naczyniowego i zwiększona przepuszczalność naczyń krwionośnych doprowadzają do wstrząsu.

Spotyka się także reakcję późną lub dwufazową (1-20% przypadków), w których objawy rozwijają się lub ponownie nasilają po 8-12 h. Czynnikiem ryzyka takich reakcji są: uprzednio przeżyty epizod, nieznaną przyczyną wywołujący, wystąpienie biegunki i świstów w badaniu osłuchowym płuc. Objawy anafilaksji mogą się przedłużać do kilku dni pomimo prawidłowego leczenia, zwłaszcza jeśli czynnikiem sprawczym jest spożyty alergen pokarmowy.

Kowalski Marek L., VIII.A Choroby alergiczne, [w:] Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2018, red. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna, s. 2133-2135

Rozpoznanie

Diagnostyka wskazana jest wyłącznie u osób po przebytej reakcji uogólnionej wskutek użądlenia, czyli tych, którzy są potencjalnymi kandydatami do immunoterapii swoistej.

Cele diagnostyczne:

- 1) weryfikacja i obiektywizacja ciężkości objawów (charakter i sekwencja objawów, informacja o udzielonej pomocy);
- 2) identyfikacja gatunku owada, który wywołał reakcję uogólnioną;
- 3) potwierdzenie reakcji zależnej od IgE;
- 4) określenie dodatkowych czynników ryzyka.

W celu potwierdzenia uczulenia na gatunek owada, którego jad wywołał objawy, optymalnie w okresie 3-6 tygodni po przebytej reakcji wykonuje się badania wykrywające swoiste IgE - testy skórne i śródskórne (badania o największej czułości diagnostycznej) oraz oznaczenie swoistych IgE we krwi. Stężenie swoistych IgE oraz wielkość bąbla w teście skórnym nie korelują z ciężkością reakcji anafilaktycznej po użądleniu.

U 2% chorych nie udaje się jednoznacznie ustalić, na jaki jad chory jest uczulony – wyniki badań standardowych są ujemne lub stwierdza się swoiste IgE dla jądów osy i pszczoły. W tych przypadkach pomocne są diagnostyka

oparta na komponentach alergenowych (component resolved diagnosis – CRD) oraz - mniej dostępny – test aktywacji bazofilów (basophil activation test – BAT).

Jutel M., Cichocka-Jarosz E., VIII.J Choroby alergiczne, [w:] Interna Szczeklika ka. Podręcznik chorób wewnętrznych 2018, red. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna, s. 2189-2194

Rozpoznanie anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego opiera się na typowych objawach podmiotowych i przedmiotowych oraz rozwoju objawów w krótkim czasie po kontakcie z czynnikiem mogącym wywołać reakcję anafilaktyczną. Kryteria kliniczne rozpoznania anafilaksji według WAO (World Allergy Organization).

Kowalski Marek L., VIII.A Choroby alergiczne, [w:] Interna Szczeklika ka. Podręcznik chorób wewnętrznych 2018, red. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna, s. 2133-2135

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Tabela 6. Liczebność populacji docelowej – oszacowania Agencji

Parametr	2018 rok		2019 rok	
	P32 ALERGIE – ODCZULANIE*	S33 CHOROBY ALERGICZNE >17 R.Ż.	P32 ALERGIE – ODCZULANIE*	S33 CHOROBY ALERGICZNE >17 R.Ż.
L. pacjentów ogółem	342	6 170	396	6 531
L. hospitalizacji ogółem	1 459	26 960	3 143	28 371
Wsp. rehospitalizacji	4,27	4,37	7,94	4,34
99.123 Podanie szczepionki na jady owadów - dawka podtrzymująca – udział w l. hospitalizacji	93,76%	83,27%	95,35%	82,15%
99.122 Podanie szczepionki na jady owadów (metodą szybką) - kurs wstępny – udział w l. hospitalizacji	2,06%	1,98%	2,04%	2,20%
Suma udziałów procedur 99.123 i 99.122	95,82%	85,25%	97,39%	84,35%
L. hospitalizacji zw. z podaniem szczepionki na jady owadów	1 398	22 983	3 061	23 931
l. pacjentów, którym podano szczepionkę na jad owadów	327	5 259	385	5 514
Suma	5 586		5 899	

* pacjenci w wieku 1-17 lat;

Źródło: opracowanie własne na podstawie <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a>

Szacując na podstawie danych NFZ docelową liczbę pacjentów, założono, że jest równa liczbie hospitalizacji związanych z procedurami 99.123 Podanie szczepionki na jady owadów - dawka podtrzymująca oraz 99.122 Podanie szczepionki na jady owadów (metodą szybką) - kurs wstępny, które rozliczono w ramach grupy P32 oraz S33. W celu uniknięcia powtarzających się procedur, otrzymaną wartość skorygowano o współczynnik rehospitalizacji.

Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od jednego z ekspertów.

Według opinii eksperta klinicznego (Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk) w trakcie odczulania na jady owadów błonkoskrzydłych jest ok. 2800 chorych, dodatkowo liczba nowych przypadków wynosi 300.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stosowania immunoterapii jadem owadów (VIT), wnioskodawca przeszukał strony internetowe następujących organizacji:

- Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA);
- European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI);
- American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI);
- American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI);
- British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI);

Najważniejsze informacje z uwzględnionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
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 przebyłą 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 czynniki ryzyka (podwyższone stężenie tryptazy, wysokie prawdopodobieństwo kolejnych użądleń, wpływ na jakość życia). 5. U dzieci reakcje systemowej przebiegają łagodnie i lepiej rokują, dlatego VIT powinno się brać pod uwagę ty ko u niewielu osób, które mają ciężkie reakcje systemowe wywołane użądleniem. 6. VIT nie może być stosowany w przypadku braku wykazania obecności IgE specyficznych dla jadu. U pacjentów z przebyłą reakcją anafilaktyczną lub systemową, przy okazji których nie wykryto występowania IgE specyficznych dla jadu, należy powtórzyć test alergiczny. 7. Automatyczne zastrzyki adrenaliny należy zapewnić pacjentom podczas zwiększania dawki VIT, a także później w konkretnych przypadkach. 8. W Wielkiej Brytanii stosowane są standaryzowane wyciągi alergenowe jadów pszczoły i osy w postaci preparatu Pharmedgen (ALK Abello, UK).
AAAAI/ACAAI 2016	<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: <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). 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). 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). 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). 6. Unikać podawania VIT w oparciu tylko o badania in vivo i in vitro oceniających obecność przeciwciał, bez historii reakcji systemowej (silna rekomendacja, A). 7. U pacjentów, którzy doświadczyli ty ko 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). 8. W szpecionce VIT powinni znajdować się jady, w stosunku do których wykryto obecność IgE (rekomendacja C). 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. Nie wymieniono w jakiej postaci podawane są wyciągi alergenowe w VIT.
EAACI 2017	<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).

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p>4. VIT nie jest wskazany u osób bez żadnych objawów klinicznych, u których przypadkowo wykryto uczulenie na jad owadów (stopień C).</p> <p>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).</p> <p>6. Zaleca się wstępne leczenie lekami przeciwhistaminowymi zmniejszającymi duże reakcje miejscowe i w pewnym stopniu ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane (stopień A).</p> <p>7. Zaleca się podawanie dawki podtrzymującej równiej 100 µg jadu (stopień B).</p> <p>8. U dorosłych można zastosować próbę prowokacyjną jako najbardziej wiarygodną metodę oceny skuteczności VIT (stopień C).</p> <p>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).</p> <p>10. W czasie i po leczeniu VIT, automatyczne zastrzyki adrenaliny zalecane są u pacjentów z ryzykiem wielokrotnych użądleń lub czynnikami ryzyka (stopień D).</p> <p>11. W Europie w podskórnej immunoterapii jadem (VIT) stosowane są wyciągi alergiczne w postaci nieoczyszczonych roztworów wodnych, oczyszczonych roztworów wodnych oraz oczyszczone preparaty absorbowane na wodorotlenku glinu (typu depot).</p> <p>W rekomendacji EAACI przytoczono stanowisko Europejskiej Agencji Leków wskazujące, że jeśli szczepionki z adiuwantem zawierającym glin są stosowane w rekomendowanym przedziale dawek i typowym czasie leczenia, nie zachodzi obawa o ryzyko gromadzenia się glinu. Natomiast bezpieczeństwo stosowania wysokich dawek i długoterminowej immunoterapii nie zostało ocenione.</p> <p><u>W związku z powyższym jako środek ostrożności w przypadku planowania terapii przez całe życie, EAACI zaleca stosowanie preparatów wodnych. W przypadku zastosowania dawki 200 µg w fazie podtrzymującej, połowę dawek można podać w postaci preparatów wodnych.</u></p>
PTA 2018	<p>Immunoterapia jadem (VIT) osy i pszczoły jest jedyną metodą radykalnego zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji systemowej po użądleniu przez owady (HVA-SYS) tych gatunków. Stwierdzenie to dotyczy zarówno dzieci, jak i dorosłych, u których wcześniej wystąpiła systemowa lub uogólniona reakcja alergiczna po użądleniu.</p> <p><u>Kryteria kliniczne:</u> Bez względu na wskazanie kliniczne do VIT są stanowiące zagrożenie życia HVA-SYS III^o-IV^o, 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^o-II^o wg klasyfikacji Muellera). Kwalifikacja pacjentów z HVA-SYS I^o-II^o 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>Przed rozpoczęciem VIT konieczna jest szczegółowa ocena stanu zdrowia pacjenta zakwalifikowanego do leczenia. Zaleca się, obok badań podmiotowego i przedmiotowego, wykonanie podstawowych badań, takich jak EKG, RTG klatki piersiowej, badania laboratoryjne parametrów stanu zapalnego (morfologia, CRP). W zależności od uzyskanych wyników wskazane jest pogłębienie diagnostyki np. o spirometrię, ocenę funkcji nerek i/lub wątroby.</p> <p><u>Kryteria immunologiczne:</u> Immunoterapia jadem może być wdrożona wyłącznie w przypadku potwierdzenia obecności sIgE skierowanych przeciwko alergenom jadu. Spełnieniem kryterium immunologicznego będącego podstawą do kwalifikacji do VIT jest dodatni wynik punktowego testu skórniego (SPT) z jadem w stężeniu 100-300 µg/ml i/lub testu śródskórnego (IDT) z jadem w stężeniu do 1 µg/ml. Do VIT kwalifikuje również obecność sIgE dla jadu w surowicy w mianie powyżej 0,35 kU/l.</p> <p>W Polsce dostępne są dwa rodzaje preparatów jadu owadów - roztwory wodne oraz wyciągi jadu adsorbowane na wodorotlenku glinu (tzw. szczepionki depot). Roztwory wodne jadu mogą być stosowane w fazie zarówno indukcji (niezależnie od rodzaju protokołu), jak i podtrzymującej VIT (co 4-6 tygodni). Szczepionki depot znajdują zastosowanie w fazie wstępnej protokołu konwencjonalnego i protokołu cluster oraz w fazie podtrzymującej leczenia (co 6-8 tygodni). Po zakończeniu fazy indukcji VIT możliwa jest zmiana szczepionki będącej wyciągiem wodnym jadu na szczepionkę typu depot.</p> <p>Faza indukcji 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.</p> <p><u>Czas trwania terapii</u> Standardowy czas trwania VIT wynosi 3-5 lat. Nie zaleca się rutynowego wykonywania punktowych testów skórnych (SPT) i testów śródskórných (IDT) oraz oceny miana sIgE w surowicy przed podjęciem decyzji o zakończeniu VIT, ponieważ</p>

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p>żadne z badań diagnostycznych (poza testem ekspozycyjnym, w tym testem prowokacji z żywym owadem) nie przesądza o tolerancji klinicznej na jad.</p> <p><u>Preparat adrenaliny</u> do samodzielnej iniekcji zaleca się (wskazanie bezwzględne) następującym grupom pacjentów z HVA otrzymującym VIT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z systemowymi objawami alergii na jad owadów (HVA-SYS I°–IV°) oraz współistniejącą mastocytozą lub podwyższonym stężeniem bsT – w trakcie immunoterapii jadem owadów i po jej zakończeniu, • pacjenci z oddechowymi i/lub krążeniowymi objawami alergii na jad owadów (HVA III°–IV°) – w trakcie immunoterapii jadem, • pacjenci z oddechowymi i/lub krążeniowymi objawami alergii na jad owadów (HVA III°–IV°), u których występują czynniki ryzyka niepowodzenia immunoterapii – po zakończeniu 5-letniej immunoterapii jadem. <p>Preparat adrenaliny w iniekcji może być przepisany (wskazanie względne) pacjentom z łagodnymi systemowymi objawami alergii na jad owadów (HVA I°–II°) z wysoką ekspozycją na użądlenia, będącym w trakcie VIT lub po jej zakończeniu, jeżeli skuteczność leczenia nie została potwierdzona bezobjawowym przebiegiem kolejnego użądlenia.</p> <p>W rekomendacji PTA przytoczono stanowisko Europejskiej Agencji Leków wskazujące, że jeśli szczepionki z adiuwantem zawierającym glin są stosowane w rekomendowanym przedziale dawek i typowym czasie leczenia, nie zachodzi obawa o ryzyko gromadzenia się glinu.</p>

Zródło: APD wnioskodawcy;

Według wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu przyczynowym alergii na jad owadów zaleca się stosowanie immunoterapii jadem owadów (VIT) u pacjentów z potwierdzoną alergią na jad owadów, u których wystąpiła reakcja ogólnoustrojowa (systemowa) wywołana użądleniem pszczoły lub osy. Immunoterapia jadem owadów może być wdrożona wyłącznie w przypadku potwierdzenia obecności sIgE skierowanych przeciwko alergenom jadu. (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 (produkty depot). Roztwory wodne jadu mogą być stosowane w fazie zarówno indukcji (niezależnie od rodzaju protokołu), jak i fazy podtrzymującej. Szczepionki depot znajdują zastosowanie w fazie wstępnej protokołu konwencjonalnego i protokołu cluster oraz w fazie podtrzymującej leczenia (co 6–8 tygodni). (PTA 2018, EAACI 2017)

Wytyczne, oprócz immunoterapii jadem owadów, zalecają również stosowanie skutecznych środków ochrony przez użądleniami owadów (AAAI/ACAAI 2016), a także noszenie automatycznego zastrzyku adrenaliny (PTA 2018, EAACI 2017, AAAAI/ACAAI 2016).

Komentarz: Zgodnie z zapisami ChPL, produkt Alutard SQ można stosować w fazie początkowej/ indukcji zgodnie z schematem wolnym (konwencjonalnym), natomiast produkt Alutard SQ nie posiada wskazań do stosowania w fazie początkowej/ indukcji zgodnie z schematem cluster, rush lub ultrarush. Wskazania do leczenia w fazie początkowej/ indukcji w schemacie rush lub ultrarush mają produkty Pharmedgen Hymenoptera i Venomenhal.

ChPL produktu Alutard SQ nie wprowadza i nie definiuje pojęć „wolny/ konwencjonalny”, „cluster”, „rush” lub „ultrarush”. Z drugiej strony w dokumencie podkreślona jest indywidualizacja schematu dawkowania („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”).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie Alergologii
Aktualnie stosowane technologie + odsetek pacjentów	„W Polsce odczulanie na jady owadów błonkoskrzydłych jest prowadzone przy użyciu trzech leków (Alutard, Pharmedgen i Venomenhal), które nie znajdują się na liście leków refundowanych na receptę i są kupowane przez szpitale w przetargach”. Odsetek trudno oszacować.
Technologie stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii + odsetek pacjentów	Odsetek trudno oszacować.
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„W mojej ocenie tego problemu niezbędne jest zwrócenie uwagi na dwa aspekty. Po pierwsze - trzeba mieć na uwadze metodę oraz bezpieczeństwo prowadzenia swoistej immunoterapii, a po drugie - sposób rozliczania tych procedur przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Leczenie jest prowadzone przez 3 do 5 lat i może być rozpoczęte szybkim podaniem leku celem osiągnięcia dawki podtrzymującej w ciągu jednego dnia tzw. Metodą rush lub ultrarush (kod ICD 99.122) , a następnie kontynuowane dawką podtrzymującą, podawaną co 4- 6 tygodni (kod ICD 99.123). Innym sposobem prowadzenia immunoterapii jest stopniowe (w odstępach jednodobowych, przez ok 3 miesiące) dochodzenie do dawki podtrzymującej i kontynuowanie leczenia dawkami podtrzymującymi w odstępach 4-6 tygodniowych. Istotnym elementem odczulania jest zapewnienie bezpieczeństwa pacjentów, którzy niekiedy reagują wstrząsem anafilaktycznym lub reakcjami uogólnionymi, mogącymi zagrażać życiu. Dotyczy to głównie pacjentów, poddawanych szybkim metodom odczulania, stąd ta procedura (99.122) jest zawsze prowadzona w specjalistycznych ośrodkach w szpitalu. Zagrożenie reakcjami anafilaktycznymi w leczeniu podtrzymującym (zwłaszcza preparatami typu depot), jest znacznie mniejsze, niż przy metodach szybkich, ale podobnie jak przy innych terapiach odczulających, na przykład na alergeny wziewne , konieczne jest przestrzeganie określonych warunków bezpieczeństwa”.
Kluczowe przyczyny za/przeciw finansowaniem wnioskowanej technologii	„W mojej ocenie można rozważyć prowadzenie odczulania na jady w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej po spełnieniu następujących warunków: 1. Podawanie leku w dawce podtrzymującej po wstępnej, szybkiej immunoterapii, prowadzonej wcześniej w szpitalu; 2. Leczenie początkowego i podtrzymującego preparatami typu depot w warunkach AOS, ale w ośrodkach referencyjnych 3. Ośrodki, prowadzące leczenie muszą być odpowiednio wyposażone w zestaw przeciwwstrząsowy, odpowiedni sprzęt i przeszkolony personel; 4. Dopracowania wymagają też inne warunki konieczne do spełnienia przez świadczeniodawców, na przykład posiadanie lodówek do przechowywania szczepionek alergenowych. a także miejsca do obserwacji pacjenta po iniekcji odczulającej (2 godziny) 5. Wskazana dostępność oddziału szpitalnego z możliwością hospitalizacji w razie wystąpienia powikłań 6. Odpowiednia, adekwatna do rzeczywistych kosztów wycena procedury, uwzględniająca koszt leku i koszt obsługi”.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie nie finansowany ze środków publicznych w Polsce, żaden produkt leczniczy zawierający wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły).

Natomiast na Obwieszczeniu MZ z dnia 27 lutego 2019 znajduje się produkt leczniczy Adrenalina WZF (roztwór do wstrzykiwań, 300 µg/0,3 ml; 1 amp.-strz. po 1 ml; kod EAN: 05909991069711), finansowany we wskazaniu: „Leczenie doraźne w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej” z odpłatnością 50%.

Opinia eksperta klinicznego (Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk):

„Aktualnie w Polsce odczulanie na jady owadów błonkoskrzydłych jest prowadzone przy użyciu trzech leków (Alutard, Pharmedal i Venomenhal), które nie znajdują się na liście leków refundowanych na receptę i są kupowane przez szpitale w przetargach”.

Informacja przedstawiona przez wnioskodawcę:

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 [Alergie4– odczulanie]) (184/2019/DSOZ) oraz w ramach leczenia ambulatoryjnego (w ramach świadczeń zabiegowych o kodzie grupy Z101) (182/2019/DSOZ).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Brak aktywnej terapii (placebo) / leczenie objawowe (urządzenia do samodzielnego podawania adrenaliny, leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy doustne)</p> <p>Produkty lecznicze stosowanie w immunoterapii swoistej: Alutard SQ (preparat typu depot, wyciągi alergenowe adsorbowane na tlenku glinu) i Pharmedal (roztwory wodne wyciągów alergenowych)</p>	<p>„Według wytycznych praktyki klinicznej (...) 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 dotyczący stosowania VIT w Polsce dostępne są dwa rodzaje preparatów jadu owadów – roztwory wodne oraz wyciągi jadu adsorbowane na wodorotlenku glinu (tzw. szczepionki depot)(...).</p> <p>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)”.</p>	<p>Zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej i opinią eksperta klinicznego.</p> <p>Według opinii (Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk): „Aktualnie w Polsce odczulanie na jady owadów błonkoskrzydłych jest prowadzone przy użyciu trzech leków (Alutard, Pharmedal i Venomenhal), które nie znajdują się na liście leków refundowanych na receptę i są kupowane przez szpitale w przetargach”.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatu Alutard SQ (wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły) w porównaniu z brakiem aktywnej terapii lub w porównaniu do innych niż Alutard SQ preparatów stosowanych w immunoterapii jadem owadów w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE).

Selekcji badań pierwotnych dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	chorzy z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły), u których wystąpiła reakcja alergiczna po użądleniu owada	badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska, badanie przeprowadzone w specyficznych subpopulacjach chorych np. chorych z daną chorobą współistniejącą, badania, w których liczebność populacji była mniejsza niż 20,
Interwencja	produkt leczniczy Alutard SQ, wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły) adsorbowane na wodorotlenku glinu (produkt typu depot) stosowane w fazie inicjującej i/lub podtrzymującej leczenia w dawce 100 µg (dawka podtrzymująca) zgodnie z polskimi (PTA 2018) i europejskimi (EAACI 2017) wytycznymi;	<ul style="list-style-type: none"> • badania porównujące różne dawki produktu leczniczego Alutard SQ, • badania oceniające stosowanie produktu leczniczego Alutard SQ w dawce innej niż 100 µg (dawka podtrzymująca),
Komparatory	brak aktywnego leczenia (placebo/ leczenie objawowe), inne produkty lecznicze stosowane w immunoterapii jadem, zawierające wyciągi alergenowe owadów błonkoskrzydłych,	-
Punkty końcowe	<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); • reakcje systemowe, duże reakcje miejscowe; • zdarzenia niepożądane 	-
Typ badań	Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako: prospektywne, randomizowane, z grupą kontrolną.	poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, <ul style="list-style-type: none"> • badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, brak publikacji pełnotekstowej w przypadku opracowań wtórnych oraz badań efektywności praktycznej.
Inne kryteria	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) i w Centre for Reviews and Dissemination (CRD). W ramach oceny bezpieczeństwa przeszukano dodatkowo następujące bazy: EMA, FDA oraz URPLWMIpB. Wyszukiwanie przeprowadzono 28 stycznia 2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 randomizowanych badań oceniających produktu leczniczego Alutard SQ w leczeniu chorych z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych (osy lub pszczoły). Trzy badania oceniały skuteczność (badania **Oude Elberink 2002**, **Oude Elberink 2009** i **Oude Elberink 2007**), dwa bezpieczeństwo (badanie **VISYT** oraz **Quercia 2001**) oraz jedno skuteczność i bezpieczeństwo (**Mosbech 1986**).

Oude Elberink 2002 – badanie kliniczne open-label, w którym część pacjentów randomizowano, oceniające skuteczność leczenia immunoterapii jadem w fazie indukcji i fazie podtrzymującej leczenia. Do badania włączono 148 chorych w wiek od 18 do 65 lat, (w tym 74 pacjentów poddano randomizacja, a 74 wybrało samodzielnie leczenie). Populację stanowili chorzy z alergią na jad osy (testy skórne i test RAST), u których wystąpiła reakcja systemowa wywołana użądleniem osy. W badaniu Oude Elberink 2002 reakcje systemowe oceniane były zgodnie z klasyfikacją ciężkości alergii na jad owadów błonkoskrzydłych wg Muellera.

W badaniu Oude Elberink 2002 pacjentów zrandomizowano do jednego z ramion:

- produkt Alutard SQ (n=36);
- brak terapii (pacjenci zostali wyposażeni w urządzenia do samodzielnego podawania adrenaliny EpiPen: n=38);

Oude Elberink 2009 – badanie kliniczne open-label, w którym część pacjentów randomizowano, oceniające skuteczność leczenia immunoterapii jadem w fazie indukcji jak i fazie podtrzymującej leczenia. Do badania włączono 55 chorych w wiek >18 lat, (w tym 29 pacjentów poddano randomizacja, a 26 wybrało samodzielnie leczenie). Populację stanowili chorzy z alergią na jad osy (nie podano w jaki sposób stwierdzono alergię na jad), u których wystąpiła jedna lub więcej reakcji skórnych.

W badaniu Oude Elberink 2009 pacjentów zrandomizowano do jednego z ramion:

- produkt Alutard SQ (n=15);
- brak terapii (pacjenci zostali wyposażeni w urządzenia do samodzielnego podawania adrenaliny EpiPen: n=14);

Oude Elberink 2007 - randomizowane badanie kliniczne, oceniające skuteczność leczenia immunoterapii jadem w fazie indukcji i fazie podtrzymującej leczenia. Do badania włączono 66 pacjentów w wiek >18 lat. Populację stanowili chorzy, z potwierdzoną alergią na jad osy (test RAST i testy skórne), u których wystąpiła reakcja systemowa po użądleniu osy.

Leczenie składało się z fazy inicjacji (zwiększanie dawki) i fazy podtrzymującej (stała dawka). Osiągnięcie dawki podtrzymującej: 48,8 dni (32-147). Próba prowokacyjna: 2 miesiące po osiągnięciu dawki podtrzymującej.

W badaniu Oude Elberink 2007 pacjentów zrandomizowano do jednego z ramion:

- produkt Alutard SQ - (n=33);
- Purethal – produkt zawierający zmodyfikowany jad osy (n=33);

VISYT - wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne open-label, oceniające bezpieczeństwo immunoterapii jadem w fazie indukcji oraz fazie podtrzymującej. Do badania włączono 94 chorych w wiek >18 lat, w tym 56 chorych z alergią na jad osy i 38 chorych z alergią na jad pszczoły. Populację stanowili chorzy, u których wystąpiła co najmniej jedna reakcja systemowa w wyniku użądlenia owada (pszczołę lub osę) i potwierdzono obecność swoistych IgE (testy skórne lub testy FEIA in vitro). W badaniu VISYT reakcje systemowe oceniane były zgodnie z klasyfikacją ciężkości alergii na jad owadów błonkoskrzydłych wg Muellera.

Leczenie podzielone na 2 fazy: faza indukcji i faza podtrzymująca. Faza indukcji w przypadku alergii na jad osy prowadzona w 2-dniowym, a w przypadku alergii na jad pszczoły – 7-dniowym schemacie („ultrarush” lub „rush”). Faza podtrzymująca trwała 11 tygodni.

W badaniu VISYT pacjentów zrandomizowano do jednego z ramion:

- Alutard SQ - (n=40: 25 z alergią na jad osy i 19 z alergią na jad pszczoły);
- nieoczyszczone, komercyjnie dostępne produkty stosowane w immunoterapii jadem npVIT (n=50: 31 z alergią na jad osy i 19 z alergią na jad pszczoły);

Quercia 2001 - randomizowane badanie kliniczne, oceniające bezpieczeństwo stosowania immunoterapii jadem w fazie indukcji leczenia. Do badania włączono 55 pacjentów w wiek >18 lat, (w tym 15 w ramieniu Alutardu SQ, 20 w ramieniu Pharmedgen (cluster) i 20 w ramieniu Pharmedgen (rush)). Populację stanowili chorzy, z potwierdzoną alergią na jad pszczoły (testy skórne i test RAST), u których wystąpiła reakcja systemowa co najmniej 2 stopnia po użądleniu pszczoły.

Leczenie obejmowało 4 dni (protokół rush), 5 tygodni (protokół cluster dla produktu depot) oraz 6 tygodni (protokół cluster dla produktu wodnego).

W badaniu Quercia 2001 pacjentów zrandomizowano do jednego z ramion:

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

Mosbech 1986 - randomizowane badanie kliniczne, oceniające bezpieczeństwo i skuteczność leczenia w fazach inicjującej i podtrzymującej. Do badania włączono 32 dorosłych pacjentów (w tym 12 w ramieniu Alutard SQ, 10 w ramieniu Pharmedgen i 10 w ramieniu Aquagen SQ). Populację stanowili chorzy, z potwierdzoną alergią na jad osy (testy skórne i test RAST), u których wystąpiła reakcja systemowa po użądleniu owada.

Leczenie składało się z fazy inicjacji (zwiększanie dawki) i fazy podtrzymującej (stała dawka).

W badaniu Mosbech 1986 pacjentów zrandomizowano do jednego z ramion:

- o Alutard SQ - produkt leczniczy, zawierający wyciągi alergenowe jadu osy zaadsorbowane na wodorotlenku glinu;
- o Pharmedgen - produkt zawierający alergeny jady osy rozpuszczone w soli fizjologicznej zawierającej albuminę;
- o Aquagen - wodny roztwór alergenów jadu osy w soli fizjologicznej z dodatkiem albuminy, pozbawiony związków niskącząsteczkowych.

Ponadto w wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego odnaleziono 3 opracowań wtórnych: Boyle 2012, Dhami 2017, Park 2015. Opis i wnioski z w/w przeglądów systematycznych zostały opisane w AKL wnioskodawcy w rozdz. „4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych”.

Dodatkowo do przeglądu wnioskodawca włączył 6 badań obserwacyjnych oceniających stosowanie produktu leczniczego Alutard SQ (pięć badań retrospektywnych: **Gastaminza 2003, Gür Centikaya 2018, Lang Hawranek 2006, Saulite 2017, Strizke 2013** oraz jedno prospektywne: **Wyss 1993**).

Gastaminza 2003 – badanie obserwacyjne retrospektywne. Do badania włączono 1 212 chorych, w tym 192 chorych z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych, którzy stosowali produkt leczniczy Alutard SQ przez 5 lat. Populację stanowili chorzy z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych, pyłki traw i roztocza.

Gür Centikaya 2018 – badanie obserwacyjne retrospektywne. Do badania włączono 107 chorych (103 podano Alutard SQ, 4 podano Alyostal). W fazie indukcji dawkę zwiększono po tydzień, aż do momentu uzyskania dawki 100 µg. Dawkę podtrzymującą podawano raz na 4-6 tygodni przez okres do 5 lat. Populację stanowili chorzy, u których wystąpiła co najmniej jedna reakcja systemowa po użądleniu osy i/lub pszczoły, z pozytywnym wynikiem testów diagnostycznych.

Lang Hawranek 2006 – badanie obserwacyjne retrospektywne. Do badania włączono 192 pacjentów (121 mężczyzn i 71 kobiet), u których wystąpiło powtórne użądlenie w czasie trwania VIT lub po zakończeniu leczenia trwającego minimum 3 lata. Schemat leczenia obejmował dawkę 6 µg Alutard SQ po pierwszych 3 dniach. Następnie zwiększano dawkę co tydzień lub dwa tygodnie, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej równiej 100 µg po 7-14 tygodniach. Dawkę podtrzymującą podawano co 4-8 tygodni przez 3 lata.

Saulite 2017 – badanie obserwacyjne retrospektywne. Do badania włączono 88 chorych (w tym 54 z alergią na jad osy, 26 z alergią na jad pszczoły oraz 8 chorych za alergią na jad osy i pszczoły) w wieku powyżej 18 lat, z diagnozą alergii na jad pszczoły i/lub osy, kwalifikującą do leczenia VIT, leczonych VIT przez minimum 3 lata.

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

Strizke 2013 – badanie obserwacyjne retrospektywne. Do badania włączono 87 chorych, z czego dla 4 chorych nie uzyskano wyników, ze względu na utratę z obserwacji (49 (59%) chorych stosowało immunoterapię jadem pszczoły, 29 (35%) jadem osy, a 5 (6%) immunoterapię zarówno jadem pszczoły, jak i osy). Populację stanowiły dzieci z alergią na ja owadów błonkoskrzydłych, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna, którzy rozpoczęli leczenie VIT.

W fazie indukcji stosowano produkt leczniczy Pharmed w trzech różnych protokołach: standardowy, „rush”, „ultrarush”, a w fazie podtrzymującej produkt leczniczy typu (Alutard SQ) w dawce 100 µg co 4 tygodnie przez 1 rok oraz co 5-6 tygodni w kolejnych latach (3-5 lat).

Wyss 1993 – badanie obserwacyjne prospektywne. Do badania włączono 35 chorych (18 kobiet i 17 mężczyzn; średni wiek 43 lata, zakres: 10-75 lat). Populację stanowili chorzy z przebytymi ciężkimi, systemowymi, IgE-zależnymi reakcjami anafilaktycznymi wywołanymi użądleniami owadów błonkoskrzydłych.

Wszyscy pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Alutard SQ (17 chorych było leczonych produktem zawierającym wyciągi alergenowe jadu pszczoły, 13 chorych – produktem zawierającym wyciągi alergenowe jadu osy, a 5 chorych dwoma produktami). Faza indukcja (zwiększania dawki) składała się z 17 zastrzyków podskórnych. Zastrzyki od stężenia 20 do 10 000 SQ-U podawano raz w tygodniu, a następnie jeden zastrzyk raz na 2 tygodnie do momentu uzyskania dawki podtrzymującej równiej 100 000 SQ-U. Po uzyskaniu dawki podtrzymującej zastrzyki podawano w 4-tygodniowych odstępach czasowych.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (kryteria włączenia i wyłączenia, charakterystyka populacji, opis punktów końcowych, opis chorych, którzy nie ukończyli badania) znajduje się w rozdziałach 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4, 4.2.5, 4.2.6 i 7 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędów systematycznych badań VISYT, Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2009, Oude Elberink 2007, Mosbech 1986, Quercia 2001 wg zaleceń Cochrane, ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędów systematycznych badań wg. zaleceń Cochrane

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

						końcowych założonych w badaniu.	
Oude Elberink 2009	Niskie	nieznane	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie
Komentarz (Oude Elberink 2009)	Randomizacja stratyfikowana.	bd	Brak zaślepienia badaczy i pacjentów.	Brak zaślepienia badaczy i pacjentów.	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$.	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów.
Oude Elberink 2007	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie
Komentarz (Oude Elberink 2007)	Badanie randomizowane. Bd odnośnie sposobu randomizacji.	bd	bd	bd	W badaniu nie przedstawiono opisu pacjentów utraconych z badania	Brak opisu punktów końcowych, które będą oceniane w badaniu.	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów
Mosbech 1986	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie
Komentarz (Mosbech 1986)	Badanie randomizowane. Bd odnośnie sposobu randomizacji.	bd	bd	bd	Różnica odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów.
Quercia 2001	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie
Komentarz (Quercia 2001)	Badanie randomizowane. Bd odnośnie sposobu randomizacji.	bd	bd	bd	W badaniu nie przedstawiono opisu pacjentów utraconych z badania.	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów.

Jakość badań VISYT, Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2009, Oude Elberink 2007, Mosbech 1986, Quercia 2001 w skali Jadad została oceniona przez wnioskodawcę odpowiednio na 2, 3, 3, 1, 2, 1 pkt. Opis oceny w skali Jadad przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale „4.2.2. Ocena jakości badań pierwotnych”.

Jakość badań obserwacyjnych (Gastaminza 2003, Gür Cetinkaya 2018, Lang Hawranek 2006, Saulite 2017, Strizke 2013 i Wyss 1993) wg skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS) i wg skali NICE została przedstawiona w AKL wnioskodawcy w rozdziale „7.7 Ocena jakości badań”.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

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

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

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

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

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

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

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

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniach Oude Elberink 2007, Mosbech 1986 i Quercia 2001 nie przedstawiono informacji o zaślepieniu.
- W AKL wnioskodawcy przedstawiono informację o sponsorze badań (Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2007, Oude Elberink 2009, VISYT, Quercia 2001 i Mosbech 1986) - ALK Abello (potwierdzenie tej informacji odnaleziono jedynie w publikacji Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2009, VISYT).
- Badanie Oude Elberink 2007 zostało opublikowane jedynie w formie abstraktu konferencyjnego.
- W AKL wnioskodawcy jak i w abstrakcie konferencyjnym Oude Elberink 2007 nie odnaleziono opisu punktów końcowych wykorzystanych w badaniu Oude Elberink 2007.
- W badaniu VISYT produkt Alutard SQ stosowano w schemacie „ultrarush” lub „rush”, czyli niezgodnie z zapisami ChPL (off-label).
- W badaniu Quercia 2001 produkt Alutard SQ stosowano w schemacie „cluster”, czyli niezgodnie z zapisami ChPL (off-label).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

„W ramach analizy bezpieczeństwa nie przeprowadzono metaanalizy ze względu na raportowanie innych punktów końcowych w badaniach, porównywanie innych preparatów (w badaniu Mosbech 1986 Alutard SQ vs Aquagen SQ oraz Pharmedgen, w badaniu VISYT Alutard SQ vs nieoczyszczone, komercyjnie dostępne preparaty do VIT – nie podano konkretnych nazw preparatów, w badaniu Quercia 2001 Alutard SQ vs Pharmedgen), oraz różne schematy dawkowania”.

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

Do podstawowych różnic uniemożliwiających przeprowadzenie wiarygodnej metaanalizy włączonych badań należą:

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

„Włączone do raportu opracowania wtórne dotyczyły skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania immunoterapii jadem u chorych z alergią na jad owadów. We włączonych przeglądach systematycznych, poza produktem leczniczym Alutard SQ, analizowano również inne produkty lecznicze. Opracowania wtórne charakteryzowały się umiarkowaną (Boyle 2012) lub niską jakością (Dhimi 2017 i Park 2015) w skali AMSTAR 2”.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 randomizowanych badań oceniających produktu leczniczego Alutard SQ w leczeniu chorych z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych (osy lub pszczoły). Trzy badania oceniały skuteczność (badania Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2009 i Oude Elberink 2007), dwa bezpieczeństwo (badanie VISYT oraz Quercia 2001) oraz jedno skuteczność i bezpieczeństwo (Mosbech 1986).

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badania randomizowane

Zidentyfikowano cztery randomizowane badania kliniczne (Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2009, Oude Elberink 2007 i Mosbech 1986) oceniających skuteczność produktu leczniczego Alutard SQ w populacji chorych z alergią na jad osy.

W badaniach produkt leczniczy Alutard SQ porównano do innych preparatów stosowanych w immunoterapii jadem (Oude Elberink 2007 – produkt Purethal i Mosbech 1986 – produkty Aquagen SQ i Pharmedgen) lub do braku aktywnej terapii (Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009 – urządzenie do samodzielnego podawania adrenaliny - EpiPen).

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia i wyników próby prowokacyjnej. Wyniki dotyczące średnicy błędnicy oraz poziomu swoistych przeciwciał IgG i IgE znajdują się AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.3 i 5.4.

Wyniki istotne statystycznie zaznaczono czcionką **bold**.

❖ Jakość życia

Jakość życia oceniano w badaniach Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009. Wykorzystano kwestionariusz do oceny jakości życia u pacjentów z alergią na jad osy - VQLQ¹ (ang. *Vespid Allergy Quality-of-Life Questionnaire*).

Kwestionariusz składa się z 14 pytań, ocenianych w 7-punktowej skali, gdzie niższy wynik oznacza gorszą jakość życia. Autorzy publikacji na podstawie różnych kwestionariuszy z 7-punktową skalą odpowiedzi ustalili minimalną istotną różnicę (MID, ang. minimal important difference), tj. taką zmianę wyniku kwestionariusza VQLQ, którą pacjenci uważają za ważną. Przyjęto MID równy 0,5 i określono odsetki pacjentów z istotną poprawą (>0,5), brakiem poprawy (od -0,5 do 0,5) oraz istotnym obniżeniem (<-0,5) jakości życia. Na podstawie obliczonych odsetków oszacowano odsetek pacjentów leczonych VIT z lepszą zmianą jakości życia.

AKL wnioskodawcy wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy dwoma ramionami na korzyść produktu Alutard SQ, **MD=1,51** [95%CI: 1,04; 1,98], p<0,0001 i **MD=1,25** [95%CI: 0,63; 1,87], p<0,001, odpowiednio w badaniu Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009.

Dodatkowo na podstawie danych z badania Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009, oszacowano odsetki pacjentów leczonych VIT z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do zmiany jakości życia pacjentów w grupie kontrolnej i odwrotnie.

W badaniu Oude Elberink 2002 odsetek pacjentów leczonych VIT z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do EpiPen wynosi 0,74, a odsetek pacjentów w grupie EpiPen z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do chorych leczonych VIT wynosił 0,02. Ogólny odsetek chorych, u których obserwowano korzyści z leczenia VIT wyniósł odpowiednio 0,72. Na tej podstawie oszacowano NNT (liczba chorych, którzy muszą być leczeni VIT, aby co najmniej u jednego chorego wystąpiła znaczna poprawa jakości życia) na 1,4.

W badaniu Oude Elberink 2009 odsetek pacjentów leczonych VIT z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do EpiPen wynosi 0,62, a odsetek pacjentów w grupie EpiPen z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do chorych leczonych VIT wynosił 0,03. Ogólny odsetek chorych, u których obserwowano korzyści z leczenia VIT wyniósł odpowiednio 0,59. Oszacowano również NNT na 1,7.

❖ Próba prowokacyjna

W badaniach Oude Elberink 2007 i Mosbech 1986 przeprowadzono próby prowokacyjne (sting challenge).

W badaniu Oude Elberink 2007 próbę prowokacyjną przeprowadzono u wszystkich chorych (łącznie 66, w tym 33 stosujących Alutard SQ) 2 miesiące po osiągnięciu dawki podtrzymującej, natomiast w badaniu Mosbech 1986 – u 19 chorych, w tym u 7 w grupie Alutard SQ) po 2,5-3 latach leczenia VIT. W badaniu Oude Elberink 2007 wynik próby prowokacyjnej był negatywny u 87,9% pacjentów leczonych produktem Alutard SQ oraz u 72,7% pacjentów leczonych produktem Purethal. W grupie stosującej Alutard SQ u 4 chorych wystąpiły reakcje systemowe, z czego u 2 chorych o niższym stopniu ciężkości i u 2 o takim samym stopniu ciężkości, co reakcje systemowe po użądleniu owada przed rozpoczęciem leczenia. Natomiast, w grupie stosującej Purethal, reakcje systemowe wystąpiły u 8 chorych, w tym u 2 chorych cięższe (wyższy stopień ciężkości), u 6 o niższym stopniu ciężkości i u 1 chorego o takim samym, co reakcje systemowe po użądleniu owada przed rozpoczęciem leczenia.

W badaniu Mosbech 1986, u wszystkich pacjentów (19/24) poddanych próbie prowokacyjnej nie zaobserwowano ogólnoustrojowej reakcji, a miejscowe reakcje były umiarkowane.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale wyniki analizy bezpieczeństwa opisano na podstawie trzech randomizowanych badań klinicznych (VISYT, Mosbech 1986 oraz Quercia 2001).

W badaniach produkt leczniczy Alutard SQ porównano do innych preparatów stosowanych w immunoterapii jadem (VISYT nieoczyszczone, komercyjnie dostępne preparaty, bez podania nazw handlowych, Quercia 2001 produkt Pharmedgen i Mosbech 1986 – produkty Aquagen SQ i Pharmedgen).

W badaniach oceniano bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Alutard SQ w populacji chorych z alergią na jad osy lub pszczoły. W badaniu Quercia 2001 i Mosbech 1986 włączono odpowiednio chorych z alergią na jad pszczoły i jad osy, natomiast w badaniu VISYT włączono chorych z alergią na jad osy i pszczoły.

¹ Szczegółowy opis kwestionariusza: Oude Elberink JN, de Monchy JG, Golden DB, Brouwer JL, Guyatt GH, Dubois AE. Development and validation of a health-related quality-of life questionnaire in patients with yellow jacket allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:162-70.

❖ Działania niepożądane

W badaniu Mosbech 1986 większość obserwowanych reakcji stanowiły reakcje miejscowe, a większość obrzęków powodowała tylko nie wielki dyskomfort u chorych.

W badaniu VISYT w grupie komparatora w porównaniu do grupy leczonej Alutard SQ zaobserwowany większy odsetek pacjentów z co najmniej jedną dużą reakcją miejscową (9% vs 26%), z co najmniej jedną reakcją systemową (2% vs 6%) i z co najmniej jedną dużą reakcją miejscową i reakcją systemową (11% vs 30%).

W badaniu Quercia 2001 odsetek pacjentów z co najmniej jedną reakcją systemową wyniósł 0%, 5% i 35%, natomiast odsetek pacjentów z co najmniej jedną dużą reakcją miejscową wyniósł 7%, 20% i 20% odpowiednio dla Alutard SQ, Pharmedgen (cluster) i Pharmedgen (rush).

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyniki 6 badań obserwacyjnych (pięć badań retrospektywnych: Gastaminza 2003, Gür Cetinkaya 2018, Lang Hawranek 2006, Saulite 2017, Strizke 2013 oraz jedno prospektywne: Wyss 1993).

Gastaminza 2003 - Reakcje systemowe wystąpiły u 6,7% chorych z alergią na jad owadów, którzy byli leczeni produktem Alutard SQ, z czego 96% reakcji zakwalifikowano jako reakcje łagodne. Większość reakcji systemowych (73,9%) wystąpiła w fazie indukcji.

Gür Centikaya 2018 - Łącznie podano 5 671 zastrzyków podczas leczenia VIT, a reakcje miejscowe, duże reakcje miejscowe i reakcje systemowe występowały odpowiednio w przypadku 1,60%, 0,14% i 0,17% zastrzyków. U 52 chorych wystąpiły reakcje alergiczne. Znaczną część działań niepożądanych stanowiły reakcje miejscowe, które były obserwowane znacznie częściej w fazie indukcji niż w fazie podtrzymującej. Reakcje systemowe wystąpiły u 7 chorych, u 2 chorych stopnia I, u 2 stopnia II, u 2 stopnia III i u 1 stopnia IV. 3 reakcje wystąpiły w fazie zwiększania dawki, a 4 w fazie podtrzymującej.

Reakcje wystąpiły u 24 (72,7%) chorych ponownie użądlnych, w tym u 19 chorych reakcje miejscowe, u 1 chorego duża reakcja miejscowa, a reakcje systemowe u 4 chorych.

Lang, Hawranek 2006 - U 14,1% (27/192) chorych użądlnych ponownie przez owada wystąpiły systemowe reakcje alergiczne. Spośród 312 użądleń, po 35 (11,2%) użądleniach wystąpiła systemowa reakcja alergiczna. W czasie trwania leczenia VIT reakcja systemowa wystąpiła w przypadku 26 (z 219; 11,9%) użądleń oraz w przypadku 9 (z 93; 9,7%) użądleń po zakończeniu leczenia VIT. Spośród chorych użądlnych przez pszczołę reakcja systemowa wystąpiła u 16 chorych (z 141; 11,3%) użądlnych w trakcie leczenia VIT oraz u 7 chorych (z 62; 11,3%) użądlnych po zakończeniu leczenia. Natomiast, w grupie chorych użądlnych przez osę, reakcja systemowa wystąpiła u 12,8% (10/78) chorych użądlnych w trakcie leczenia VIT oraz u 6,5% (2/31) chorych użądlnych po zakończeniu leczenia.

Saulite 2017 - Po ponad trzech latach testy skórne przeprowadzono u 24 (44%) chorych leczonych jadem osy, 12 (46%) chorych jadem pszczoły oraz 5 (63,5%) leczonych jadem osy/pszczoły. Pomimo pozytywnego wyniku testu u większości chorych (71%, 42% i 60%/40%), obserwowano spadek stężenia jadu koniecznego do uzyskania pozytywnego wyniku testu. Tylko u kilku chorych wynik testu skórnoego był negatywny po ponad 3 latach (8%, 26% i 0% odpowiednio u chorych leczonych jadem osy, pszczoły i osy/pszczoły).

Poziom swoistych przeciwciał IgE nie zmienił się znacząco po leczeniu VIT w porównaniu do wyników przed leczeniem. Poziom specyficznych przeciwciał IgG był znacznie większy po ponad 3 latach leczenia w porównaniu do wyników sprzed leczenia, z wyjątkiem, który stosującej immunoterapię jadem pszczoły (zmiana nieistotna statystycznie).

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

Strizke 2013 - Spośród 32 chorych stosujących jad pszczoły, 5 (15,6%) zgłosiło wystąpienie reakcji systemowych po 6 ponownych użądleniach. Spośród 16 chorych stosujących jad osy, reakcje systemowe wystąpiły tylko u 1 (5,9%) pacjenta po dwóch różnych użądleniach przez osę. 63% reakcji systemowych wystąpiło po pierwszym użądleniu od momentu rozpoczęcia VIT, 25% po drugim, a 12% po trzecim. Większość zgłaszanych użądleń (81%) występowała w czasie leczenia VIT, a 11% po zakończeniu leczenia, natomiast czas wystąpienia pozostałych użądleń jest niejasny. 7 z 8 reakcji systemowych wystąpiło przed zakończeniem leczenia VIT.

Wyss 1993 - Spośród 35 chorych, 11 zostało ponownie użądlnych przez odpowiedniego owada po osiągnięciu dawki podtrzymującej (łącznie 19 użądleń). U jednego pacjenta wystąpiła łagodna reakcja systemowa stopnia II (po 2 użądleniach dobrze tolerowanych). Reakcja systemowa i duże reakcje miejscowe wystąpiły odpowiednio u 8,6% i 33% pacjentów (tylko w fazie indukcji).

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

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Alutard SQ

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania produktu ALUTARD SQ u dzieci. Przed zastosowaniem produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 5 lat należy szczególnie rozważyć stosunek ryzyka do korzyści. Dane dotyczące skuteczności klinicznej u dzieci w wieku 5 lat i starszych są ograniczone, natomiast dane dotyczące bezpieczeństwa nie wskazują na wyższe ryzyko niż u dorosłych.

AKL wnioskodawcy

Dodatkowo w AKL wnioskodawcy bez podania kryterium selekcji przedstawiono opis 9 badań (Alessandrini 2006, Bilo 2012, Cadario 2004, Malling 1985, Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2009, Patella 2012, Quercia 2006, Rueff 2004). Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale „8 Dodatkowe dowody naukowe”.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Alutard SQ

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.

Często zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym ALUTARD SQ były reakcje w miejscu iniekcji.

Najcięższym działaniem niepożądanym, występującym u pacjentów leczonych ALUTARD SQ jest wstrząs anafilaktyczny, ponieważ jest to stan zagrażający życiu i wymaga natychmiastowego leczenia. Ryzyko wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego jest małe.

Nie ma dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących działań niepożądanych u dzieci.

Informacje ze strony URPL, EMA i FDA

Na stronach internetowych URPL, FDA i EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla produktu Alutard SQ.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatu Alutard SQ (wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły) w porównaniu z brakiem aktywnej terapii lub w porównaniu do innych niż Alutard SQ preparatów stosowanych w immunoterapii jadem owadów w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE).

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 randomizowanych, niezaślepionych badań oceniających produkt leczniczego Alutard SQ w leczeniu chorych z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych (osy lub pszczoły). Trzy badania oceniały skuteczność (badania Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2009 i Oude Elberink 2007), dwa bezpieczeństwo (badanie VISYT oraz Quercia 2001) oraz jedno skuteczność i bezpieczeństwo (Mosbech 1986).

Dodatkowo do przeglądu wnioskodawca włączył 6 badań obserwacyjnych oceniających stosowanie produktu leczniczego Alutard SQ (pięć badań retrospektywnych: Gastaminza 2003, Gür Cetinkaya 2018, Lang Hawranek 2006, Saulite 2017, Strizke 2013 oraz jedno prospektywne: Wyss 1993).

Skuteczność kliniczna

Zidentyfikowano cztery randomizowane badania kliniczne (Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2009, Oude Elberink 2007 i Mosbech 1986) oceniających skuteczność produktu leczniczego Alutard SQ w populacji chorych z alergią na jad osy.

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

AKL wnioskodawcy wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy dwoma ramionami na korzyść produktu Alutard SQ, MD=1,51 [95%CI: 1,04; 1,98], p<0,0001 i MD=1,25 [95%CI: 0,63; 1,87], p<0,001, odpowiednio w badaniu Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009.

W badaniu Oude Elberink 2002 odsetek pacjentów leczonych VIT z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do EpiPen wynosi 0,74, a odsetek pacjentów w grupie EpiPen z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do chorych leczonych VIT wynosił 0,02. Ogólny odsetek chorych, u których obserwowano korzyści z leczenia VIT wyniósł odpowiednio 0,72. Na tej podstawie oszacowano NNT (liczba chorych, którzy muszą być leczeni VIT, aby co najmniej u jednego chorego wystąpiła znaczna poprawa jakości życia) na 1,4.

W badaniu Oude Elberink 2009 odsetek pacjentów leczonych VIT z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do EpiPen wynosi 0,62, a odsetek pacjentów w grupie EpiPen z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do chorych leczonych VIT wynosił 0,03. Ogólny odsetek chorych, u których obserwowano korzyści z leczenia VIT wyniósł odpowiednio 0,59. Oszacowano również NNT na 1,7.

W badaniu Oude Elberink 2007 próbę prowokacyjną przeprowadzono u wszystkich chorych (łącznie 66, w tym 33 stosujących Alutard SQ) 2 miesiące po osiągnięciu dawki podtrzymującej, natomiast w badaniu Mosbech 1986 – u 19 chorych, w tym u 7 w grupie Alutard SQ) po 2,5-3 latach leczenia VIT. W badaniu Oude Elberink 2007 wynik próby prowokacyjnej był negatywny u 87,9% pacjentów leczonych produktem Alutard SQ oraz u 72,7% pacjentów leczonych produktem Purethal.

W badaniu Mosbech 1986, u wszystkich pacjentów (19/24) poddanych próbie prowokacyjnej nie zaobserwowano ogólnoustrojowej reakcji, a miejscowe reakcje były umiarkowane.

Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie trzech randomizowanych badań klinicznych (VISYT, Mosbech 1986 oraz Quercia 2001).

W badaniach stosowania produktu leczniczego Alutard SQ w populacji chorych z alergią na jad osy lub pszczoły. W badaniu Quercia 2001 i Mosbech 1986 włączono odpowiednio chorych z alergią na jad pszczoły i jad osy, natomiast w badaniu VISYT włączono chorych z alergią na jad osy i pszczoły.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyniki 6 badań obserwacyjnych (pięć badań retrospektywnych: Gastaminza 2003, Gür Cetinkaya 2018, Lang Hawranek 2006, Saulite 2017, Strizke 2013 oraz jedno prospektywne: Wyss 1993).

Raportowane działania niepożądane w powyższych badaniach pokrywały się z działaniami opisanymi w ChPL dla produktu Alutard SQ.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

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

Celem analizy było porównanie wnioskowanego sposobu refundacji preparatu Alutard SQ w ramach listy leków refundowanych i podawanie leku w trybie ambulatoryjnym z immunoterapią jadem prowadzoną w ramach aktualnie finansowanych procedur (w ramach procedur szpitalnych i rozliczanych w systemie JGP).

Populacja

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

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów CMA (ang. cost-minimisation analysis, CMA).

„Dla porównania opłacalności stosowania Alutardu SQ finansowanego w ramach refundacji aptecznej ze stosowaniem immunoterapii jadem w ramach istniejących procedur (stosowanie roztworów wodnych oraz produktów typu depot, m.in. Alutardu SQ w ramach leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnej procedury zabiegowej) w analizowanej populacji chorych zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów, w związku z tym, iż wyniki Analizy klinicznej wskazują na porównywalną skuteczność stosowania omawianych terapii.” (AE wnioskodawcy rozdz. 7.).

Porównywane interwencje

Wnioskowana technologia Alutard SQ, wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych, refundowane w ramach listy leków refundowanych (podawane jedynie w trybie ambulatoryjnym).

Komparatorami dla wnioskowanej terapii są wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych, refundowane w ramach leczenia szpitalnego (JGP) lub ambulatoryjnego – brak refundacji w ramach listy leków refundowanych.

Perspektywa

Perspektyw płatnika publicznego (NFZ) i wspólna (NFZ i pacjenta)

Horizont czasowy



Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano skoroszyt kalkulacyjny wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office z wykorzystaniem makr napisanych w języku programowania Visual Basic for Applications (VBA).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Na podstawie wniosków z przeprowadzonej Analizy klinicznej, przyjęto, że wyniki Analizy klinicznej wskazują na porównywalną skuteczność stosowania omawianych terapii (AE wnioskodawcy rozdz.7.) oraz przyjęto założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych porównywanych terapii. Wnioskodawca wskazał „podobną skuteczność do ocenianych komparatorów (m.in. wodne roztwory wyciągów stosowane w Polsce) oraz co najmniej taki sam profil bezpieczeństwa.” (AE wnioskodawcy rozdz. 2.).

Dawkowanie

Schemat dawkowania Alutardu SQ oraz pozostałych produktów stosowanych obecnie w immunoterapii jadem,

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Dawkowanie i długość terapii zostały szczegółowo przedstawione w AE wnioskodawcy w rozdz. 8.1.

Tabela 12. Wybrane parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr	Wartość	Źródło
Dawkowanie Alutardu SQ*	[Redacted]	Założenia, rozdział 8.1.1. AE Wnioskodawcy
	[Redacted]	Założenia, rozdział 8.1.1. AE Wnioskodawcy

			Założenia, Zarządzenie nr 182/2019/DSO Z Prezesa NFZ z dnia 31.12.2019 r.^ (rozdział 8.2.2.2. AE Wnioskodawcy)
			Założenia, Zarządzenie nr 184/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31.12.2019 r.^ (rozdział 8.2.2.1. AE Wnioskodawcy)

UCZ – urzędowa cena zbytu (VAT 8%); CHB – cena hurtowa brutto (marża hurtowa 5%); CD – cena detaliczna (marża detaliczna); WLF – wysokość limitu finansowania; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; * w scenariuszu istniejącym - zawiera koszt zakupu leku i obejmuje 30 min. nadzór nad pacjentem wymagany i zgodny z ChPL, w scenariuszu nowym - koszt procedury nie zawiera kosztu nabycia leku (pacjenci nabywają go w aptece) i obejmuje 30 min. nadzór nad pacjentem wymagany i zgodny z ChPL; ^ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (182/2019/DSOZ); ^^ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne oraz leczenia szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (184/2019/DSOZ).

Tabela 14. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem leku (184/2019/DSOZ, Statystyki JGP) w fazie inicjującej i podtrzymującej leczenia, za 2018 rok.

Parametr	Leczenie inicjujące		Leczenie podtrzymujące	
	Grupa S33 pacjenci dorośli >17 r.ż.	Grupa P32 pacjenci pediatryczni	Grupa S33 pacjenci dorośli >17 r.ż.	Grupa P32 pacjenci pediatryczni
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku [#] , PLN				
Liczba hospitalizacji				
Odsetek hospitalizacji				
Średni ważony koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku [#] , PLN				

Zawiera koszt zakupu i podania leku oraz nadzór nad pacjentem; ^jest kosztem jednorazowym - pacjent przyjmuje wszystkie potrzebne dawki leku podczas jednego pobytu w szpitalu; *związanej z podaniem dawki inicjującej szczepionki na jady owadów; **związanej z podaniem dawki podtrzymującej szczepionki na jady owadów

Powyższe założenia testowano w ramach analizy wrażliwości, zakładając koszt hospitalizacji zgodny z podanymi powyżej wycenami dla grup S33 oraz P32, zarówno w fazie inicjacji, jak i w fazie podtrzymującej leczenia.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analizowane koszty zostały szczegółowo przedstawione w AE wnioskodawcy w rozdz. 8.2.

Użyteczności stanów zdrowia

[Redacted text block]

(AE Wnioskodawcy rozdział 8.6.).

Dyskontowanie

Dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia skorygowanych o jakość) uwzględniono przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% (AE Wnioskodawcy rozdział 8.3.).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym leczeniem objawowym - urządzenie do samodzielnego podawania adrenalinę (AWA rozdział „4.2.1.1.Wyniki analizy skuteczności”).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

[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]	[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów), w analizie nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Patrz również weryfikacja spójności wyboru komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku - rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przyjęto technikę analizy minimalizacji kosztów. Wnioskodawca nie przedstawił dowodów na równorzędność terapii, ani badań biorównoważności. W Przeglądzie systematycznym badań randomizowanych porównujących Alutard SQ do aktywnego leczenia nie przedstawiono hipotezy badania.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	?	Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i rozszerzonej/wspólnej. Powinno się rozważyć rozszerzenie perspektywy o perspektywę świadczeniodawcy. Biorąc pod uwagę duże różnice w kosztach zakupów leków przed i po objęciu refundacją powinno się rozszerzyć perspektywę o świadczeniodawcę, który będzie ponosił koszty zakupów leków w sytuacji, gdy koszt procedury JGP będzie nie wystarczający do pokrycia kosztu zakupów leku.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	W ramach przeglądu systematycznego użyteczności, wnioskodawca nie odnalazł badań przeprowadzonych we wnioskowanej populacji pacjentów.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości. W analizie wrażliwości wnioskodawca nie uzasadnił zakresu zmienności testowanych parametrów. Szczegółowy wykaz testowanych scenariuszy w analizie wrażliwości przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdziale 8.4. Wyniki analizy wrażliwości znajdują się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdz. 9.1.2 oraz 9.1.4 (wyniki z perspektywy NFZ) i w rozdz. 9.2.2 oraz 9.2.4 (wyniki z perspektywy NFZ i pacjenta). W analizie nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

Ograniczenia według wnioskodawcy (AE wnioskodawcy rozdz. 10.):

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Ograniczenia i dyskusja według wnioskodawcy (AE wnioskodawcy rozdz. 10.):

[Redacted]

[Redacted]

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA), w której oszacowano współczynnik kosztów-użyteczności (CUR). Według Wnioskodawcy „Dla porównania opłacalności stosowania Alutardu SQ finansowanego w ramach refundacji aptecznej ze stosowaniem immunoterapii jadem w ramach istniejących procedur (stosowanie roztworów wodnych oraz produktów typu depot, m.in. Alutardu SQ w ramach leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnej procedury zabiegowej) w analizowanej populacji chorych zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów w związku z tym, iż wyniki Analizy klinicznej wskazują na porównywalną skuteczność stosowania omawianych terapii.” Należy podkreślić, że dla przyjętych założeń iloraz kosztów i efektów zależy tylko od kosztów terapii.

Wnioskodawca nie wykonał dodatkowej ankiety ekspertów celu ustalenia aktualnej praktyki klinicznej, zatem powyższe założenie nie jest poparte argumentami. Na podstawie danych NFZ Statystyki JGP można zaobserwować, że duża część hospitalizacji kontynuowana jest w trybie ambulatoryjnym (tabela poniższa).

Tabela 20. Dane NFZ za 2018 - 2019 r. na podstawie Statystyki JGP

Parametry		Dane NFZ za 2018 r.		Dane NFZ za 2019 r.	
		Grupa S33 pacjenci dorośli >17 r.ż.*	Grupa P32 pacjenci pediatryczni	Grupa S33 choroby alergiczne >17 R.Ż.	Grupa P32 alergie odczulanie 1-17 lat
Udział hospitalizacji	zakończenie procesu terapeutycznego lub diagnostycznego	38,8%	30,91%	40,58%	35,16%
	skierowanie do dalszego leczenia w lecznictwie ambulatoryjnym	59,08%	69,09%	57,53%	59,43%

Źródło: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a>

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, jednakże nie uzasadnił zakresu zmienności testowanych parametrów.

Opis modelu przedstawiono w rozdziale 5.1.1. "Opis i struktura modelu wnioskodawcy".

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane kosztowe

Dane kosztowe dla wnioskowanej technologii są zgodne z informacjami przedłożonymi we wniosku refundacyjnym.



Tabela 21. Dane Wnioskodawcy za 2018 r.

Parametry			
Liczba hospitalizacji	leczenie inicjujące		
	leczenie podtrzymujące		
	suma		
Liczba pacjentów			
Odsetek hospitalizacji	leczenie inicjujące		
	leczenie podtrzymujące		

#źródło: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a>; *związanej z podaniem dawki inicjującej szczepionki na jady owadów;**związanej z podaniem dawki podtrzymującej szczepionki na jady owadów;

Użyteczność

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Wyniki Analizy klinicznej wskazują na porównywalną skuteczność stosowania omawianych terapii, t.j.: produktu Alutard SQ finansowanego w ramach refundacji aptecznej w porównaniu ze stosowaniem immunoterapii jadem w ramach istniejących procedur (stosowanie roztworów wodnych oraz produktów typu depot, m.in. Alutardu SQ w ramach leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnej procedury zabiegowej) w analizowanej populacji chorych.

Uzasadnienie do wyboru komparatora zostało przedstawione w rozdziale „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości i analizy wartości skrajnych przedstawiono w rozdziale „5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości” niniejszego opracowania.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazał, iż przeprowadzono:

- walidację konwergencji, która polegała na przeprowadzeniu przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla szczepionki na jady owadów typu depo, jednakże nie odnaleziono analiz ekonomicznych oraz raportów HTA dla szczepionki na jady owadów typu depot, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego (AE wnioskodawcy rozdz. 8.8.),
- walidacja zewnętrzną, w której poszukiwano analiz ekonomicznych opłacalności leczenia szczepionką na jady owadów typu depot, jednak nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich (AE wnioskodawcy rozdz. 12.1.).

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji wewnętrznej, polegającej na wprowadzaniu do modelu dozwolonych skrajnych wartości wejściowych oraz testowaniu powtarzalności wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena kosztów stosowania preparatu Alutard SQ (wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły) z perspektyw płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (NFZ i pacjenta), w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE) oraz porównanie wnioskowanego sposobu refundacji preparatu Alutard SQ w ramach listy leków refundowanych i podawanie leku w trybie ambulatoryjnym z immunoterapią jadem prowadzoną w ramach aktualnie finansowanych procedur (w ramach procedur szpitalnych i rozliczanych w systemie JGP). Populację stanowili pacjenci z alergią zależną od swoistych immunoglobulin E (IgE) na jad owadów błonkoskrzydłych (jad pszczoły i osy). Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej. Przyjęto, że poziom odpłatności dla wnioskowanego preparatu [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania preparatu Alutard SQ® (wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły, ALK Abello A/S)) w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE).

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania preparatu Alutard SQ® w ramach listy leków refundowanych i podawanie leku w trybie ambulatoryjnym z immunoterapią jadem prowadzoną w ramach aktualnie finansowanych procedur (w ramach procedur szpitalnych i rozliczanych w systemie JGP).

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ i pacjenta)

Horyzont czasowy

2-letni

Kluczowe założenia:

- Scenariusz istniejący – zakłada brak finansowania Alutard SQ w ramach refundacji aptecznej (finansowanie Alutardu SQ w ramach leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnego);
- Scenariusz nowy - finansowanie Alutard SQ w ramach refundacji aptecznej i podawanie w trybie ambulatoryjnym.

Grupa limitowa

Nowa grupa limitowa

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz testowano wpływ niepewnych parametrów na wyniki analizy.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja



Koszty

Koszty uwzględnione w niniejszej analizie przyjęto za analizą ekonomiczną. Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków i koszty ich podania. Koszty monitorowania leczenia oraz leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, wobec czego nie były brane pod uwagę w analizie.

Tabela 22. Kluczowe parametry przyjęte w BIA

Parametr	Wartość	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie wnioskodawcy
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	Dane wnioskodawcy
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	Statystyki JGP za 2018 r. (Zarządzenie nr 184/2019/DSOZ Prezesa NFZ)
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	Zarządzenie nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■ ■	■ ■

* wariant minimalny - maksymalny

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (perspektywa NFZ)

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku (zakupu)	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku (zakupu)	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku (zakupu)	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

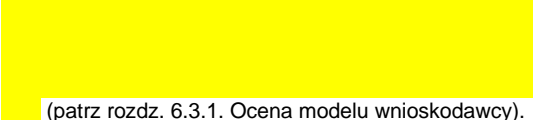
Wyniki z perspektywy wspólnej są bardzo zbliżone, dlatego też odstępiono od ich przedstawiania (znajdują się w rozdz. 4.3. BIA wnioskodawcy).

Wyniki analizy na budżet z perspektywy NFZ wskazują, że finansowanie wnioskowanej technologii w ramach refundacji aptecznej będzie związane ze zmniejszeniem wydatków płatnika publicznego o ■■■■■■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia dotyczące liczebności populacji, w której lek będzie stosowany zostały oparte na danych sprzedażowych wnioskodawcy (dane niepublikowane). W związku z tym nie była możliwa ich weryfikacja, co wpływa na niepewność przedstawionych oszacowań. Według opinii eksperta w trakcie odczulania jest ok. 2800 chorych, dodatkowo liczba nowych przypadków wynosi 300.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Założenia dotyczące zmiany praktyki klinicznej z leczenia szpitalnego na tryb ambulatoryjny w scenariuszu nowym oraz szacowane przyszłe udziały wnioskowanego leku zostały przyjęte przez wnioskodawcę arbitralnie. Nie przedstawiono uzasadnienia do przyjętych założeń. Według opinii eksperta klinicznego: „Sądzę, że przejście z leczenia szpitalnego do leczenia ambulatoryjnego ma ścisły związek z bezpieczeństwem dla pacjenta stosowanej procedury oraz jej rozliczeniem. Aktualne rozliczenie immunoterapii w ramach AOS jest absolutnie nieadekwatne (W11 – 34 PLN za injekcję) do kosztów rzeczywistych, a przede wszystkim oceny ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Do chwili obecnej injekcje podtrzymujące są w większości realizowane w ramach procedury jednodniowej (Z.51.6, X.23.9, 1182 PLN)”.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	 (patrz rozdz. 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy). W związku z rozbieżnością odnośnie wielkości populacji docelowej przyjętej w analizie wnioskodawcy a dostępnymi danymi NFZ JGP, w poniższej przedstawiono oszacowania własne Agencji dotyczące populacji docelowej. Przyjęto, że docelowa liczba pacjentów jest równa liczbie hospitalizacji związanych z procedurami 99.123 i 99.122, które rozliczono w ramach grupy P32 oraz S33. Aby uniknąć powtarzających się procedur, otrzymaną wartość skorygowano o współczynnik rehospitalizacji. Oszacowana na podstawie danych za 2019 rok liczebność populacji docelowej wyniosła 5 899. Warto zaznaczyć, że powyższe obliczenia opierają się tylko na danych dotyczących leczenia szpitalnego – nie uwzględniają pacjentów poddanych immunoterapii w ramach świadczeń ambulatoryjnych. Dlatego też przy uwzględnieniu danych leczenia ambulatoryjnego oszacowana liczebność mogłaby być jeszcze większa. Niemniej jednak przy założeniu wnioskodawcy odnośnie pełnej zmiany praktyki klinicznej, tj. zmiany podawania immunoterapii z leczenia szpitalnego na ambulatoryjne, im większa liczba osób stosujących Alutard w scenariuszu nowym tym większe oszczędności dla płatnika publicznego.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Model nie zawiera informacji odnośnie liczby opakowań wnioskowanego produktu w scenariuszu nowym. Zgodnie z danymi z wniosku roczna wiekość dostaw w fazie podstawowej jest szacowana na 372 opakowania w I roku i 420 w II roku, a w fazie podtrzymania liczba ta wynosi 3180 oraz 3636 opakowań odpowiednio w I i II roku.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją/ 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją/ 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Autorzy analizy określili liczebność populacji, w której produkt Alutard SQ będzie stosowany w scenariuszu nowym w oparciu o dane sprzedażowe wnioskodawcy. W związku z tym, że są to dane niepublikowane, nie możliwa była weryfikacja ich poprawności tych, co wpływa na niepewność oszacowań. Przyszłe udziały wnioskowanej technologii zostały przyjęte arbitralnie, jednak testowano je w ramach analizy wrażliwości i nie miały one znacznego wpływu na wyniki analizy, przy innych niezmiennych założeniach. Należy zaznaczyć, że kluczowym założeniem dla analizy jest zmiana trybu stosowania wnioskowanego produktu z hospitalizacji na leczenie ambulatoryjne.

Według opinii eksperta klinicznego (Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk): „(...) przejście z leczenia szpitalnego do leczenia ambulatoryjnego ma ścisły związek z bezpieczeństwem dla pacjenta stosowanej procedury oraz jej rozliczeniem. Aktualne rozliczenie immunoterapii w ramach AOS jest absolutnie nieadekwatne (W11 – 34 PLN za iniekcję) do kosztów rzeczywistych, a przede wszystkim oceny ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Do chwili obecnej iniekcje podtrzymujące są w większości realizowane w ramach procedury jednodniowej (Z.51.6, X.23.9, 1182 PLN)”.

Dodatkowo ekspert kliniczny zwraca uwagę na problemy wynikające „z konieczności przeorganizowania procedury wykonywanej w warunkach szpitalnych na procedurę wykonywaną w ramach AOS. A wiąże się to także z jej odpowiednią wyceną (na przykład w ramach wizyty kompleksowej”.

² <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (dostęp: 14.07.2020)

³ <https://statystyki.nfz.gov.pl/P32>, <https://statystyki.nfz.gov.pl/S33> (dostęp 09.07.2020)

Co więcej, zmiana warunków finansowania wnioskowanej technologii może mieć wpływ na koszty ponoszone przez świadczeniodawcę (jeśli część pacjentów nadal będzie poddanych terapii w ramach hospitalizacji), dlatego też uwzględnienie dodatkowej perspektywy mogłoby bardziej kompleksowo pokazać różnice między analizowanymi scenariuszami.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza wariantów skrajnych

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wariantów skrajnych (perspektywa NFZ) [PLN].

Kategoria kosztów				
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa				
Koszty nabycia wnioskowanego leku (scenariusz nowy)				
Koszty inkrementalne				
Wariant minimalny				
Koszty nabycia wnioskowanego leku (scenariusz nowy)				
Koszty inkrementalne				
Wariant maksymalny				
Koszty nabycia wnioskowanego leku (scenariusz nowy)				
Koszty inkrementalne				

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono opis testowanych scenariuszy w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 27. Opis testowanych scenariuszy w ramach analizy wrażliwości

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)
1			
2a			
2b			
3			

Szczegółowe wyniki prezentuje poniższa tabela.



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania wyciągów alergenowych jadów owadów błonkoskrzydłych w analizowanym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- 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/>.

W wyniku wyszukiwania wnioskodawca nie odnalazł rekomendacji refundacyjnych dla produktu Alutard SQ.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 29. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA w podziale na kod EAN opakowania 05909990359516/ 05909990359523

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Belgia	Tak/Nd	Zgodnie z ChPL/ Nd	Nie
Bułgaria	Nd	Nd	Nd
Chorwacja	Nd	Nd	Nd
Cypr	Nd	Nd	Nd
Czechy	Tak/ Nd	Zgodnie z ChPL/ Nd	Nie/ Nd
Dania	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Estonia	Nd	Nd	Nd
Finlandia	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Francja	Nd/ Tak	Nd/ Zgodnie z ChPL	Nd/ Nie
Grecja	Nd	Nd	Nd
Hiszpania	Tak/ Nd	Zgodnie z ChPL/ Nd	Nie/ Nd
Holandia	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Irlandia	Nd	Nd	Nd
Islandia	Nd	Nd	Nd
Liechtenstein	Nd	Nd	Nd
Litwa	Nd	Nd	Nd
Luksemburg	Nd	Nd	Nd
Łotwa	Nd	Nd	Nd
Malta	Nd	Nd	Nd
Niemcy	Tak/ Nd	Zgodnie z ChPL/ Nd	Nie/ Nd
Norwegia	Nd	Nd	Nd
Portugalia	Nd	Nd	Nd
Rumunia	Nd	Nd	Nd
Słowacja	Tak/ Nd	Zgodnie z ChPL/ Nd	Nie/ Nd
Słowenia	Nd	Nd	Nd
Szwajcaria	Nd	Nd	Nd
Szwecja	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Węgry	Nd	Nd	Nd
Wielka Brytania	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Włochy	Nd/ Tak	Nd/ Zgodnie z ChPL	Nd/ Nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Alutard SQ jest finansowany w 9 i 7 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) odpowiednio dotyczy to opakowania o kodzie EAN 05909990359516 i 05909990359523. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 18.03.2020 r, znak PLR.4500.242.2020.RB i PLR.4500.243.2020.RB (data wpływu do AOTMiT 06.04.2020r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Alutard SQ, Wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły), zawiesina do wstrzykiwań, dawki do leczenia podstawowego: 100 SQ-U/ml, 1000 SQU/ ml, 10 000 SQ-U/ml, 100 000 SQ-U/ml, dawka do leczenia podtrzymującego: 100 000 SQ-U/ml, 1, zestaw: 1 fiol. 5 ml do leczenia podtrzymującego, kod EAN:05909990359523;
- Alutard SQ, Wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły), zawiesina do wstrzykiwań, dawki do leczenia podstawowego: 100 SQ -U/ml, 1000 SQU/ ml, 10 000 SQ-U/ml, 100 000 SQ-U/ml, dawka do leczenia podtrzymującego: 100 000 SQ-U/ml, 1, zestaw: 4 fiol. 5 ml do leczenia podstawowego, kod EAN: 05909990359516.

Produkt ALUTARD SQ o kodzie EAN:

- 05909990359523 zawiera zestaw do leczenia podtrzymującego: 1 fiolka po 5 ml (100 000 SQ-U/ml).
- 05909990359516 zawiera zestaw do leczenia podstawowego: 4 fiolki po 5 ml (od 100 SQ-U/ml do 100 000 SQ-U/ml).

ALUTARD SQ jest produktem leczniczym typu depot zawierającym pojedyncze wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych, adsorbowane na wodorotlenku glinu.

Problem zdrowotny

Alergie na jady owadów - nadwrażliwość na jad owada, która wywołuje objawy większe niż zwyczajna reakcja miejscowa.

Reakcje po użądleniu owadów

- 1) Miejscowa zwyczajna (niealergiczna) – ból, rumień i niewielki obrzęk w miejscu użądlenia ustępujący w ciągu w ciągu kilku godzin lub dni; zwykle bez znaczenia klinicznego.
- 2) Duża miejscowa alergiczna – obrzęk o średnicy powyżej 10 cm utrzymujący się 24-48 h, któremu mogą towarzyszyć: uczucie rozbicia, dreszcze, gorączka lub ból głowy, odczyn zapalny wzdłuż przebiegu naczyń chłonnych. Duża reakcja miejscowa nie zwiększa istotnie ryzyka wystąpienia reakcji uogólnionej w razie kolejnego użądlenia.
- 3) Uogólniona alergiczna – objawy w klasycznej 4 stopniowej skali Muellera (patrz tabela 1).
- 4) Uogólniona toksyczna (nieimmunologiczna) – na podstawie opisu przypadków występuje po użądleniu przez wiele owadów jednocześnie; mogą wystąpić rabdomioliza, uszkodzenie mięśnia sercowego, zaburzenia czynności wątroby lub nerek, niedokrwistość hemolityczna, skaza krwotoczna, zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego.
- 5) Nietypowa – np.: choroba posurowicza, zapalenie naczyń, zespół Guillaina i Barrego – występuje bardzo rzadko, co najmniej kilka dni od użądlenia i jej związek z użądleniem podaje się w wątpliwość.

Diagnostyka wskazana jest wyłącznie u osób po przebytej reakcji uogólnionej wskutek użądlenia, czyli tych, którzy są potencjalnymi kandydatami do immunoterapii swoistej.

W celu potwierdzenia uczulenia na gatunek owada, którego jad wywołał objawy, optymalnie w okresie 3-6 tygodni po przebytej reakcji wykonuje się badania wykrywające swoiste IgE - testy skórne i śródskórne (badania o największej czułości diagnostycznej) oraz oznaczenie swoistych IgE we krwi.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator wnioskodawca wskazał:

- brak aktywnej terapii (placebo) / leczenie objawowe (urządzenia do samodzielnego podawania adrenaliny, leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy doustne);
- produkty lecznicze stosowanie w immunoterapii swoistej: Alutard SQ (preparat typu depot, wyciągi alergenowe adsorbowane na tlenku glinu) i Pharmedgen (roztwory wodne wyciągów alergenowych).

Rekomendacje kliniczne

Według wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu przyczynowym alergii na jad owadów zaleca się stosowanie immunoterapii jadem owadów (VIT) u pacjentów z potwierdzoną alergią na jad owadów, u których wystąpiła reakcja ogólnoustrojowa (systemowa) wywołana użądleniem pszczoły lub osy. Immunoterapia jadem owadów może być wdrożona wyłącznie w przypadku potwierdzenia obecności sIgE skierowanych przeciwko alergenom jadu. (PTA 2018, EAACI 2017, AAAAI/ACAAI 2016, BSACI 2011).

Wytyczne, oprócz immunoterapii jadem owadów, zalecają również stosowanie skutecznych środków ochrony przez użądleniami owadów (AAAAI/ACAAI 2016), a także noszenie automatycznego zastrzyku adrenaliny (PTA 2018, EAACI 2017, AAAAI/ACAAI 2016).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatu Alutard SQ (wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły) w porównaniu z brakiem aktywnej terapii lub w porównaniu do innych niż Alutard SQ preparatów stosowanych w immunoterapii jadem owadów w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE).

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyło 6 randomizowanych, niezaślepionych badań oceniających produktu leczniczego Alutard SQ w leczeniu chorych z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych (osy lub pszczoły). Trzy badania oceniały skuteczność (badania Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2009 i Oude Elberink 2007), dwa bezpieczeństwo (badanie VISYT oraz Quercia 2001) oraz jedno skuteczność i bezpieczeństwo (Mosbech 1986).

Dodatkowo do przeglądu wnioskodawca włączył 6 badań obserwacyjnych oceniających stosowanie produktu leczniczego Alutard SQ (pięć badań retrospektywnych: Gastaminza 2003, Gür Cetinkaya 2018, Lang Hawranek 2006, Saulite 2017, Strizke 2013 oraz jedno prospektywne: Wyss 1993).

Skuteczność kliniczna

Zidentyfikowano cztery randomizowane badania kliniczne (Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2009, Oude Elberink 2007 i Mosbech 1986) oceniających skuteczność produktu leczniczego Alutard SQ w populacji chorych z alergią na jad osy.

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

AKL wnioskodawcy wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy dwoma ramionami na korzyść produktu Alutard SQ, MD=1,51 [95%CI: 1,04; 1,98], p<0,0001 i MD=1,25 [95%CI: 0,63; 1,87], p<0,001, odpowiednio w badaniu Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009.

W badaniu Oude Elberink 2002 odsetek pacjentów leczonych VIT z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do EpiPen wynosi 0,74, a odsetek pacjentów w grupie EpiPen z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do chorych leczonych VIT wynosił 0,02. Ogólny odsetek chorych, u których obserwowano korzyści z leczenia VIT wyniósł odpowiednio 0,72. Na tej podstawie oszacowano NNT (liczba chorych, którzy muszą być leczeni VIT, aby co najmniej u jednego chorego wystąpiła znaczna poprawa jakości życia) na 1,4.

W badaniu Oude Elberink 2009 odsetek pacjentów leczonych VIT z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do EpiPen wynosi 0,62, a odsetek pacjentów w grupie EpiPen z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do chorych leczonych VIT wynosił 0,03. Ogólny odsetek chorych, u których obserwowano korzyści z leczenia VIT wyniósł odpowiednio 0,59. Oszacowano również NNT na 1,7.

W badaniu Oude Elberink 2007 próbę prowokacyjną przeprowadzono u wszystkich chorych (łącznie 66, w tym 33 stosujących Alutard SQ) 2 miesiące po osiągnięciu dawki podtrzymującej, natomiast w badaniu Mosbech 1986 – u 19 chorych, w tym u 7 w grupie Alutard SQ) po 2,5-3 latach leczenia VIT. W badaniu Oude Elberink 2007 wynik próby prowokacyjnej był negatywny u 87,9% pacjentów leczonych produktem Alutard SQ oraz u 72,7% pacjentów leczonych produktem Purethal.

W badaniu Mosbech 1986, u wszystkich pacjentów (19/24) poddanych próbie prowokacyjnej nie zaobserwowano ogólnoustrojowej reakcji, a miejscowe reakcje były umiarkowane.

Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie trzech randomizowanych badań klinicznych (VISYT, Mosbech 1986 oraz Quercia 2001).

W badaniach stosowania produktu leczniczego Alutard SQ w populacji chorych z alergią na jad osy lub pszczoły. W badaniu Quercia 2001 i Mosbech 1986 włączono odpowiednio chorych z alergią na jad pszczoły i jad osy, natomiast w badaniu VISYT włączono chorych z alergią na jad osy i pszczoły.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyniki 6 badań obserwacyjnych (pięć badań retrospektywnych: Gastaminza 2003, Gür Cetinkaya 2018, Lang Hawranek 2006, Saulite 2017, Strizke 2013 oraz jedno prospektywne: Wyss 1993).

Raportowane działania niepożądane w powyższych badaniach pokrywały się z działaniami opisanymi w ChPL dla produktu Alutard SQ.

ChPL Alutard SQ

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.

Często zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym ALUTARD SQ były reakcje w miejscu iniekcji.

Najcięższym działaniem niepożądanym, występującym u pacjentów leczonych ALUTARD SQ jest wstrząs anafilaktyczny, ponieważ jest to stan zagrażający życiu i wymaga natychmiastowego leczenia. Ryzyko wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego jest małe.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena kosztów stosowania preparatu Alutard SQ (wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły) z perspektyw płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (NFZ i pacjenta), w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE) oraz porównanie wnioskowanego sposobu refundacji preparatu Alutard SQ w ramach listy leków refundowanych i podawanie leku w trybie ambulatoryjnym z immunoterapią jadem prowadzoną w ramach aktualnie finansowanych procedur (w ramach procedur szpitalnych i rozliczanych w systemie JGP). Populację stanowili pacjenci z alergią zależną od swoistych immunoglobulin E (IgE) na jad owadów błonkoskrzydłych (jad pszczoły i osy). Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej. Przyjęto, że poziom odpłatności dla wnioskowanego preparatu [redacted].

Leczenie przyczynowe alergii na jad owadów błonkoskrzydłych jest refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania preparatu Alutard SQ w ramach listy leków refundowanych i podawanie leku w trybie ambulatoryjnym z immunoterapią jadem prowadzoną w ramach aktualnie finansowanych procedur (w ramach procedur szpitalnych i rozliczanych w systemie JGP).

Analiza została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania wnioskodawca nie odnalazł rekomendacji refundacyjnych dla produktu Alutard SQ.

Uwagi dodatkowe

-

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: brak

Analiza problemu decyzyjnego: brak

Analiza kliniczna:

- Nie załączono skal i kwestionariuszy wykorzystanych w analizie
- Nie wykonano zestawienie tabelaryczne danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora
- Nie przedstawiono zestawienie kluczowych wyników odnośnie wnioskowania o efektywności interwencji i wiarygodności danych

Analiza ekonomiczna:

- Założenia modelu nie są jawne, dobrze uzasadnione i przetestowane w analizie wrażliwości
- Nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów
- Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości
- Nie przeprowadzono walidacji wewnętrznej modelu
- Nie zidentyfikowano innych modeli dotyczących tego samego problemu

Analiza wpływu na budżet:

- Analiza kosztów jest nie zgodna z przyjętą perspektywą

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Oude Elberink 2002	Oude Elberink J. N. G., de Monchy J. G. R., van der Heide S., Guyatt G. H., Dubois A. E. J., Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom, <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2002, 110, 1, 174-182.
Oude Elberink 2007	Oude Elberink J. N. G., Kleinjans H. A., de Groot H., Comparison of a Modified Yellow Jacket Venom Extract (Allergoid) with Conventional Yellow Jacket Venom (Aluminium hydroxide bounded) for the Treatment of Yellow Jacket Allergy by Sting Challenges, <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2007, 119, 1, Supplement, S32.
Oude Elberink 2009	Oude Elberink J. N. G., van der Heide S., Guyatt G. H., Dubois A. E. J., Immunotherapy improves health-related quality of life of adult patients with dermal reactions following by yellow jacket stings, <i>Clinical & Experimental Allergy</i> , 2009, 39, 883-889.
Mosbech 1986	Mosbech H., Malling H.J., Biering I., Bøwadt H., Soborg M., Weeke B., Lowenstein H., Immunotherapy with Yellow Jacket Sting. A Comparative Study Including Three Different Extracts, One Adsorbed to Aluminium Hydroxide and Two Unmodified, <i>Allergy</i> , 1986, 41, 95-103.
VISYT	Bilo M. B., Severino M., Cilia M., Pio A., Casino G., Ferrarini E., Campodonico P., Milani M., The VISYT trial: Venom Immunotherapy Safety and Tolerability with purified vs nonpurified extracts, <i>Annals of Allergy, Asthma & Immunology</i> , 2009, 103, 57-61.
Quercia 2001	Quercia, O., S. Rafanelli, et al. The safety of cluster immunotherapy with aluminium hydroxide-adsorbed honey bee venom extract. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> , 2001, 11(1): 27-33.
Gastaminza 2003	Gastaminza G., Algorta J., Audicana M., Etxenagusia M. Fernandez E., Munoz D., Systematic reactions to immunotherapy: influence of composition and manufacturer, <i>Clinical & Experimental Allergy</i> , 2003, 33, 470-474.
Gür Cetinkaya 2018	Gür Cent kaya P., Esenboga S., Soyer Ö. U., Tuncer A., Sekerel B. E., Sahiner Ü. M., Subcutaneous venom immunotherapy in children. Efficacy and safety, <i>Annals of Allergy, Asthma & Immunology</i> , 2018, 120, 424-428.
Lang, Hawranek 2006	Lang R., Hawranek T., Hymenoptera Venom Immunotherapy and Field Stings, <i>Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology</i> , 2006, 16(4), 224-231.
Saulte 2017	Saulte I., Hoetzenecker W., Guenova E., Schmid-Grendelmeier P., Glatz M., Skin Test Reactivity to Hymenoptera Venom after Venom Immunotherapy Correlates Inversely with the IgG/IgE Ratio, <i>International ARCHIVES OF Allergy and Immunology</i> , 2017, 174(3-4), 190-199.
Strizke 2013	Strizke A. I., Eng P. A., Age-dependent recurrence and outcome in immunotherapy-treated children with anaphylaxis to Hymenoptera venom, <i>Clinical & Experimental Allergy</i> , 2013, 43, 950-955.
Wyss 1993	Wyss M., Scheitlin T., Stadler B. M., Wüthrich B., Immunotherapy with aluminium hydroxide adsorbed insect venom extracts (Alutard SQ): immunologic and clinical results of a prospective study over 3 years, <i>Allergy</i> , 1993, 48, 81-86.
Boyle 2012	Boyle RJ., Elremeli M., Hockenhull J., Cherry MG., Bulsara MK., Daniels M., Oude Elberink J., Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings (Review), <i>Cochrane Database of Systematic Review</i> , 2012.
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: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2017, 72(3), 342-365.
Park 2015	Park J. H., Yim B. K., Lee JH., Sanghun L., Kim TH., Risk Associated with Bee Venom Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis, <i>PLoS One</i> , 2015, 10(5): e0126971.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
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, <i>Annals of Allergy, Asthma & Immunology</i> , 2017, 118, 28-54.
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, <i>Clinical & Experimental Allergy</i> , 2011, 41, 1201-1220.
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., Lange 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., Halcken 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 allergy, <i>Allergy</i> , 2018, 73(4), 744-764.

PTA 2018	Nittner-Marszalska M., Immunoterapia w alergii na jad owadów błonkoskrzydłych, <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology</i> , 2018, 5, 2, 85-93
Pozostałe publikacje	
ChPL Alutard	Charakterystyka produktu leczniczego Alutard SQ
ChPL Venomenhal	Charakterystyka produktu leczniczego Venomenhal
ChPL Pharmalgen	Charakterystyka produktu leczniczego Pharmalgen Hymenoptera venoms
Szczeklik 2018	Jutel M., Cichocka-Jarosz E., VIII.J Choroby alergiczne, [w:] <i>Interna Szczeklik ka. Podręcznik chorób wewnętrznych 2018</i> , red. P. Gajewski, <i>Medycyna Praktyczna</i> , s. 2189-2194 Kowalski Marek L., VIII.A Choroby alergiczne, [w:] <i>Interna Szczeklik ka. Podręcznik chorób wewnętrznych 2018</i> , red. P. Gajewski, <i>Medycyna Praktyczna</i> , s. 2133-2135
Dane NFZ	Strona internetowa NFZ: https://statystyki.nfz.gov.pl/ ; https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Alutard SQ® (wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły) w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin. Warszawa 2020 r.
- Załącznik 2. Analiza kliniczna. Alutard SQ® (wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły) w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin. Warszawa 2020 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Alutard SQ® (wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły) w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin. Warszawa 2020 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet. Alutard SQ® (wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły) w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin. Warszawa 2020 r.