

Immunoterapia specifica con veleno di imenotteri

Indice

I prodotti per immunoterapia specifica (ITS) con veleno di imenotteri oggetto di approfondimento: caratteristiche generali	pag 1
Linee guida evidence-based per ITS con veleno di imenotteri	pag 2
Quesiti scientifici posti:	
i) Il profilo di efficacia e sicurezza delle formulazioni acquose è sovrapponibile a quello delle formulazioni depot?	pag 4
ii) Quali sono le modalità di rimborso per ITS con veleno di imenotteri nelle regioni italiane?	pag 11
Referenze bibliografiche	pag 13
Appendice	pag 14

I prodotti per ITS con veleno di imenotteri oggetto di approfondimento: caratteristiche generali

Tabella 1. Principali caratteristiche degli estratti allergenici per immunoterapia specifica (ITS) con veleno di imenotteri: Alutard Apis mellifera e Vesputa (in classe H di rimborsabilità), Venom ATL- Ape e Aquagen SQ (Apis mellifera; Vesputa spp), primi aggiudicatari di gara regionale.

			
Denominazione del prodotto	ALUTARD Apis mellifera	VENOM ATL- Ape	AQUAGEN SQ
Azienda produttrice	ALK-Abelló	Allergy Therapeutics	ALK-Abelló
Fonte dei dati	RCP (reso disponibile il 14/11/2020)	RCP (Italian Venomil Bee Country Specific Italian SPC version 2.0 June 2010)	RCP (SmPC)
AIC	045902018 e 045902020	Il presente prodotto non ha l'autorizzazione per la commercializzazione al pubblico e viene fornito ai pazienti solo su base nominativa	Commercio ed impiego consentito secondo Decreto 13 dicembre 1991
Composizione qualitativa	Allergeni estratti da veleno di Apis mellifera adsorbito su gel di idrossido di alluminio idrato	Veleno d'ape puro e standardizzato	Estratto allergenico standardizzato e purificato di veleno di imenottero. Il liofilizzato contiene l'estratto allergenico singolo di: Apis mellifera Vesputa Spp
Eccipienti	Cloruro di sodio, bicarbonato di sodio, fenolo, acqua per preparazioni iniettabili, idrossido di sodio	Mannitolo, albumina serica umana, cloruro di sodio, fenolo, acqua per preparazioni iniettabili	Mannitolo, albumina di siero umano, sodio cloruro, sodio idrogeno carbonato, fenolo, acqua sterile per iniezioni
Forma farmaceutica	Sospensione iniettabile per via sottocutanea	Polvere e solvente per soluzione iniettabile per via sottocutanea	Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intradermico o sottocutaneo.
Indicazioni terapeutiche	Immunoterapia allergene specifica per pazienti con una storia documentata di reazioni allergiche IgE-mediate generalizzate e/o sistemiche causate da sensibilizzazione al veleno di Ape (<i>Apis mellifera</i>), confermata da Skin Prick Test e/o test intradermico e/o IgE specifiche.	Diagnosi e valutazione della sensibilizzazione del paziente affetto da allergia IgE-mediate al veleno d'ape. Venom ATL-Ape è inoltre indicato per il trattamento di pazienti affetti da allergia IgE-mediate al veleno d'ape.	Diagnosi <i>in vivo</i> ed il trattamento iposensibilizzante specifico delle allergie IgE mediate in pazienti sensibilizzati al veleno di imenottero (<i>Apis m. e Vesputa spp</i>)
Sostituibilità	ALUTARD Apis mellifera non è interscambiabile con altri prodotti per immunoterapia a base di veleno di imenotteri, ma, se disponibili sul mercato, possono essere utilizzati nella fase di inizio Aquagen SQ Apis mellifera o Pharmalgen Apis mellifera (prodotti da ALK) prima di passare all'utilizzo di ALUTARD Apis mellifera per la fase di mantenimento.	--	--
			ALUTARD Vesputa non è interscambiabile con altri prodotti per immunoterapia a base di veleno di imenotteri, ma, se disponibili sul mercato, possono essere utilizzati nella fase di inizio Aquagen SQ Vesputa spp. o Pharmalgen Vesputa spp (prodotti da ALK) prima di passare all'utilizzo di ALUTARD Vesputa per la fase di mantenimento.

DISCLAIMER. I contenuti del presente documento sono stati redatti a scopo strettamente scientifico/informativo e in nessun caso possono sostituirsi a una valutazione critica delle evidenze da parte di un Gruppo di Esperti con competenze multidisciplinari.

Linee guida evidence-based per l'immunoterapia specifica con veleno di imenotteri

Le Linee Guida EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) 2017, con particolare riferimento alla immunoterapia specifica (ITS) con veleno di imenotteri, sono state realizzate a partire da una formale revisione sistematica della letteratura (data cutoff 1 luglio 2017) a partire dal seguente quesito clinico: qual è l'efficacia, la costo-efficacia e la sicurezza dell'immunoterapia specifica?

La formulazione delle raccomandazioni evidence-based è stata condotta applicando il metodo GRADE. I livelli di evidenza e il grado della raccomandazione sono stati definiti secondo il modello proposto dal centro Oxford (Oxford Centre for Evidence-based Medicine). I cinque livelli di evidenza (I – V) e quattro gradi della raccomandazione (A – D) sono organizzati con un livello gerarchico decrescente e consentono di formulare delle raccomandazioni sulla base della forza (forte, moderata, debole); si riportano le definizioni specifiche.

Livelli di evidenza (Oxford Centre for Evidence-based Medicine)	
I	revisione sistematica, meta-analisi, RCT
II	studi non randomizzati, due gruppi (es. coorte, caso-controllo)
III	studio non randomizzato, un gruppo (es. prima/dopo; pre-test/post test)
IV	studi descrittivi che includono l'analisi degli esiti (es. case series)
V	case reports e opinione di esperti, consensus

Gradi della raccomandazione (Oxford Centre for Evidence-based Medicine)	
A	studi di livello I di evidenza, coerenti
B	studi di livello II o III di evidenza, coerenti oppure estrapolazioni da studi di livello I
C	studi di livello IV oppure estrapolazioni da studi di livello II/III
D	studi di livello V di evidenza oppure non coerenti o non conclusivi a nessun livello di evidenza

Le Linee Guida EACC del 2017, relative a ITS con veleno di imenotteri, raccomandano con forza “da forte a moderata”, la ITS negli adulti:

- quando sia riscontrabile una sensibilizzazione al veleno e abbiano sviluppato delle reazioni sistemiche a seguito di puntura da imenottero, di grado superiore ai sintomi cutanei generalizzati (forza della raccomandazione basata su due revisioni sistematiche con basso rischio di bias; livello evidenza: I; grado della raccomandazione: A). Viene inoltre specificato che la sola disponibilità del kit di adrenalina iniettabile (AAI), senza ITS con veleno imenotteri, impatta negativamente sulla qualità di vita (QoL).
- con reazioni sistemiche che si sono limitate a sintomi cutanei generalizzati e che abbiano avuto un peggioramento della qualità della vita (forza della raccomandazione basata su una revisione sistematica con basso rischio di bias e due RCT con moderato rischio di bias; livello evidenza: I; grado della raccomandazione: A). Viene inoltre specificato che la sola disponibilità del kit di adrenalina iniettabile (AAI), senza ITS con veleno imenotteri, impatta negativamente sulla qualità di vita (QoL).

Le stesse Linee Guida raccomandano invece la ITS con veleno di imenotteri, con forza “moderata/bassa”, nei pazienti adulti con reazioni locali estese (LLR) ricorrenti, problematiche, per ridurre la durata e la dimensione delle future LLR (forza della raccomandazione basata su un RCT in aperto in pazienti adulti con LLR; livello

evidenza: II; grado della raccomandazione: B). Viene inoltre specificato che per questa indicazione, dovrebbe essere valutato il profilo costo/beneficio. Non sono presenti dati relativi alla popolazione pediatrica.

Si precisa inoltre che nei pazienti pediatrici quando è riscontrabile una sensibilizzazione al veleno e abbiano sviluppato delle reazioni sistemiche a seguito di puntura da imenottero, di grado superiore rispetto ai sintomi cutanei generalizzati, la forza della raccomandazione delle Linee Guida EAACI 2017 è “debole” ovvero la ITS con veleno di imenotteri “potrebbe essere raccomandata” in questa specifica indicazione (forza della raccomandazione basata su basata su un RCT ad alto rischio per bias e uno studio controllato prima/dopo “CBA: controlled before and after study” ad alto rischio di bias; livello evidenza: III; grado della raccomandazione: B)

L’aggiornamento delle Linee Guida EAACI è previsto per il 2022. Si riportano in **Appendice** le raccomandazioni EAACI 2017 prodotte per ITS con veleno di imenotteri (**Tabella I**) e le raccomandazioni prodotte per formulazione farmaceutica, dosaggio, pretrattamento con antistaminici, durata del trattamento e la necessità di disporre del kit di adrenalina iniettabile durante/dopo la terapia ITS (**Tabella II**).

BOX 1

Bullet points:

Raccomandazioni EAACI 2017 prodotte per ITS con veleno di imenotteri

<i>Raccomandazioni per pazienti con allergia a veleno imenotteri</i>	<i>livello di evidenza</i>	<i>grado della raccomandazione</i>	<i>forza della raccomandazione</i>	<i>altre considerazioni</i>
ITS è raccomandata in pazienti adulti e pediatrici con sensibilizzazione al veleno e con reazioni sistemiche a seguito di puntura da imenottero, di grado superiore rispetto ai sintomi cutanei generalizzati	I (III per pazienti pediatrici)	A (B per pazienti pediatrici)	nei pazienti adulti: “da forte a moderata” (basata su due revisioni sistematiche con basso rischio di bias) nei pazienti pediatrici: debole” (basata su un RCT ad alto rischio per bias e uno studio controllato prima/dopo “controlled before and after study (CBA)” ad alto rischio di bias)	la sola disponibilità del kit di adrenalina iniettabile (AAI), senza ITS con veleno imenotteri, impatta negativamente sulla qualità di vita (QoL).
ITS è raccomandata in pazienti adulti con reazioni sistemiche che si sono limitate a sintomi cutanei generalizzati e che abbiano avuto un peggioramento della qualità della vita	I	A	“da forte a moderata” (basata su una revisione sistematica con basso rischio di bias e due RCT con moderato rischio di bias)	la sola disponibilità del kit di adrenalina iniettabile (AAI), senza ITS con veleno imenotteri, impatta negativamente sulla qualità di vita (QoL).
ITS può essere raccomandata nei pazienti adulti con reazioni locali estese (LLR) ricorrenti, problematiche, per ridurre la durata e la dimensione delle future LLR	II	B	“moderata/bassa” (basata su un RCT in aperto in pazienti adulti con LLR)	dovrebbe essere valutato il profilo costo/beneficio. Non sono presenti dati relativi alla popolazione pediatrica.

DISCLAIMER. I contenuti del presente documento sono stati redatti a scopo strettamente scientifico/informativo e in nessun caso possono sostituirsi a una valutazione critica delle evidenze da parte di un Gruppo di Esperti con competenze multidisciplinari.

Quesiti scientifici posti:

i) Il profilo di efficacia e sicurezza delle formulazioni acquose è sovrapponibile a quello delle formulazioni depot?

Per rispondere a tale quesito scientifico è stata condotta una revisione della letteratura finalizzata ad identificare tutti gli studi in cui venisse comparato in maniera diretta il profilo di efficacia e sicurezza delle formulazioni acquose (come, ad esempio, VENOM ATL- Ape, AQUAGEN SQ Apis mellifera e AQUAGEN SQ Vespula Spp) rispetto alle formulazioni depot (tra cui, ad esempio, ALUTARD Apis mellifera e ALUTARD Vespula). La ricerca è avvenuta in data 19 novembre 2021 utilizzando in PubMed la seguente stringa di ricerca: (hymenoptera OR honeybee OR bee OR wasp) AND (immunotherapy OR venom OR "named patient product") AND (aqueous OR depot OR "aluminum hydroxide" OR tyrosine OR "calcium phosphate" OR adsorbed).

Sono stati definiti includibili tutti gli studi primari in cui ai pazienti arruolati venissero somministrati estratti allergenici per immunoterapia iposensibilizzante (ITS) a veleno di imenotteri (ape e/o vespa) e in cui venisse confrontato in maniera diretta il profilo di efficacia e sicurezza di loro formulazioni acquose rispetto a formulazioni depot. Non sono state applicate restrizioni sulla base del tipo di disegno di studio, età dei pazienti arruolati, specifico prodotto per ITS con veleno di imenotteri testato, protocollo di induzione utilizzato, lingua e data di pubblicazione dell'articolo. Per ciascuno studio sono stati estratti i dati relativamente a: primo autore e anno di pubblicazione, disegno dello studio, numero dei centri di reclutamento coinvolti e loro localizzazione geografica, numero di pazienti arruolati e sesso degli stessi, nome commerciale degli estratti acquosi e depot investigati, regime di trattamento per la fase di induzione e mantenimento, endpoint analizzati e principali risultati ottenuti per ciascun endpoint.

Dalla ricerca bibliografica sono emersi 260 risultati, dei quali 7 sono risultati essere eleggibili. Di questi 7 studi, 5 sono interventistici. Nello specifico, uno di questi è risultato essere uno studio clinico randomizzato (Mosbech H et al., 1986) mentre i restanti 4 non hanno previsto la randomizzazione dei pazienti (Ruëff F et al., 2004; Quercia O et al., 2006; Alessandrini AE et al., 2006; Cadario G et al., 2004). Al contrario, i rimanenti 2 studi eleggibili sono studi osservazionali, di cui uno prospettico (Mosbech H et al., 2000) e uno retrospettivo (Mellerup MT et al., 2020). In 2 studi è stato investigato il profilo di efficacia e sicurezza di prodotti per ITS esclusivamente con veleno di ape (Ruëff F et al., 2004; Quercia O et al., 2006), in altri due studi prodotti per ITS esclusivamente con veleno di vespa (Mosbech H et al., 2000; Alessandrini AE et al., 2006) mentre nei rimanenti 3 studi è stata valutata l'efficacia e/o la sicurezza di prodotti per ITS con veleno di ape e/o vespa, eventualmente somministrati contemporaneamente allo stesso paziente (Mosbech H et al., 2000; Cadario G et al., 2004; Mellerup MT et al., 2020). La dimensione campionaria degli studi variava da un minimo di 45 ad un massimo di 840 pazienti e il *range* di età dei pazienti inclusi era compreso tra i 5 e i 79 anni. Gli studi risultano essere molto eterogenei tra loro in termini di protocolli di induzione utilizzati (rush, slow, cluster, progressivo, altro). Al contrario, in tutti gli studi eleggibili la dose di mantenimento era pari ad almeno 100 µg (considerata il *gold standard* sia negli adulti che nei bambini) somministrata con una frequenza solitamente mensile o bimestrale.

In **Tabella 4** si riportano le principali caratteristiche degli studi emersi come eleggibili per la presente revisione della letteratura. Per ciascuno di essi si riportano in maniera sintetica i risultati riguardo al profilo di efficacia e sicurezza dei prodotti analizzati.

Tabella 4. Caratteristiche principali degli studi in cui è stato comparato il profilo di efficacia/sicurezza di prodotti per ITS con veleno di imenotteri in formulazione acquosa rispetto a quelli con formulazione depot.

Primo autore, anno di pubblicazione	Disegno dello studio	N di centri (localizzazione geografica)	N di pz (% F)	Età, media (rang/SD)	Estratto acquoso/ estratto depot*	Schema di trattamento	Durata	Endpoint investigato/i	Risultati	Commento
Ape										
Ruëff F, 2004	Interventistico, prospettico	NR (Germany)	65 (35%)	34,3 (17-75)	ALK-lyophilisiert SQ/ ALK-depot SQ	Induzione: <ul style="list-style-type: none"> • gruppo A (N=21): EA con protocollo rush • gruppo B (N=21): EA con protocollo rush • gruppo C (N=23): ED con protocollo slow 	3	Tossicità	L'estratto depot tende ad essere associato a una ridotta tossicità rispetto all'estratto acquoso nella fase di induzione (p=0.059) mentre tale evidenza è statisticamente significativa nella fase di mantenimento (p<0.0001).	L'estratto depot è associato a un ridotto rischio di insorgenza di ADR rispetto all'estratto acquoso.
						Mantenimento: <ul style="list-style-type: none"> • gruppo A (N=21): EA q4w • gruppo B (N=21): ED q8w • gruppo C (N=23): ED q4w 		Efficacia	Comparabile	
Quercia O, 2006	Interventistico, in aperto, non controllato	NR (Italia)	70 (17%)	41,4 (12-76)	Aquagen SQ/ Alutard SQ	Induzione: <ul style="list-style-type: none"> • gruppo A (N=20): EA con protocollo rush • gruppo B (N=20): EA con protocollo cluster • gruppo C (N=30): ED con protocollo cluster 	≥5	Tossicità	L'estratto depot è associato a una ridotta tossicità rispetto all'estratto acquoso sia nella fase di induzione (p<0.05) che in quella di mantenimento (p<0.001).	L'estratto depot è associato a un ridotto rischio di insorgenza di ADR rispetto all'estratto acquoso. Nell'ambito di un confronto tra diversi protocolli nella fase di induzione usando estratti acquosi, emerge un trend a supporto di miglior profilo di sicurezza quando viene adottato un protocollo "cluster" piuttosto che un protocollo "rush" (P=0.054).
						Mantenimento: q4w per i primi 3 anni; q6w per il 4 anno; q8w per il 5 anno		Efficacia	Comparabile	
Vespa										
Mosbech H, 1986	Interventistico, randomizzato	2 (Danimarca)	32 (NR)	42,2 (21-79)	ALK Aq. or Pharmalgen / Alutard SQ	Induzione: <ul style="list-style-type: none"> • gruppo A (N=12): Alutard • gruppo B (N=10): ALK aq. • gruppo C (N=10): Pharmalgen 	2	Tossicità	Comparabile	Non c'è un'analisi statistica a supporto delle conclusioni degli Autori, che dicono testualmente "The aluminium hydroxide did not protect against systemic side effects"
						Mantenimento: <ul style="list-style-type: none"> • gruppo A: ED q6w • gruppo B: EA q4w • gruppo C: EA q4w 		Efficacia	Comparabile	
Alessandrini AE, 2006	Interventistico, in aperto	8 (Italia)	107 (35%)	45 (15-69)	Aquagen SQ/ Alutard SQ	Induzione: <ul style="list-style-type: none"> • gruppo A (N=43): EA • gruppo B (N=34): ED • gruppo C (N=29): EA 	3	Tossicità	L'estratto depot è associato a una ridotta tossicità rispetto all'estratto acquoso (p<0.001) nella fase di induzione.	La differenza nel profilo di tossicità tra i due estratti si evidenzia nella fase di induzione ma non in quella di mantenimento, dove nessuna ADR rilevante viene rilevata, ad eccezione di qualche reazione eritematosa locale trattata con corticosteroidi.
						Mantenimento: <ul style="list-style-type: none"> • gruppo A (N=43): EA q4w • gruppo B (N=34): ED q4w • gruppo C (N=29): ED q4w 		Efficacia	Comparabile	

DISCLAIMER. I contenuti del presente documento sono stati redatti a scopo strettamente scientifico/informativo e in nessun caso possono sostituirsi a una valutazione critica delle evidenze da parte di un Gruppo di Esperti con competenze multidisciplinari.

Primo autore, anno di pubblicazione	Disegno dello studio	N di centri (localizzazione geografica)	N di pz (% F)	Età, media (rang/SD)	Estratto acquoso/ estratto depot*	Schema di trattamento	Durata	Endpoint investigato/i	Risultati	Commento
Ape e/o vespa e/o altro										
Mosbech H, 2000	Osservazionale, prospettico	19 (Europa)	840 (46%)	41 (5-77)	NR/NR	NS Regimi di trattamento eterogenei tra i vari centri. Si specifica che molti pazienti fanno lo <i>switch</i> da EA a ED nella fase di mantenimento.	2	Tossicità	Il tipo di estratto non impatta sul rischio di insorgenza di ADR	La frequenza dell'insorgenza di ADR è maggiore nella fase di induzione piuttosto che nella fase di mantenimento; l'informazione riguardo all'impatto del tipo di estratto sulla tossicità è riferito a soggetti che assumono l'estratto di un solo insetto, ma non è specificato quale.
Cadario G, 2004	Interventistico, in aperto, non controllato	8 (Italia)	45 (24%)	40,4 (15-69)	Pharmalgen/ Alutard SQ	Induzione: <ul style="list-style-type: none"> • gruppo A (N=18): EA con protocollo rush • gruppo B (N=27): ED con protocollo progressivo 	3	Tossicità	Induzione: l'estratto depot è associato a una ridotta tossicità rispetto all'estratto acquoso (p<0.0001). Nella fase di mantenimento la tossicità è, invece, comparabile.	La differenza nel profilo di tossicità tra i due estratti si evidenzia nella fase di induzione ma non in quella di mantenimento, dove una sola reazione avversa si manifesta nei pz trattati con l'estratto acquoso.
						Mantenimento: q4w per 3 anni		Efficacia	Comparabile	
Mellerup MT, 2000	Osservazionale, retrospettivo	1 (Danimarca)	117 (NR)	43 (NR)	Aquagen SQ/ Alutard SQ	Induzione (Protocollo cluster): <ul style="list-style-type: none"> • Regime 1 (N=101): EA • Regime 2 (N=49): EA nella fase iniziale seguito da ED a partire dall'iniezione 12 fino al raggiungimento del mantenimento. • Regime 3 (N=507): ED in tutta la fase di induzione 	NR	Tossicità	Nel complesso, i pazienti trattati con protocollo cluster che prevede l'assunzione di ED manifestano meno ADR che i pazienti trattati con EA.	I pazienti sono in trattamento con prodotti per ITS con almeno uno dei seguenti allergeni: Betula, Phleum pratense, gatto, cane, cavallo, acaro della polvere, veleno d'api e veleno di vespa. I dati sono riferibili alla popolazione nel suo complesso e non sono presentati stratificati per tipo di allergene (dati non estraibili per i pazienti in cura esclusivamente con prodotto per ITS con veleno di imenottero).
						Mantenimento: q8w				

Abbreviazioni: ADR, adverse drug reaction; EA, estratto acquoso; ED, estratto depot; F, femmine; NR, non riportato; pz, pazienti; q3w, ogni 3 settimane; q4w, ogni 4 settimane; q6w, ogni 6 settimane; q8w, ogni 8 settimane.

* sono riportati in grassetto i nomi dei prodotti quando perfettamente corrispondenti alle specialità di interesse per il presente approfondimento (ALUTARD Apis mellifera, ALUTARD Vesputa, VENOM ATL- Ape, AQUAGEN SQ Apis mellifera, AQUAGEN SQ Vesputa Spp; nell'Addendum 1 si riportano le principali caratteristiche di tali prodotti)

DISCLAIMER. I contenuti del presente documento sono stati redatti a scopo strettamente scientifico/informativo e in nessun caso possono sostituirsi a una valutazione critica delle evidenze da parte di un Gruppo di Esperti con competenze multidisciplinari.

Efficacia

Sono 5 gli studi clinici in cui è stata comparata l'efficacia delle formulazioni acquose rispetto a quelle depot. Si sottolinea che l'efficacia dei prodotti è stata testata tramite uno "sting challenge test" con un'ape vivente in 2 studi (Ruëff F et al., 2004; Mosbech H et al., 1986) mentre nei rimanenti 3 studi l'efficacia è stata testata a fronte dell'occorrere in maniera naturale di una puntura di imenottero durante il trattamento di ITS (Quercia O et al., 2006; Alessandrini AE et al., 2006; Cadario G et al, 2004). Nello specifico, tutti e 3 questi studi sono stati condotti in Italia dove lo "sting challenge test" con un'ape vivente non è consentito. Tutti gli studi ivi riportati sono concordi nel definire come comparabile l'efficacia delle formulazioni depot e di quelle acquose.

Tossicità

In tutti gli studi emersi come eleggibili per la presente revisione è stata comparata la tossicità delle formulazioni acquose rispetto a quelle depot. Per quanto riguarda le evidenze disponibili per i prodotti ITS con veleno d'ape, i due studi disponibili concordano nel dimostrare un miglior profilo di sicurezza delle formulazioni depot rispetto a quelle acquose, sia nella fase di induzione che in quella di mantenimento. In merito, invece, alle evidenze disponibili per i prodotti ITS con veleno di vespa, i due studi producono evidenze contrastanti a riguardo (**Tabella 4**), evidenziando in un caso una tossicità comparabile tra le due formulazioni (Mosbech H et al., 1986), nell'altro un miglior profilo di tossicità per le formulazioni depot nella fase di induzione (Alessandrini AE et al., 2006). In maniera analoga, anche negli studi in cui sono stati testati prodotti per ITS con veleno di ape e/o vespa e/o altro, eventualmente somministrati contemporaneamente allo stesso paziente, emergono evidenze contrastanti riguardo al profilo di tossicità delle due formulazioni a confronto.

A fronte dell'inconsistenza dei risultati prodotti dai diversi studi, è stata condotta, ove possibile, una meta-analisi delle evidenze disponibili combinando in maniera quantitativa i dati degli studi per i quali fossero estraibili i dati di tossicità emersi durante la fase di induzione e in quella di mantenimento. È stata applicata una meta-analisi ad effetti fissi o random in caso, rispettivamente, di assenza o presenza di eterogeneità tra gli studi ($I^2 > 50\%$).

Tossicità nella fase di induzione

Gli studi per i quali i dati di tossicità sono riportati in maniera esplicita nell'articolo sono risultati essere 5 (Ruëff F et al., 2004; Quercia O et al., 2006; Alessandrini AE et al., 2006; Mosbech H et al., 1986; Cadario G et al, 2004). Di questi, tuttavia, lo studio randomizzato di Mosbech H e colleghi del 1986 esprime i dati di tossicità in maniera differente (numero di eventi di tossicità) rispetto agli altri 4 studi (presentazione dei dati di tossicità "per patient" o "per dose") e non è stato, quindi, possibile includerlo nella meta-analisi.¹

Dalla meta-analisi effettuata combinando i dati di tossicità emerge un più basso rischio di insorgenza di ADR nei soggetti trattati nella fase di induzione con preparazioni depot rispetto a quelli a cui è stata somministrata una formulazione acquosa (RR 0.36, 95% CI 0.24-0.55, $p < 0.00001$, $I^2 = 0\%$, **Figura 1**). Tale evidenza si riconferma essere statisticamente significativa nelle meta-analisi stratificate sulla base del tipo di estratto di veleno testato

¹ Si sottolinea che sia proprio tale studio l'unico emerso dalla revisione in cui i pazienti sono stati randomizzati al trattamento con le due diverse formulazioni.

(ape e/o vespa) e sulla tipologia di reazione avversa (ADR sistemiche o locali). I risultati delle meta-analisi stratificate per tali variabili sono riportate in **Tabella 5**.

Figura 1. Forest plot del rischio di insorgenza di ADR per le formulazioni depot e per quelle acquose quando somministrate nella fase di induzione. I risultati non sono stratificati per tipo specifico di estratto di veleno somministrato (ape e/o vespa).²

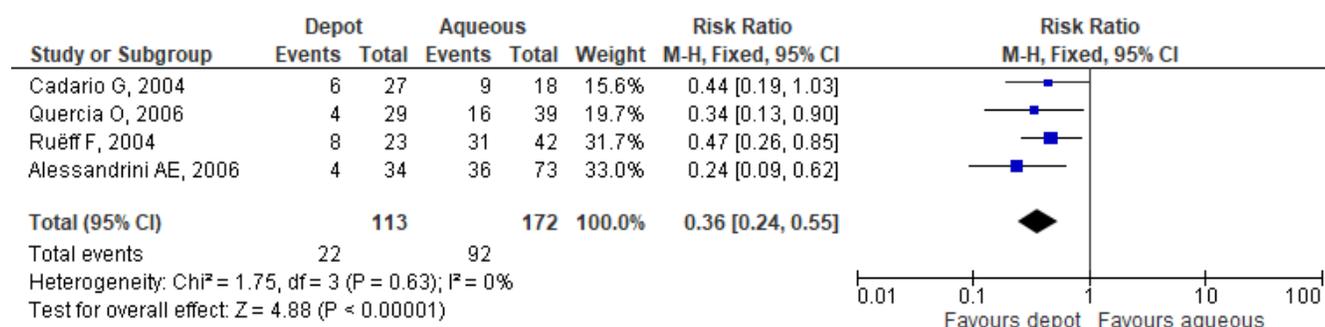


Tabella 5. Meta-analisi stratificate per tipo di estratto di veleno di imenottero somministrato e per tipologia di ADR sperimentata.

Gruppo o sottogruppo	N studi inclusi	RR (95% CI)*	Pvalue	I2
<i>Tipo di veleno di imenottero</i>				
Veleno di ape	2	0.46 (0.29-0.75)	0.002	0%
Veleno di vespa	1	0.24 (0.09-0.62)	0.003	NC
Veleno di ape e/o di vespa	1	0.44 (0.19-1.03)	0.06	NC
<i>Tipologia di ADR</i>				
Sistemiche	4	0.43 (0.20-0.92)	0.03	0%
Locali	4	0.33 (0.19-0.58)	<0.0001	1%

* Meta-analisi ad effetti fissi.

Abbreviazioni: NC, non calcolabile.

Tossicità nella fase di mantenimento

I dati sulla tossicità nella fase di mantenimento sono riportati in maniera esplicita in 3 studi (Ruëff F et al., 2004; Quercia O et al., 2006; Cadario G et al, 2004). Dalla meta-analisi di questi 3 studi è emerso un miglior profilo di tossicità delle formulazioni depot rispetto a quelle acquose quando somministrate nella fase di mantenimento (RR 0.59 95% CI 0.40-0.86, p=0.006, I²=0%, **Figura 2**). Tale risultato si è confermato essere statisticamente significativo unicamente nel sottogruppo di studi in cui l’estratto testato è stato quello di veleno d’ape (N=2 studi, p=0.01, **Tabella 6**).

² I dati di tossicità sono stati estratti come numero di pazienti sperimentanti almeno un’ADR (“per patient”).

DISCLAIMER. I contenuti del presente documento sono stati redatti a scopo strettamente scientifico/informativo e in nessun caso possono sostituirsi a una valutazione critica delle evidenze da parte di un Gruppo di Esperti con competenze multidisciplinari.

Figura 2. Forest plot del rischio di insorgenza di ADR per le formulazioni depot e per quelle acquose quando somministrate nella fase di mantenimento. I risultati non sono stratificati per tipo specifico di estratto di veleno somministrato (ape e/o vespa).³

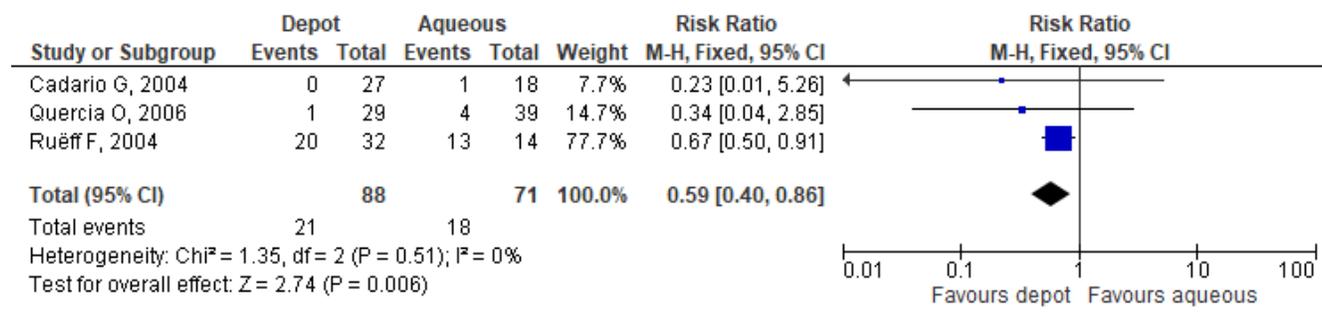


Tabella 6. Meta-analisi stratificate per tipo di estratto di veleno di imenottero somministrato e per tipologia di reazione avversa sperimentata.

Gruppo o sottogruppo	N studi inclusi	RR (95% CI)*	Pvalue	I2
<i>Tipo di veleno di imenottero</i>				
Veleno di ape	2	0.62 (0.43-0.89)	0.01	0%
Veleno di ape e/o di vespa	1	0.23 (0.01-5.26)	0.35	NC
<i>Tipologia di ADR</i>				
Sistemiche	3	0.49 (0.17-1.38)	0.18	0%

* Meta-analisi ad effetti fissi.

Abbreviazioni: NC, non calcolabile.

Limiti

Nonostante le meta-analisi permettano di combinare in maniera quantitativa dati derivanti da diversi studi aumentando la potenza statistica, i risultati qui prodotti non possono considerarsi conclusivi in quanto devono essere interpretati alla luce di alcune limitazioni intrinseche, che includono:

1. La ridotta numerosità degli studi meta-analizzati (Nstudi=4);
2. La ridotta dimensione campionaria degli studi inclusi: le stime meta-analitiche sono state ottenute su un massimo di 285 pazienti;
3. Gli studi primari erano molto eterogenei tra loro in termini di protocollo di induzione utilizzato (vedi **Tabella 4**);
4. Non è stato possibile includere nella meta-analisi le evidenze dell'unico studio clinico randomizzato prodotto nell'ambito.

³ I dati di tossicità sono stati estratti come numero di pazienti sperimentanti almeno un'ADR ("per patient").

BOX 2*Bullet points:*

- I risultati della presente revisione della letteratura suggeriscono un'efficacia comparabile tra le formulazioni acquose e quelle depot.
- Al contrario, sia dalla revisione della letteratura che dalla meta-analisi qui condotta, emerge un miglior profilo di sicurezza delle formulazioni depot rispetto a quelle acquose.

ii) Quali sono le modalità di rimborso per ITS con veleno di imenotteri nelle regioni italiane?

Si riportano di seguito le modalità di rimborso per ITS con veleno di imenotteri nelle Regioni italiane per le quali è stato possibile reperire le Delibere della Giunta regionale, i comunicati delle sedute del Consiglio regionale oppure sito ufficiale della Regione (sezione salute). Nelle altre regioni non sono state trovate informazioni.

Friuli Venezia-Giulia: esenzione totale dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per il ciclo di cure farmacologiche desensibilizzanti (nei pazienti individuati e presi in carico dal centro allergologico di riferimento) [DRG 946/2017].

Lombardia: ITS compresa nell'elenco dei farmaci della tipologia 4 del File F; la Direzione Generale Sanità provvede ad aggiornare tale elenco [secondo la DRG 8/8501].

Valle d'Aosta: esenzione totale dalla compartecipazione alla spesa sanitaria [DGR 1241/2019 - All. D – art. 4-5].

Piemonte: compartecipazione pari al 50% del costo della terapia desensibilizzante [DGR 103- 31939 del 24/01/1994] ad eccezione dei pazienti con codice di esenzione L01, C01, C04, C05, C06, G01, N01.

Emilia-Romagna: la terapia desensibilizzante è fornita gratuitamente dalla propria Azienda Usl. Occorre un accertamento medico che ne certifichi la necessità [sito RER]. Nell'Azienda USL di Modena viene rimborsato il 50% del costo della terapia (escluse IVA ed eventuali spese di trasporto) per un massimo di due cicli all'anno [sito AUSL Modena].

Toscana: esenzione totale dalla compartecipazione alla spesa sanitaria [Consiglio Regionale della Toscana, seduta 14 dicembre 1999].

Campania: compensazione della spesa tramite file F (canale E). Il trattamento della durata di almeno 4-5 anni può essere eventualmente prolungato su indicazione del clinico [DECRETO N. 79 DEL 31/10/2019].

Molise: a partire dal 2021, è a pagamento; tuttavia, a fronte di una mozione approvata all'unanimità, la Regione Molise si impegnerà a reperire le risorse finanziarie necessarie da destinare al rimborso totale per i trattamenti [Comunicato N. 166 del 7 settembre 2021 - seduta Consiglio Regionale]

Puglia: esenzione totale dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per i soggetti iscritti al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) appartenenti ad un nucleo familiare con reddito lordo totale inferiore a 20.000 euro annui. La richiesta di rimborso viene poi valutata dall'ufficio rimborsi e, se approvata, verrà inviato al domicilio del richiedente un assegno circolare. [BUR Regione Puglia n. 100 del 06/08/2004]

Sardegna: esenzione totale dalla compartecipazione alla spesa sanitaria a seguito delle sentenze emesse dal Tribunale di Cagliari n. 1896/05 e n. 1721/07 che hanno ritenuto la terapia ITS con veleno di imenotteri indispensabile ed insostituibile nella cura dell'allergopatia da veleno di imenotteri [Determinazione Dirigenziale N° DTD8-2017-446 DEL 10/07/2017].

Limiti dell'analisi: le fonti reperite (delibere regionali, comunicati) sono antecedenti la Gazzetta Ufficiale di Alutard Apis mellifera e Vespula in classe H di rimborsabilità e regime di fornitura OSP (giugno 2021)

BOX 3*Bullet points:*

- Nelle Regioni per le quali è stato possibile reperire una fonte ufficiale, la modalità di rimborso per ITS con veleno di imenotteri prevedeva un'esenzione totale dalla spesa per il paziente. Tuttavia tale scelta nella modalità di rimborso si riferisce ad un periodo antecedente la rimborsabilità in classe H di Alutard Apis mellifera e Vespula e per questo non impatta sulle future decisioni da prendere a riguardo.

Referenze bibliografiche

Alessandrini AE, Berra D, Rizzini FL, Mauro M, Melchiorre A, Rossi F, Spezia D, Stanizzi R, Ricciardi L, Burastero SE. Flexible approaches in the design of subcutaneous immunotherapy protocols for Hymenoptera venom allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(1):92-7. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61376-2.

Bilò MB, Cinti B, Brianzoni MF, Braschi MC, Bonifazi M, Antonicelli L. Honeybee venom immunotherapy: a comparative study using purified and nonpurified aqueous extracts in patients with normal Basal serum tryptase concentrations. *J Allergy (Cairo).* 2012;2012:869243. doi: 10.1155/2012/869243.

Cadario G, Marengo F, Ranghino E, Rossi R, Gatti B, Cantone R, Bona F, Pellegrino R, Feyles G, Puccinelli P, Burastero SE. Higher frequency of early local side effects with aqueous versus depot immunotherapy for hymenoptera venom allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14(2):127-33.

Mellerup MT, Hahn GW, Poulsen LK, Malling H. Safety of allergen-specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systemic side-effects during induction treatment. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(10):1423-9. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00910.x.

Mosbech H, Malling HJ, Biering I, Bøwadt H, Søbørg M, Weeke B, Løwenstein H. Immunotherapy with yellow jacket venom. A comparative study including three different extracts, one adsorbed to aluminium hydroxide and two unmodified. *Allergy.* 1986;41(2):95-103. doi: 10.1111/j.1398-9995.1986.tb00284.x.

Mosbech H, Müller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy.* 2000;55(11):1005-10. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00587.x.

Quercia O, Emiliani F, Pecora S, Burastero SE, Stefanini GF. Efficacy, safety, and modulation of immunologic markers by immunotherapy with honeybee venom: comparison of standardized quality depot versus aqueous extract. *Allergy Asthma Proc.* 2006;27(2):151-8.

Ruëff F, Wolf H, Schnitker J, Ring J, Przybilla B. Specific immunotherapy in honeybee venom allergy: a comparative study using aqueous and aluminium hydroxide adsorbed preparations. *Allergy.* 2004;59(6):589-95. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00505.x.

Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, Antolín-Amérigo D, Cichočka-Jarosz E, Gawlik R, Jakob T, Kosnik M, Lange J, Mingomataj E, Mitsias DI, Ollert M, Oude Elberink JNG, Pfaar O, Pitsios C, Pravettoni V, Ruëff F, Sin BA, Agache I, Angier E, Arasi S, Calderón MA, Fernandez-Rivas M, Halken S, Jutel M, Lau S, Pajno GB, van Ree R, Ryan D, Spranger O, van Wijk RG, Dhimi S, Zaman H, Sheikh A, Muraro A. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2018;73(4):744-764. doi: 10.1111/all.13262.

Appendice

Tabella I. Raccomandazioni prodotte per ITS con veleno di imenotteri (Sturm GJ et al., 2017).

Recommendations for individuals with venom allergy	Evidence level	Grade of recommendation	Strength of recommendation	Other considerations	Key references
VIT is recommended in adults and children with detectable sensitization and systemic sting reactions exceeding generalized skin symptoms	I (III for children)	A (B for children)	Strong to moderate for adults based on two low risk of bias SR. ^{1,131} Weak for children based on one high risk of bias CBA ¹⁵ and one high risk of bias RCT study that included children ⁸⁷	Carrying an AAI without VIT negatively impacts on health-related QoL	Dhami 2017 ¹ Boyle 2012 ¹³¹ Golden 2004 ¹⁵ Hunt 1978 ⁸⁷
VIT is recommended in adult patients with systemic sting reactions confined to generalized skin symptoms if quality of life is impaired	I	A	Strong to moderate based on one low risk of bias SR ¹ and two adult RCTs of moderate risk of bias ^{50,52}	Carrying an AAI without VIT negatively impacts on health-related QoL	Dhami 2017 ¹ Oude Elberink 2002 and 2009 ^{50,52}
VIT can be recommended in adults with recurrent, troublesome LLR to reduce the duration and size of future LLR	II	B	Moderate/low based on one open, controlled trial of venom-allergic adults with LLR ¹⁹	Cost/benefit profile should be considered for this indication. No pediatric data	Golden 2009 ¹⁹
VIT is not recommended in individuals with incidentally detected sensitization to insect venom and no clinical symptoms	IV	C	Weak based on one case series and expert consensus ¹⁸	Asymptomatic sensitization is very common	Sturm 2014 ¹⁸
VIT is not recommended in patients with unusual reactions that do not represent immediate type systemic reactions	V	D	Weak, as no studies have focused on this. Expert consensus	Reactions of nonallergic nature following hymenoptera stings require neither diagnostic testing nor administration of VIT	Expert consensus

VIT: immunoterapia specifica; LLR: reazioni locali estese; CBA: studio controllato prima/dopo; AAI: adrenalina autoiniezzabile

Tabella II. Raccomandazioni: formulazione farmaceutica, dosaggio, pretrattamento con antistaminici, durata del trattamento e la necessità di disporre del kit di adrenalina iniettabile durante/dopo la terapia ITS (Sturm GJ et al., 2017).

Recommendations for individuals with venom allergy	Evidence level	Grade of recommendation	Strength of recommendation	Other considerations	Key reference
Purified venom preparations can be recommended as they have a lower frequency of local and systemic adverse events than nonpurified aqueous preparations	I	B	Weak to moderate based on one RCT of moderate/high risk of bias ⁶³		Bilo 2012 ⁶³
For the majority of patients, VIT with one venom may be recommended as sufficient for protection. In patients with a history of systemic sting reactions to different insects or with severe initial reactions and clearly double-positive tests, VIT with two venoms (i.e. <i>Apis mellifera</i> and <i>Vespula</i> or <i>Polistes</i>) is recommended.	IV	C	Weak based on one case series study ⁶⁴ and expert consensus		Stoeyesandt 2013 ⁶⁴
Two venoms can be administered simultaneously in the left and right arm, respectively. However, in the case of systemic adverse events, VIT should be continued with 30-minute intervals between injections	V	D	Weak based on expert consensus		Expert consensus
Pretreatment with H ₁ antihistamines is recommended as it reduces large local reactions and to some extent also systemic adverse events	I	A	Strong to moderate based on four RCTs, two of them were of low risk of bias, ^{67,68} two of moderate risk of bias ^{65,66}		Müller 2008 ⁶⁸ Reimers 2000 ⁶⁷ Brockow 1997 ⁶⁶ Berchtold 1992 ⁶⁵
It is recommended to administer a standard maintenance dose of 100 µg venom	II	B	Weak to moderate based on one CCT of moderate/high risk of bias ⁸⁸		Golden 1981 ⁸⁸
If patients still react to field stings or sting challenges, a dose increase to 200 µg of venom can be recommended	IV	C	Weak based on one case series study ⁹¹		Ruëff 2001 ⁹¹
It may be recommended to give injections every 4 weeks in the first year of treatment, every 6 weeks in the second year, and in case of a 5 year treatment every 8 weeks from year 3-5	V	D	Weak based on expert consensus ⁹³		Bonifazi 2005 ⁹³
In the case of lifelong therapy, 12-week intervals may be still safe and effective	II	C	Moderate based one CCT ⁹⁴ and one CBA ⁹⁵ study		Simioni 2013 ⁹⁴ Goldberg 2001 ⁹⁵
It can be recommended to perform VIT for at least 3 years. In patients with severe initial sting reactions, at least a 5-year treatment is recommended	IV	C	Weak based on case series studies ^{98,99,101}		Lerch 1998 ⁹⁹ Golden 1996 ¹⁰¹ Reisman 1993 ⁹⁸
Lifelong VIT may be recommended in highly exposed patients with bee venom allergy, patients with very severe initial sting reactions (Muller grade IV or grade III-IV according to Ring & Messmer), and patients with systemic side-effects during VIT as they are major risk factors for relapse	IV	C	Weak based on case series studies ^{8,31,98}		Ruëff 2013 ³¹ ; 2014 ⁸ Reismann 1993 ⁹⁸
During and after VIT, AAI cannot be recommended in patients with mild-to-moderate initial sting reactions without risk factors for relapse	V	D	Weak based on expert consensus		Expert consensus
During and after VIT, AAI may be recommended in patients at risk of multiple stings or with risk factors for relapse	V	D	Weak based on expert consensus		Expert consensus

DISCLAIMER. I contenuti del presente documento sono stati redatti a scopo strettamente scientifico/informativo e in nessun caso possono sostituirsi a una valutazione critica delle evidenze da parte di un Gruppo di Esperti con competenze multidisciplinari.

VIT: immunoterapia specifica; LLR: reazioni locali estese; CBA: studio controllato prima/dopo; CCT: studio clinico controllato non randomizzato; AAI: adrenalina autoiniezzabile