



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Itulazax (Betula Verrucosa),**
лиофилизат подјęzykowy, 12 SQ-Bet
we wskazaniu:

leczenie alergicznego nieżytu nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E)

Analiza weryfikacyjna

DRe.423.3.2.2025

Data ukończenia: 15.10.2025 r.

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 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

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

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 2022 r., poz. 902) 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: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (STALLERGENES).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: STALLERGENES.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (ALK-Abello A/S, STALLERGENES).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: ALK-Abello A/S, STALLERGENES.

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, z późn. zm.)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, z późn. zm.).

Wykaz wybranych skrótów

AAAAI	American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology
AAAI	The American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology
AAO	American Academy of Ophthalmology
AAO-HNS	American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery
ACAAI	American College of Allergy, Asthma, and Immunology
ACAAI	American College of Asthma, Allergy, and Immunology
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AGREE II	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AIT	immunoterapia alergenowa (allergen immunotherapy)
AKL	analiza kliniczna
AR/C	alergiczny nieżyt nosa i/lub zapalenie spojówek (allergic rhinitis and/or conjunctivitis)
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BPS	sezon pylenia brzozy (birch pollen season)
BSACI	British Society for Allergy and Clinical Immunology
CBS	oświadczenie oparte na konsensusie (consensus based statement)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CSACI	Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DGAKI	German Society of Allergy and Clinical Immunology
DMS	średni dzienny wynik stosowania leków objawowych (daily medication score)
DSS	średni dzienny wynik nasilenia objawów (daily symptom score)
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EUFORIA	European Forum for Research and Education in Allergy and Airway
FAS-O	populacja pełnej analizy z obserwacjami (full analysis set with observations)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICAR-AR	International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IgE	immunoglobulina E (immunoglobulin E)

IgE-BF	czynnik blokujący IgE (IgE blocking factor)
IgG4	immunoglobulina G4 (immunoglobulin G4)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
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)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PRQLQ	pediatryczny kwestionariusz jakości życia w alergicznym nieżycie nosa i spojówek (pediatric rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RQLQ	kwestionariusz jakości życia w alergicznym nieżycie nosa i spojówek (rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWE	dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (real-world evidence)
SAF	populacja do analizy bezpieczeństwa (safety analysis set)
SCIT	podskórna immunoterapia alergenowa (subcutaneous immunotherapy)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SLIT	podjęzykowa immunoterapia alergenowa (sublingual immunotherapy)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SQ-Bet SLIT	standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku brzozy w formie tabletki podjęzykowej (standardized quality birch extract sublingual immunotherapy)
TEAEs	zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (treatment-emergent adverse events)
TCS	łączny wynik objawów i stosowania leków objawowych (total combined score)

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
TPS	sezon pylenia traw (tree pollen season)
TRAEs	działania niepożądane związane z leczeniem (treatment-related adverse events)
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. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa (visual analogue scale)
WAO	World Allergy Organization
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	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny.....	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.....	23
4. Ocena analizy klinicznej.....	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.1.2. Ocena badań	28
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności.....	29
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa.....	33
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	36
4.2.3.1. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	36
5. Ocena analizy ekonomicznej.....	37
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	37
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	37
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	39
5.2.2. Wyniki analizy progowej	40
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	41
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	42
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	44
6. Ocena analizy wpływu na budżet	46
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet.....	46
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy.....	46
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	46
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	48
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	48

6.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.1.	Ocena analizy wpływu na budżet	50
6.3.2.	Obliczenia własne Agencji	52
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	53
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	54
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	55
10.	Źródła	56

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 12.08.2025
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1847.2025.2.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Itulazax (Betula Verrucosa) Liofilizat podjęzykowy, 12 SQ-Bet 30 sztuk, kod GTIN 05909991420772

- Wnioskowane wskazanie:

Leczenie alergicznego nieżytu nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
-

Grupa limitowa:

- Utworzenie nowej grupy limitowej „Alergeny pyłków drzew - produkty do stosowania doustnego”.
-

Proponowana cena zbytu netto:

– XXXXXXXXXX

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☐ TAK ☒ NIE

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 Alle 6-8

DK-2970 Hørsholm

Dania

Wnioskodawca

ALK-Abelló A/S

Bøge Alle 6-8

DK-2970 Hørsholm

Dania

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Itulazax (Betula Verrucosa) Liofilizat podjęzykowy we wskazaniu: leczenie dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat z alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Itulazax jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Nie zaproponowano mechanizmu dzielenia ryzyka.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności nie budzą zastrzeżeń.

Przyjęcie założenia o finansowaniu produktu Itulazax w ramach odrębnej grupy limitowej budzi wątpliwości analityków AOTMiT. Argument odnoszący się do odmiennej postaci farmaceutycznej i drogi podania w porównaniu z produktem Purethal (podskórna immunoterapia, SCIT) nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla utworzenia nowej grupy. Należy zauważyć, że od 1 października 2025 r. w grupie limitowej 214.8 „Alergeny pyłków roślin – produkty do stosowania doustnego” finansowany jest już produkt Staloral 300 Brzoza, stosowany w terapii podjęzykowej (w momencie przygotowania analiz Staloral 300 nie był refundowany). Ze względu na analogiczny sposób podania, mechanizm działania i wskazania terapeutyczne, Itulazax powinien być rozpatrywany w ramach tej samej grupy limitowej, a nie jako odrębny produkt w nowej kategorii refundacyjnej.

Tabela 1. Wnioskowane koszty produktu leczniczego Itulazax.

Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Itulazax, 12 SQ-Bet, 30 liofilizatów doustnych					30%	

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania.

Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

Problem zdrowotny

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) to zapalny stan błony śluzowej nosa objawiający się kichaniem, świądem, zatkaniem i wyciekami z nosa, trwającymi ≥ 1 godz. dziennie przez ≥ 2 dni. Występuje w postaci okresowej (krócej niż 4 dni w tygodniu lub 4 tygodnie) lub przewlekłej (dłużej). Objawy mogą mieć różne nasilenie, od łagodnych do umiarkowanych lub ciężkich, w zależności od wpływu na sen, codzienne czynności i pracę. ANN może być wywołany przez alergeny sezonowe (np. pyłki roślin) lub całoroczne (np. roztocza), a także może występować w formie miejscowej lub uogólnionej, w zależności od wyników testów skórnych i oznaczeń IgE. Alergiczne zapalenie spojówek jest reakcją alergiczną, która obejmuje powieki, spojówki i rogówkę, zazwyczaj w odpowiedzi na alergeny, takie jak pyłki roślin, sierść zwierząt czy pleśń. Alergiczne zapalenie spojówek to reakcja na alergeny (pyłki, sierść, pleśń) obejmująca powieki i spojówki, objawiająca się świądem, łzawieniem, zaczerwienieniem i obrzękiem oczu. Rozpoznanie obu chorób opiera się na wywiadzie klinicznym, testach alergicznym, a także ocenie obecności IgE swoistego dla danego alergenu. Alergiczny nieżyt nosa wymaga potwierdzenia alergenu, zwłaszcza w przypadku rozważania immunoterapii swoistej. Objawy ANN mogą ustępować po ustaniu kontaktu z alergenem, jednak przewlekły stan zapalny może prowadzić do rozwoju nadreaktywności błony śluzowej nosa, co wymaga odpowiedniego leczenia, w tym immunoterapii. Alergiczne zapalenie spojówek, choć mniej groźne w kontekście powikłań, może powodować znaczny dyskomfort, zwłaszcza w przypadkach przetrwałych. Rokowanie w przypadku ANN i alergicznego zapalenia spojówek zależy od odpowiedniego leczenia. Immunoterapia alergenowa skutecznie zmniejsza objawy, poprawia jakość życia pacjentów oraz zmniejsza ryzyko rozwoju innych alergii, w tym astmy.

Według danych NFZ (AWA Staloral 300 OT.423.0.12.2025) liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 (głównym lub współistniejącym) J30.3 Inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa wynosiła w latach 2021-2024 od 108,2 tys. do 144,9 tys. osób, z czego liczba pacjentów w wieku 5-17 lat od 49,2 tys. do 78,3 tys. osób. Dane te obejmują wszystkich pacjentów, u których sprawozdano inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, bez względu na rodzaj alergenu.

Źródło: AWA Staloral pyłki 2025, OT.423.0.12.2025

Alternatywne technologie medyczne

Technologiami alternatywnymi dla Itulazax są refundowane preparaty: Purethal (wyciąg alergenowy z rodziny homologów brzozy stosowany do podskórnej immunoterapii alergenowej – SLIT) oraz Staloral 300 Brzoza (standaryzowany ekstrakt alergenu pyłku brzozy, stosowany w podjęzykowej immunoterapii alergenowej – SLIT).

Oprócz preparatów refundowanych, jako komparator dodatkowy przyjęto preparat Allergovit – dostępny w sektorze prywatnym produkt do podskórnej swoistej immunoterapii pyłkiem brzozy.

Wnioskodawca uwzględnił Staloral 300 Brzoza w analizach jako komparator dodatkowy, zakładając jego dostępność wyłącznie w sektorze prywatnym. W związku z objęciem refundacją od 1 października 2025 r., preparat ten należy obecnie uznać za komparator główny. Wybór komparatorów w analizach wnioskodawcy był zgodny ze stanem refundacji na dzień składania wniosku i uzupełnień analiz, natomiast nie do końca odpowiada aktualnemu stanowi refundacji, jak wskazano wyżej.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie: Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii prof. dr hab. n. med. Kariny Jahnz-Różyk, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie alergologii prof. dr hab. n. med. Marka Jutela oraz od prof. dr. hab. n. med. Krzysztof Kowala, Przewodniczącego Sekcji Immunoterapii Swoistej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Prof. Karina Jahnz-Różyk zwróciła uwagę, że: *Wnioskowana technologia jest to jedyny lek w postaci tabletki/ liofilizatu dostępny w Polsce obok kropli i terapii podskórnych. W analizowanej populacji chorych 5-17 [lat] ma potwierdzoną skuteczność w badaniu klinicznym wysokiej jakości, tj. randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym TT-06.*

Prof. Krzysztof Kowal zaznaczył, że: *Jedynie dostępne refundowane leczenie oparte jest o preparaty w formie iniekcji [w momencie przygotowania stanowiska przez eksperta w ocenianym wskazaniu refundowany był tylko Purethal, aktualnie refundowany jest też doustny preparat Staloral 300 – przyp. Analityka Agencji]. Ten sposób podawania ma duże ograniczenia w przypadku dzieci i młodzieży, szczególnie w grupy wiekowej 5-11 lat, chociaż niektórzy wraz z opiekunami wybierają iniekcje szczególnie w grupie młodzieży. Możliwe do zastosowania preparaty podjęzykowe w formie tabletek czy w formie kropli nie są refundowane w grupie wiekowej 5-18 lat i jest to główny problem z zastosowaniem tych sposobów leczenia.*

Prof. Marek Jutel na pytanie, jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu, wskazał refundację preparatów podjęzykowych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku brzozy białej (*Betula verrucosa*) 12 SQ-Bet w postaci liofilizatu podjęzykowego (Itulazax) u dzieci i młodzieży w wieku 5–17 lat z alergicznym nieżytem nosa i/lub zapaleniem spojówek wywołanym rodziną alergenów homologicznych do pyłku brzozy. Do przeglądu systematycznego włączono jedno randomizowane badanie kliniczne TT-06 (Gappa 2025), w którym porównywano Itulazax z placebo w analizowanej populacji. W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca nie odnalazł badań porównujących ocenianą interwencję z wybranymi komparatorami we wnioskowanej populacji. Nie odnaleziono także opracowań wtórnych ani badań efektywności praktycznej spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Jako dodatkowe dowody wnioskodawca przedstawił badania dotyczące 12 SQ-Bet SLIT, w tym Biedermann 2019 (TT-04) i analizę łączną Biedermann 2021 obejmującą młodzież 12–17 lat, oraz badania komparatorów: Buczyłko 2017 (Purethal Brzoza), Seidenberg 2009 i Ereshko 2019 (Staloral) oraz EudraCT 2021-002317 (Allergovit Brzoza). Badania komparatorów posłużyły jedynie do jakościowego porównania bezpieczeństwa. Ze względu na różną wyjściową charakterystykę pacjentów włączonych do badań, różny okres leczenia, zróżnicowaną ekspozycję na alergeny wynikającą z czasu i miejsca przeprowadzania badań oraz różną jakość analiz, porównanie pośrednie skuteczności nie było możliwe.

W badaniu TT-06 Itulazax wykazał istotną statystycznie redukcję średniego nasilenia objawów oraz zużycia leków w sezonie pylenia brzozy. Różnica w całkowitym wskaźniku nasilenia objawów i zużycia leków (TCS) wyniosła 1,29 pkt, co odpowiada względnej redukcji o 21,9% w porównaniu z placebo. W sezonie pylenia drzew różnica TCS wyniosła 0,85 pkt (18,7% redukcji). W analizach post-hoc w grupie pacjentów polisensytyzowanych TCS zmniejszył się o 1,29 pkt (–22,4%, $p=0,0015$), natomiast w grupie monosensytyzowanej różnica wyniosła 1,35 pkt (–22,2%, $p=0,0742$). Średnie nasilenie objawów dziennych (DSS) w sezonie pylenia brzozy spadło o 0,37 pkt (–13,3%, $p<0,0354$), a średnie zużycie leków (DMS) zmniejszyło się o 0,86 pkt w sezonie pylenia brzozy (–35,7%, $p<0,0001$) i o 0,54 pkt w sezonie pylenia drzew (–31,3%, $p=0,0002$). Poprawa jakości życia w grupie dzieci 5–11 lat oceniana kwestionariuszem PRQLQ wyniosła –0,18 pkt (–14,0%, $p=0,0287$). Parametry immunologiczne wskazywały istotny wzrost przeciwciał IgE swoistych dla pyłku brzozy ($p<0,0001$) oraz IgG4 i IgE-BF w porównaniu z placebo.

Główne ograniczenia analizy obejmowały brak badań porównawczych dla komparatorów w populacji pediatrycznej, krótki okres obserwacji oraz ograniczone dane dotyczące podgrup pacjentów, w tym różnej ciężkości objawów i obecności astmy.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu TT-06 po około 12 miesiącach leczenia odnotowano wyższy odsetek działań niepożądanych w grupie otrzymującej 12 SQ-Bet SLIT w porównaniu z placebo (66,6% vs 40,5%; OR = 2,93 [95% CI: 2,25–3,81], $p < 0,00001$; RD = 0,26; NNH = 3). Nie stwierdzono IS różnic w zakresie ciężkich działań niepożądanych (1,1% vs 1,3%; OR = 0,84; p – ns). Najczęściej zgłaszane zdarzenia w grupie leczonej obejmowały miejscowy świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła, świąd języka oraz parestezje w obrębie jamy ustnej. Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania zapalenia nosogardła, infekcji górnych dróg oddechowych, COVID-19, zapalenia gardła ani grypy.

Zgłoszono dwa przypadki ogólnoustrojowych reakcji alergicznych związanych z leczeniem, w tym jedną anafilaksję wymagającą podania adrenaliny, po której objawy ustąpiły w ciągu 2 godzin. Nie odnotowano przypadków zgonów, wstrząsu anafilaktycznego ani eozynofilowego zapalenia przełyku, ani istotnych zmian w badaniach laboratoryjnych czy parametrach życiowych.

Porównanie jakościowe Itulazax z komparatorami (Purethal, Staloral, Allergovit) wskazuje, że odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w populacji młodzieży wahał się od 28,6% (Purethal) do 82% (Itulazax 12–17 lat, Biedermann 2019). Ciężkie AEs prowadzące do przerwania leczenia były rzadkie we wszystkich grupach. Zgłaszane działania niepożądane komparatorów miały głównie charakter łagodny lub umiarkowany i dotyczyły najczęściej reakcji miejscowych.

W związku z różnicami w wyjściowej charakterystyce pacjentów, czasie leczenia, ekspozycji na alergeny oraz jakości badań, porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa Itulazax z komparatorami nie było możliwe.

Analiza ekonomiczna

Zgodnie z oszacowaniami scenariusza podstawowego analizy wnioskodawcy w przypadku uwzględnienia refundacji z 30% odpłatnością wnioskowanego leku z perspektywy NFZ stosowanie Itulazax jest tańsze w porównaniu do leczenia preparatem Purethal (o ok. 79 zł) i droższe od terapii preparatami Staloral 300 (o ok. 1500 zł) i Allergovit (o ok. 370 zł). Z perspektywy wspólnej terapia Itulazax jest droższa od terapii preparatem Purethal (o ok. 560 zł) i od terapii Staloral 300 (o ok. 1540 zł), natomiast tańsza od terapii preparatem Allergovit (o ok. 160 zł).

Oszacowane przez wnioskodawcę ceny zrównujące koszty terapii są [] od cen wnioskowanych w przypadku porównania z Purethal (z perspektywy NFZ) oraz dla porównania z Allergovit (z perspektywy wspólnej), natomiast [] dla pozostałych porównań. W opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, a oszacowane, w związku z zachodzeniem tych okoliczności, ceny zbytu netto leku Itulazax są tożsame z cenami wyznaczonymi w ramach analizy podstawowej względem komparatora o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania ([]).

W przypadku scenariusza, w którym wnioskowany lek uwzględniono w wykazie D1, następował wzrost kosztów z perspektywy NFZ i koszt stosowania preparatu Itulazax był wyższy od kosztu komparatorów ([]). Ponadto zmiana wnioskowania z analizy z perspektywy NFZ względem komparatora głównego (terapia Itulazax stawała się droższa od terapii Purethal) następowała również w przypadku przyjęcia: maksymalnego zużycia wnioskowanego leku, minimalnego zużycia komparatorów, 4 wizyt ambulatoryjnych terapii SLIT oraz tej samej długości leczenia Itulazax i komparatorów.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie wnioskowanego produktu z komparatorami, przez co wnioskowanie o różnicach w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie pomiędzy lekami jest ograniczone. Ponadto od 01.10.2025 roku, w ramach grupy limitowej 214.8 „Alergeny pyłków roślin - produkty do stosowania doustnego”, refundacją objęty został preparat Staloral 300, który w analizie wnioskodawcy uwzględniono jako komparator nabywany z rynku prywatnego. Szacunkowe wyniki CMA uwzględniające nowe zasady finansowania tego produktu leczniczego wskazują, że w przypadku objęcia wnioskowanego leku refundacją z 30% odpłatnością w ramach grupy limitowej 214.8, terapia ta z perspektywy NFZ będzie tańsza od terapii preparatami Purethal i Allergovit (odpowiednio o ok. 450 zł i ok. 200 zł), natomiast [] od terapii preparatem Staloral 300 ([]). Z perspektywy wspólnej terapia Itulazax będzie droższa od terapii preparatem Purethal (o ok. 820 zł), [], i tańsza od terapii preparatem Allergovit (o 95 zł).

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Itulazax we wnioskowanym wskazaniu wyniosą ok. 3,6 mln PLN w I roku refundacji, ok. 8,7 mln PLN w II roku refundacji i ok. 15,8 mln PLN w III roku refundacji (wnioskodawca nie zaproponował RSS). Z perspektywy wspólnej dodatkowe wydatki wyniosą 4,7 mln PLN, 11,5 mln PLN i 21,2 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku refundacji. Oszacowania te uwzględniają, że liczba chorych rozpoczynających leczenie refundowanym produktem leczniczym Itulazax® w wariancie podstawowym analizy wyniesie [REDACTED] chorych odpowiednio w I, II i III roku analizy (scenariusz nowy).

Wyniki analizy wrażliwości w wariancie maksymalnym wykazały dodatkowe wydatki płatnika wynoszące [REDACTED] PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy, zatem wzrost wydatków względem wariantu podstawowego odpowiednio o [REDACTED].

Wyniki analizy wrażliwości w wariancie minimalnym wykazały dodatkowe wydatki płatnika wynoszące [REDACTED] PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy, zatem spadek wydatków względem wariantu podstawowego odpowiednio o [REDACTED].

Z perspektywy NFZ największy wpływ na wydatki ma założenie kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej. W wariancie tym dodatkowe wydatki płatnika wynoszą [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku refundacji, zatem są niższe [REDACTED] względem wariantu podstawowego zakładającego kwalifikację do nowej grupy limitowej.

W ramach obliczeń własnych AOTMiT przedstawiono szacunkowe wyniki BIA uwzględniające objęcie refundacją (od października 2025 roku) we wnioskowanym wskazaniu produktu leczniczego Staloral 300. Wykazały one, że prognozowane inkrementalne wydatki z perspektywy NFZ wyniosą ok. [REDACTED] w III roku refundacji, natomiast z perspektywy wspólnej dodatkowe wydatki wyniosą [REDACTED] PLN odpowiednio w I, II i III roku refundacji.

Należy wziąć pod uwagę, że rozpoczęcie refundacji terapii preparatu Staloral 300 najprawdopodobniej znacznie wpłynie na dotychczasowy rynek produktów immunoterapii alergenowej, w związku z czym założenia dotyczące liczebności populacji i przejęcia rynku, przyjęte w modelu wnioskodawcy, mogą być nieaktualne. W opinii analityków Agencji prognozowanie przyszłych udziałów rynkowych produktu Itulazax jest niezwykle trudne ponieważ największy wpływ na udziały rynkowe wnioskowanego leku będzie miała jego końcowa cena (ze względu na zbliżony efekt terapeutyczny Itulazax względem preparatu Staloral 300). Przy wnioskowanych warunkach refundacji (odpłatność 30% [REDACTED], w związku z czym ten drugi lek może być preferowany przez pacjentów.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących stosowania produktu Itulazax we wnioskowanym wskazaniu w populacji dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	ITULAZAX, 12 SQ-Bet, liofilizat podjęzykowy, 30 szt., GTIN: 05909991420772
Kod ATC	V01AA05 Wyciągi alergenowe, pyłki drzew
Droga podania	Produkt leczniczy ITULAZAX jest liofilizatem podjęzykowym. Liofilizat podjęzykowy należy wyjąć z blistra suchymi palcami natychmiast po otwarciu blistra, a następnie umieścić pod językiem, gdzie ulegnie rozpuszczeniu. Należy przez około 1 minutę unikać połykania. Przez kolejne 5 minut nie należy spożywać pokarmów i napojów.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	ITULAZAX jest wyciągiem alergenowym przeznaczonym do immunoterapii alergenowej alergicznego nieżytu nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych pyłkami drzew (grupa homologów alergenów brzozy). Immunoterapia alergenowa produktami zawierającymi alergen polega na wielokrotnym podawaniu alergenu osobom uczulonym, co ma na celu modyfikację odpowiedzi immunologicznej na alergen. Punktem uchwytu działania farmakodynamicznego jest układ immunologiczny, ale dokładny mechanizm działania dotyczący skutku klinicznego nie jest w pełni poznany. Jednakże, w licznych badaniach wykazano, że odpowiedź immunologiczna na immunoterapię alergenową związana jest indukcją swoistych przeciwciał IgG4. IgG4, swoiste dla alergenu, współzawodniczą z IgE o miejsce wiązania z alergenami, a tym samym zmniejszają aktywację komórek odpornościowych. Zmniejszenie wiązania IgE z alergenem brzozy potwierdzono u osób leczonych produktem leczniczym ITULAZAX, czemu towarzyszyła indukcja leczenia wywołana układową odpowiedzią IgG4 swoistą dla brzozy. Przed rozpoczęciem leczenia obserwowano rozległą reaktywność krzyżową IgE w stosunku do drzew homologicznych z brzozą, co wskazuje na alergiczną reakcję uczuleniową na drzewa z tej grupy. Po zastosowaniu produktu leczniczego ITULAZAX obserwowano porównywalny poziom reaktywności krzyżowej IgG4 wobec drzew homologicznych z brzozą. Zwiększenie stężenia IgG4 obserwuje się po około 1 miesiącu leczenia i utrzymuje się ono przez cały okres leczenia. Leczenie za pomocą produktu leczniczego ITULAZAX powoduje również zwiększenie w surowicy stężenia IgG4 swoistych dla jabłek (Mal d 1)
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie alergicznego nieżytu nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.12.2019, URPL (nr pozwolenia 25677) Data ostatniego przedłużenia: 7.12.2023 r. (bezterminowo)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy ITULAZAX jest wskazany do stosowania u osób dorosłych i dzieci (w wieku 5 lat lub starszych) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy. ITULAZAX jest wskazany u pacjentów, których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).
Status leku sierociego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Itulazax (aktualizacja 19.04.2025).

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA): <https://pta.med.pl/>
- European Forum for Research and Education in Allergy and Airway (EUFOREA): <https://www.euforea.eu/>
- British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI): <https://www.bsaci.org/>
- Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI): <https://www.csaci.ca/>
- American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI): <https://www.aaaai.org/>
- American College of Asthma, Allergy, and Immunology (ACAAI): <https://acaai.org/>

- American Academy of Ophthalmology (AAO): <https://www.aao.org/>
- American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery (AAO-HNS): <https://www.entnet.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 01.10.2025. Wyszukiwanie ograniczono do najnowszych wytycznych opublikowanych po 2019 roku. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Odnaleziono 11 dokumentów wytycznych dotyczących leczenia alergicznego nieżytu nosa lub zapalenia spojówek: ogólnoświatowe: ICAR-Allergic Rhinitis 2023, ARIA-EAACI 2021, EUFOREA 2021, ARIA 2019 (i protokoły aktualizacji zaleceń ARIA 2024-2025), polskie: Stanowisko polskich ekspertów 2024, PTA PTChP PTMR 2023, ARIA-Polska 2019, amerykańskie: AAO-HNSF 2024, AAO 2023, AAAAI i ACAAI 2020 i niemieckie DGAKI i in. 2022. Dodatkowo odnaleziono dokument typu *position paper*, przygotowany przez europejski panel ekspertów, tzw. TTAIT – Think Tank on Allergen Immunotherapy z 2025 r.

Zgodnie z wytycznymi, celem leczenia alergicznego nieżytu nosa jest skuteczna kontrola objawów oraz redukcja stanu zapalnego. Do głównych metod leczenia zalicza się unikanie kontaktu z alergenami, farmakoterapię oraz immunoterapię alergenową (AIT, ang. Allergen Immunotherapy). W ramach AIT wyróżnia się immunoterapię podskórną (SCIT, ang. Subcutaneous Immunotherapy) oraz podjęzykową (SLIT, ang. Sublingual Immunotherapy). Immunoterapia alergenowa jest skuteczną metodą leczenia alergii wziewnych u dzieci powyżej 5. roku życia, zwłaszcza w przypadku alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek. Immunoterapia podskórna wydaje się wykazywać największą skuteczność, podczas gdy dane na temat immunoterapii podjęzykowej są mniej pewne (PTA, PTChP, PTMR 2023). Natomiast wg wytycznych ICAR-AR 2023 zalecana jest immunoterapia alergenowa, zarówno SCIT jak i SLIT. Zgodnie z wytycznymi ARIA-EAACI AIT powinno być rozważane u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkimi objawami, którzy nie osiągają kontroli przy stosowaniu leków przeciwhistaminowych, kortykosteroidów i unikania alergenów. Wytyczne amerykańskie zalecają AIT u pacjentów z umiarkowanym/ciężkim ANN, którzy nie reagują na farmakoterapię lub preferują tę metodę leczenia, np. ze względu na skutki uboczne leków (AAAAI, ACAAI 2020). Leczenie dzieci odbywa się podobnie jak u dorosłych, z uwzględnieniem ostrożności w dawkowaniu i bezpieczeństwie, ponieważ dostępne badania w tej grupie wiekowej są bardziej ograniczone.

Jak podkreślono w TTAIT 2025 immunoterapia alergenowa jest jedyną dostępną terapią modyfikującą przebieg choroby, mogącą zapobiegać jej progresji i rozwojowi astmy, jednak jej skuteczność wymaga oceny produktu oraz właściwego doboru pacjentów. Najważniejsze wyzwania praktyczne obejmują poprawę przestrzegania terapii, wczesne wdrożenie, odpowiednie przepisywanie oraz lepsze szkolenie lekarzy pierwszego kontaktu i pediatrów w celu maksymalizacji korzyści AIT.

Podsumowując, we wszystkich odnalezionych wytycznych odniesiono się do korzystnego wpływu immunoterapii alergenowej w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek. Powyższe wytyczne odnoszą się ogólnie do stosowania immunoterapii alergenowej (AIT) u dzieci z alergicznym nieżytem nosa i nie odnoszą się bezpośrednio do konkretnego produktu, jak Itulazax. Większość wytycznych nie odnosi się również szczegółowo do alergii na brzozę, a jedynie do zasad ogólnych dotyczących kwalifikacji do AIT, skuteczności leczenia. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Stanowisko polskich ekspertów 2024 (Polska)	<u>Stanowisko polskich ekspertów w sprawie prowadzenia immunoterapii alergenowej (AIT): wskazania i opieka nad pacjentami – stan obecny i perspektywy.</u> Stanowisko opracowane bez wyodrębniania wieku pacjentów. 1. Leczenie alergii opiera się na a) eliminacji/zmniejszeniu ekspozycji na alergen, b) leczeniu farmakologicznym lub biologicznym oraz c) immunoterapii alergenowej. 2. Główną zaletą unikania ekspozycji na alergen jest eliminacja narażenia na czynnik odpowiedzialny za objawy choroby, ale najistotniejszym ograniczeniem tej metody jest brak możliwości całkowitego wyeliminowania narażenia. 3. Główną zaletą farmakoterapii oraz leczenia biologicznego jest wysoka skuteczność przy znikomych skutkach ubocznych, ale ograniczeniem tej metody jest zanikanie efektu terapeutycznego po zaprzestaniu leczenia. 4. Główną zaletą immunoterapii alergenowej jest skuteczność, tj. zmniejszenie nasilenia objawów, jak i redukcja intensywności leczenia farmakologicznego, możliwa już w ciągu kilku tygodni od momentu rozpoczęcia leczenia, oraz utrzymywanie się efektu terapeutycznego przez okres co najmniej kilku lat lub całkowite wyleczenie po pełnym programie immunoterapii. 5. Unikalną właściwością immunoterapii jest jej działanie profilaktyczne, polegające na zahamowaniu poszerzania się spektrum uczuleń na kolejne alergeny oraz zapobieganiu występowania astmy u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. 6. Immunoterapia jest jedyną metodą zapobiegającą ciężkim reakcjom alergicznym u pacjentów z alergią na jad owadów, zwłaszcza z grup podwyższonego ryzyka.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	7. Podstawową rolę w kwalifikacji do AIT odgrywa pełne badanie lekarskie. 8. W procesie dokumentowania uczulenia na alergen odpowiedzialny za objawy alergii kluczowe są testy z ekstraktem alergenowym: testy skórne i/lub testy serologiczne. 9. Testy oceniające uczulenie na poszczególne komponenty alergenowe mogą pomóc w kwalifikacji do AIT u pacjentów z polialergią i reakcjami krzyżowymi. 10. Dzięki testom molekularnym można ocenić możliwości odczulania i prawdopodobieństwo sukcesu AIT u danego pacjenta. 11. Nie ma konieczności wykonywania testów molekularnych u pacjentów z jednoznacznym uczuleniem stwierdzonym na podstawie badania i testów z ekstraktami. 12. Wybór rodzaju testu molekularnego zależy od analizy klinicznej oraz jego składu i jakości. 13. Lekarze POZ są dość dobrze przygotowani do rozpoznania i leczenia ANN, lecz potrzeba nieustannych działań edukacyjnych i budowania współpracy z alergologami w zakresie AIT. 14. Nie zaleca się, aby lekarz POZ samodzielnie kwalifikował do AIT. 15. Wypracowanie standardów współpracy między lekarzem POZ a alergologiem poprawi diagnostykę, leczenie oraz skuteczność i komfort terapii. 16. Współpraca pozwoli na zmniejszenie zapotrzebowania na leki objawowe, zmniejszenie chorobowości i obciążenie systemu opieki zdrowotnej. 17. W przyszłości możliwe będzie wykorzystanie technologii cyfrowej w spersonalizowanym leczeniu pacjentów AIT.
PTA/PTChP/ PTMR 2023 (Polska)	<u>Wytyczne kliniczne: Standardy rozpoznawania i leczenia astmy:</u> <i>Immunoterapia swoista, prowadzona pod kontrolą alergologa, powinna być stosowana u pacjentów, którzy chorują na alergiczny nieżyt nosa i astmę oskrzelową. Może być stosowana u pacjentów z astmą dobrze kontrolowaną. Zmniejsza liczbę zaostrzeń, poprawia kontrolę astmy oraz zmniejsza zapotrzebowanie na leki doraźne. Pozwala także na zmniejszenie dawek leków kontrolujących chorobę.</i> <i>Immunoterapia swoista stosowana u pacjentów, którzy chorują na alergiczny nieżyt nosa, a nie chorują na astmę, może znacząco zmniejszyć ryzyko zachorowania na astmę.</i> <i>Wydaje się, że największą skuteczność ma immunoterapia podskórna. Dane dotyczące immunoterapii podjęzykowej są mniej pewne.</i> Rekomendacje powstały zgodnie z procedurą Delphi. Eksperti i autorzy rekomendacji odnieśli się do każdego z punktów rekomendacji wg GRADE.
ARIA 2019 (Polska)³	<u>ARIA 2019 – zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa.</u> <u>W wytycznych wyodrębniono populację dzieci.</u> <i>Immunoterapia alergenowa (AIT) to sprawdzona metoda leczenia ANN i astmy. Może być podawana drogą podjęzykową (SLIT) lub podskórną (SCIT). Skuteczność tej metody, wykazana w badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby losowej (DB-PC-RCT), została potwierdzona w badaniach, w których wykorzystano bazy danych dotyczących recept, i znajduje odzwierciedlenie w rzeczywistej praktyce klinicznej. W większości krajów AIT jest droższa niż inne metody leczenia ANN lub astmy, dlatego powinna być rozważana w ramach koncepcji leczenia stratyfikacyjnego.</i> <i>[...] AIT rekomenduje się jako metodę równoważną i równoległą do farmakoterapii. W wytycznych ARIA immunoterapia alergenowa została uwzględniona dopiero w przypadku istotnego nasilenia objawów (VAS 5 i więcej) przy nieskuteczności farmakoterapii.</i> <u>Stosowane alergeny</u> • Odpowiedni wyciąg alergenowy – decyzja o zleceniu AIT powinna zostać podjęta na podstawie obecności objawów podczas kontaktu z alergenem, stwierdzenia uczulenia na dany alergen oraz dostępności dobrej jakości ekstraktów alergenowych, w miarę możliwości standaryzowanych. • Ekstrapolacja na produkty nieprzebadane – skuteczność i bezpieczeństwo preparatów stosowanych w AIT wymaga potwierdzenia zgodnie z wymogami regulacyjnymi. Ekstraktów alergenowych nie można uznawać za leki generyczne. W Unii Europejskiej skuteczność każdego produktu alergenowego (pojedynczego lub mieszaniny) musi zostać wykazana odrębnie, z zastrzeżeniem wyjątków określonych przez Europejską Agencję Leków (EMA) lub Paul Ehrlich Institute (PEI). Wyjątki te dotyczą homologicznych grup definiujących alergeny o znaczącej klinicznej reaktywności krzyżowej. • Mieszanie wyciągów alergenowych – nie ma dowodów na to, że mieszanie różnych alergenów przynosi taki sam efekt jak odrębne podawanie poszczególnych alergenów (...). • Produkty dla wskazanych pacjentów (NPP) – w wielu krajach w celu indywidualizacji leczenia stosuje się tzw. produkty dla wskazanych pacjentów. Procedura ta wymaga jednak odpowiednio zaprojektowanych badań klinicznych potwierdzających jej skuteczność oraz danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej. NPP są wprowadzane do obrotu jako odstępstwo od przepisów prawa Unii Europejskiej w sprawie ekstraktów alergenowych.

³ Cytaty pochodzą z pracy: Samoliński B., et al. ARIA 2019 – zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa – Polska. Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology 2019; 6, 4: 111–126. doi: <https://doi.org/10.5114/pja.2019.91214>. Są to polskie wytyczne opracowane w oparciu o wytyczne ogólnoświatowe: Bachert C. et al. 2019 ARIA Care pathways for allergic rhinitis.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Pacjenci uczuleni na wiele alergenów – pacjenci są często uczuleni (w mechanizmie IgE-zależnym) na wiele alergenów (tzw. uczulenie wieloważne), ale nie wszystkie z tych uczuleń mogą mieć znaczenie kliniczne. Dlatego istotne jest stosowanie w AIT alergenów wywołujących objawy alergiczne, a nie jedynie uczulenia nieistotne klinicznie. Pojedyncze ekstrakty alergenowe są skuteczne u pacjentów z alergią wieloważną.</i> <u>Stratyfikacja pacjentów z alergią przy kwalifikacji do AIT:</u> 1. Dokładna diagnoza oparta na wywiadzie, punktowych testach skórnych lub obecności swoistych przeciwciał w klasie IgE w surowicy oraz w razie potrzeby na komponentach diagnozie in vitro. W rzadkich przypadkach mogą być potrzebne próby prowokacyjne 2. Potwierdzone wskazania – alergiczny nieżyt nosa i spojówek i/lub astma 3. Objawy alergiczne wywołane przede wszystkim kontaktem z alergenem 4. Stratyfikacja pacjentów – słaba kontrola objawów pomimo odpowiedniej farmakoterapii zgodnej z wytycznymi, przy przestrzeganiu planu leczenia w sezonie alergicznym i/lub zmiana naturalnej historii choroby alergicznej. Technologia mobilna może mieć kluczowe znaczenie dla stratyfikacji pacjentów (biomarker mHealth) 5. Potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa produktu AIT za pomocą odpowiednich badań 6. Wspólne podejmowanie decyzji – punkt widzenia pacjenta (i opiekuna) stanowi istotny element <i>W niektórych przypadkach AIT może być zalecana pacjentom, u których ANN jest kontrolowany za pomocą farmakoterapii, np. tym, u których może wystąpić astma indukowana przez czynniki środowiskowe. Immunoterapię alergenową należy rozważyć nawet przy umiarkowanej postaci ANN (...)</i> <i>Immunoterapia alergenowa u dzieci jest skuteczna, jej efekty utrzymują się długo po zakończeniu terapii. (...). Immunoterapię alergenową można zatem zastosować u dzieci z umiarkowaną lub ciężką postacią ANN, która nie jest kontrolowana za pomocą farmakoterapii. U takich dzieci bez objawów astmy należy wziąć pod uwagę możliwość zapobiegania jej wystąpieniu, chociaż konieczne są dalsze badania w tym zakresie.</i>
TTAIT 2025 (Europa) (Sponsor: ALK-Abelló)	Position paper <u>Poprawa leczenia pacjentów z chorobami alergicznymi w Europie – stanowisko grupy eksperckiej (think tank) dotyczące immunoterapii alergenowej.</u> 1. Pacjent do immunoterapii alergenowej (AIT) musi zostać zidentyfikowany możliwie jak najwcześniej poprzez właściwą diagnostykę. Potrzebne są dalsze dane dotyczące AIT w określonych grupach wiekowych, takich jak osoby starsze (>60 lat) oraz młodsze dzieci (<5 lat). Należy lepiej określić pacjentów, którzy odnoszą największe korzyści z AIT, a odpowiednio wytyczne powinny to jasno wskazywać. 2. Aby poprawić przestrzeganie zaleceń i kontynuację leczenia AIT, pacjenci powinni być regularnie monitorowani podczas wizyt kontrolnych oraz mieć zapewniony dostęp do odpowiednich narzędzi IT, takich jak aplikacje na smartfony. Szkolenie w zakresie AIT dla lekarzy, do których pacjenci zgłaszają się w pierwszej kolejności – głównie lekarzy rodzinnych – powinno zostać ulepszone, a pediatry powinni być aktywnie włączeni, aby zapewnić wczesne rozpoczęcie leczenia i wykorzystanie efektów prewencyjnych AIT. 3. Aby zastosować właściwy produkt u właściwego pacjenta, konieczne są bardziej szczegółowe wytyczne naukowe dotyczące oceny dowodów z badań DBPC zgodnie z kluczowymi kryteriami. Preferowane powinny być produkty posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Niezależne organizacje zrzeszające pracowników ochrony zdrowia, takie jak EAACI, mogą oceniać dostępne dane dotyczące produktów zawierających alergeny traw, drzew i roztoczy kurzu domowego – czyli najczęstszych źródeł uczuleń – natomiast organy krajowe mogą uzupełniać te dane o alergeny istotne lokalnie. 4. Jako główne wyzwania w praktycznym stosowaniu AIT wskazano: • przestrzeganie zaleceń (adherence), • właściwość przepisywania leku (odpowiedni produkt dla odpowiedniego pacjenta), • wczesne rozpoczynanie leczenia w celu wykorzystania efektów prewencyjnych AIT. 5. Aby osiągnąć te cele, eksperci zgodzili się, że należy podnieść poziom szkolenia alergologicznego dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, w tym pediatrów, oraz opracować bardziej szczegółowe wytyczne naukowe dotyczące wyboru odpowiednich produktów, aby uzyskać jak największe możliwe korzyści z AIT dla każdego pacjenta indywidualnie.
AAO-HNS 2024, (USA)	<u>Wytyczne Kliniczne: Immunoterapia w alergii wziewnej.</u> <u>Grupa docelowa niniejszych wytycznych są wszystkie osoby w wieku 5 lat i starsze z alergicznym nieżytem nosa (ANN), z astmą alergiczną (AA) lub bez niej, które są kandydatami do immunoterapii lub są już leczone immunoterapią z powodu alergii wziewnych</u> 1. Kwalifikacja do AIT Lekarze powinni zaoferować lub skierować pacjentów z alergicznym nieżytem nosa (z lub bez astmy) do specjalisty oferującego immunoterapię, jeśli objawy są niewystarczająco kontrolowane lub pacjent preferuje immunomodulację. (Rekomendacja) 2. Kto nie powinien otrzymywać AIT Nie należy rozpoczynać immunoterapii u pacjentów w ciąży, z niekontrolowaną astmą lub niezdolnych do tolerowania epinefryny w iniekcji. (Rekomendacja) 3. Kto być może nie powinien otrzymywać AIT Można rozważyć nieinicjowanie AIT u pacjentów stosujących beta-blokery, z historią anafilaksji, z immunosupresją lub z eozynofilowym zapaleniem przełyku (dotyczy tylko SLIT). (Opcja)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	4. Ocena astmy przed i w trakcie AIT Należy ocenić objawy astmy przed rozpoczęciem immunoterapii i przed każdą kolejną dawką. (Rekomendacja) 5. Edukacja o SCIT vs SLIT Należy edukować pacjentów o różnicach między SCIT a SLIT (w tym postaciach płynne i tabletki), obejmujących ryzyko, korzyści, wygodę i koszty. (Rekomendacja) 6. Edukacja o właściwościach prewencyjnych AIT Należy informować pacjentów o możliwości: (1) zapobiegania nowym uczuleniom, (2) zmniejszania ryzyka rozwoju astmy, (3) modyfikacji naturalnego przebiegu choroby. (Rekomendacja) 7. Terapia przed- i okołosezonowa (SLIT) Należy oferować pacjentom z sezonowym alergicznym nieżytem nosa leczenie przed- i okołosezonowe. (Rekomendacja) 8. Dobór klinicznie istotnych alergenów Należy ograniczyć leczenie do alergenów zgodnych z historią pacjenta i potwierdzonych w testach. (Rekomendacja) 9. Leczenie pacjentów uczulonych na wiele alergenów Można stosować ograniczoną liczbę alergenów u pacjentów uczulonych na wiele alergenów. (Opcja) 10. Reakcje miejscowe i eskalacja dawki Należy kontynuować eskalację lub leczenie podtrzymujące mimo wystąpienia miejscowych reakcji. (Rekomendacja) 11. Rozpoznawanie i leczenie anafilaksji Lekarz musi umieć rozpoznać i leczyć anafilaksję podczas testów lub podawania AIT. (Silna rekomendacja) 12. Wykonywanie ponownych testów alergicznych podczas AIT Należy unikać powtarzania testów alergicznych jako oceny skuteczności AIT, chyba że wystąpią nowe narażenia środowiskowe lub utrata kontroli objawów. (Rekomendacja) 13. Czas trwania AIT U pacjentów z kontrolą objawów należy prowadzić AIT przez co najmniej 3 lata, a dalszy czas zależnie od odpowiedzi pacjenta. (Rekomendacja) <u>Główne poziomy siły zaleceń i ich znaczenie:</u> 1. Silna rekomendacja: • Korzyści zdecydowanie przewyższają ryzyko (lub odwrotnie). • Wysoka jakość dowodów (Grade A lub B). 2. Rekomendacja: • Korzyści przeważają nad ryzykiem, ale dowody są mniej pewne (Grade B lub C). 3. Opcja: Dowody są słabe lub niejednoznaczne (Grade D lub brak wyraźnej przewagi metody).
ARIA 2019, 2024 (Świat)	<u>Wytyczne Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) dotyczące AIT.</u> <u>W wytycznych wyodrębniono populację dzieci:</u> 1. U dzieci immunoterapia alergenowa (AIT) jest skuteczna, co wykazano w randomizowanych badaniach klinicznych (RCT), i może mieć długoterminowe efekty utrzymujące się po zakończeniu leczenia. Niedawne badanie nad SLIT (podjęzykową immunoterapią alergenową), wcześniejsze badanie nad podskórną immunoterapią pyłkiem traw u dzieci oraz metaanaliza dostarczyły pewnych dowodów na to, że AIT może opóźniać lub zapobiegać rozwojowi astmy u dzieci. Jednak: a) metaanaliza wykazała ograniczone zmniejszenie krótkoterminowego ryzyka rozwoju astmy u dzieci z alergicznym nieżytem nosa (AR), bez jasnych korzyści w dłuższej perspektywie, oraz b) koszty terapii mogą być zbyt wysokie dla systemów opieki zdrowotnej ze względu na bardzo dużą liczbę potencjalnych pacjentów i niepewność co do opłacalności leczenia. 2. Dlatego AIT może być rozpoczęta u dzieci z umiarkowanym/ciężkim AR, które nie są kontrolowane za pomocą farmakoterapii. U takich dzieci bez objawów astmy należy rozważyć możliwość zapobiegania jej wystąpieniu, choć potrzebne są dalsze badania, zanim będzie można sformułować jednoznaczne zalecenie. 3. Dolna granica wieku dla rozpoczęcia AIT nie została jednoznacznie ustalona. W wielu krajach produkty są zarejestrowane do stosowania u dzieci bez określonego dolnego limitu wiekowego. Prospektywne badania obserwacyjne i/lub rejestry mogą pomóc potwierdzić bezpieczeństwo i skuteczność AIT u najmłodszych pacjentów – być może już od 3. roku życia. 4. AIT stanowi przykład medycyny precyzyjnej, ponieważ uwzględnia indywidualny profil uczuleń i współchorobowości pacjenta, zarówno w danym momencie, jak i w odniesieniu do naturalnego przebiegu choroby. 5. Pośrednie, ale istotne dane dostarczają wskazówek, które dzieci mogą odnieść największe korzyści z AIT: a) ciężkość alergicznej choroby układu oddechowego jest powiązana z jej przewlekłością, b) rozszerzanie się epitopów i rozwój nowych uczuleń sugerują korzyść z wczesnej interwencji, c) wpływ AR na wyniki szkolne i edukację przemawia za koncentracją leczenia wokół etapów rozwoju i kariery. 6. (...) rozważenie AIT na wczesnym etapie – z uwzględnieniem ryzyka, a nie tylko ciężkości choroby, jako kluczowego kryterium selekcji – może zmaksymalizować wpływ leczenia na naturalny przebieg choroby oraz na jej koszty i obciążenia.

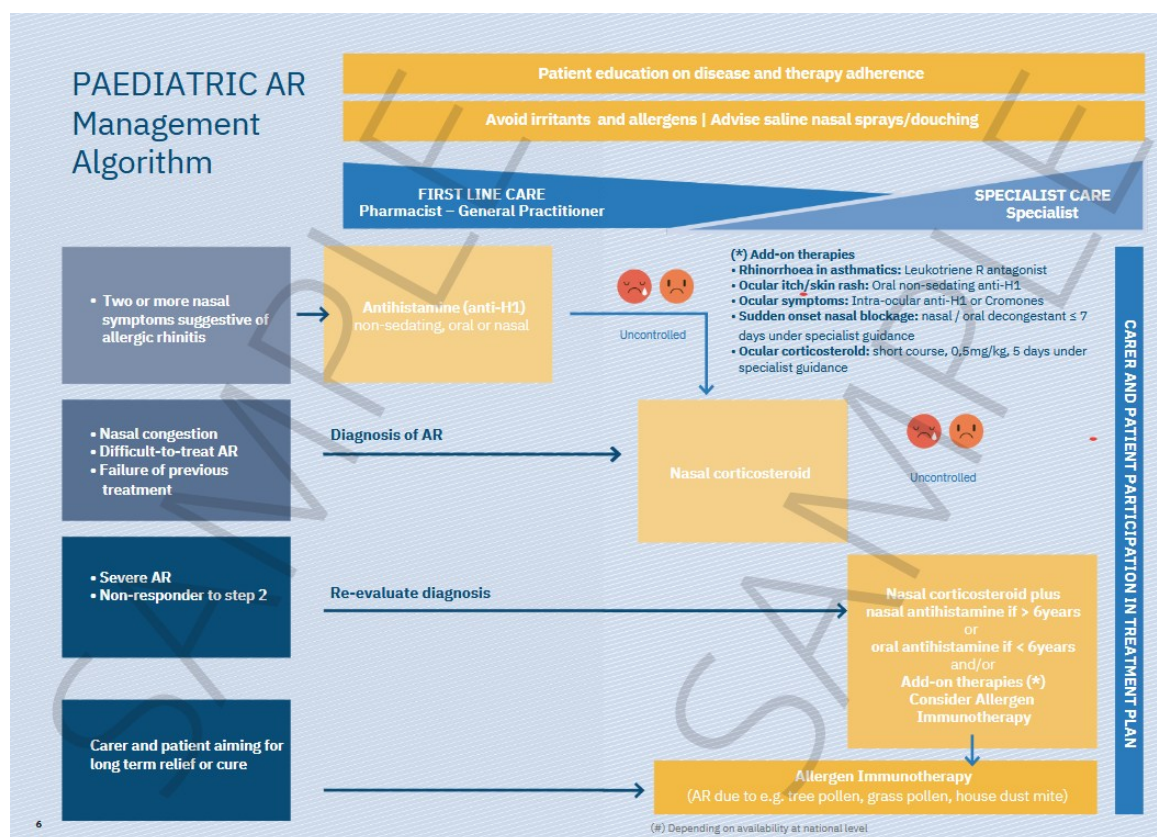
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	7. Potrzebne są dalsze badania w celu dokładniejszego scharakteryzowania długoterminowych efektów AIT. Takie badania nie mogą być randomizowane ani, tym bardziej, zaślepiene. Dlatego należy wykorzystywać podejścia obserwacyjne, takie jak badania rejestrowe. <u>Koncepcje rozwoju cyfrowo wspieranych, zorientowanych na pacjenta, wspomaganych sztuczną inteligencją ścieżek opieki ARIA</u> 1) Indywidualizowane podejście do leczenia Immunoterapia alergenowa powinna być dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjenta, uwzględniając jego profil alergiczny, nasilenie objawów oraz odpowiedź na dotychczasowe leczenie. Wsparcie cyfrowe i narzędzia sztucznej inteligencji mają pomóc lekarzom w optymalizacji terapii. 2) Wczesne wdrożenie terapii u dzieci i młodzieży U pacjentów pediatrycznych z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa (ANN), który nie jest kontrolowany farmakologicznie, zaleca się rozważenie AIT, szczególnie ze względu na jej potencjał zapobiegania rozwojowi astmy. 3) Wybór odpowiedniej formy immunoterapii SLIT (sublingualna immunoterapia) i SCIT (podskórna immunoterapia) są rekomendowane w zależności od wskazań klinicznych, preferencji pacjenta oraz profilu bezpieczeństwa. SLIT cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa i może być stosowana także w domu po pierwszej dawce pod nadzorem lekarza. 4) Monitorowanie terapii i przestrzeganie planu leczenia Utrzymanie zgodności z planem AIT jest kluczowe dla osiągnięcia skuteczności. Cyfrowe narzędzia monitorujące umożliwiają ocenę postępów terapii i szybkie reagowanie na ewentualne problemy. 5) Bezpieczeństwo i ryzyko niepożądanych reakcji Immunoterapia jest generalnie bezpieczna, a poważne działania niepożądane są rzadkie. Lokalna reakcja w miejscu aplikacji jest częsta, zwłaszcza na początku terapii. Wsparcie cyfrowe może pomóc w szybkim rozpoznawaniu i minimalizowaniu ryzyka. 6) Zalecenia dotyczące długości terapii Terapia powinna trwać co najmniej 3 lata, aby zapewnić długotrwałą tolerancję i korzyści zdrowotne, które utrzymują się nawet po jej zakończeniu. 7) Zintegrowana opieka i wielodyscyplinarne podejście Immunoterapia powinna być częścią kompleksowego programu leczenia alergii, uwzględniającego edukację pacjenta, farmakoterapię, unikanie alergenów i współpracę między specjalistami.
ICAR-AR 2023 (Świat)	<u>Międzynarodowy konsensus dotyczący alergicznego nieżytku nosa.</u> <u>Nie wyodrębniono populacji dziecięcej.</u> 1. Konwencjonalna immunoterapia podskórna (SCIT): • Zbiorcza ocena jakości dowodów: A (Poziom 1: 2 badania, poziom 2: 46 badań, poziom 3: 29 badań) • Korzyści: SCIT zmniejsza nasilenie objawów oraz zapotrzebowanie na leki – wykazano to w wielu badaniach wysokiej jakości. • Ryzyko: SCIT wiąże się z częstymi reakcjami miejscowymi oraz rzadkimi reakcjami ogólnoustrojowymi, które mogą być ciężkie lub potencjalnie śmiertelne, jeśli nie zostaną odpowiednio opanowane. Ryzyko to należy omówić z pacjentem przed rozpoczęciem leczenia. • Ocena korzyści względem ryzyka: Dla pacjentów z objawami utrzymującymi się przez kilka tygodni w roku, którzy nie uzyskują wystarczającej ulgi dzięki leczeniu objawowemu lub wolą terapię immunomodulacyjną – korzyści z SCIT przewyższają ryzyko. Szczególnie należy uwzględnić możliwość wtórnych efektów modyfikujących przebieg choroby, zwłaszcza u dzieci i młodzieży. • Oceny wartościujące: Konieczne jest podejście uwzględniające preferencje pacjenta. Leki objawowe wiążą się z mniejszym ryzykiem i obciążeniem, ale mają również niższy potencjał korzyści, nie zapewniając modyfikacji przebiegu choroby. Czasochłonność SCIT może być barierą dla części pacjentów. Siła dowodów oraz relacja korzyści do kosztów przemawiają za refundacją SCIT. • Poziom zaleceń: ○ Silna rekomendacja dla SCIT jako opcji uwzględniającej preferencje pacjenta w leczeniu alergicznego nieżytku nosa (AR). ○ Silna rekomendacja dla SCIT w porównaniu do braku leczenia ANN. ○ Opcja: SCIT zamiast SLIT w leczeniu ANN. • Interwencja: SCIT jest odpowiednią opcją terapeutyczną dla pacjentów, u których leczenie objawowe nie przynosi ulgi, którzy wolą terapię immunomodulacyjną, wymagają leczenia przez wiele tygodni w roku lub chcą skorzystać z potencjalnych efektów modyfikujących przebieg choroby. 2. Immunoterapia podjęzykowa (SLIT): • Zbiorcza ocena jakości dowodów: A (Poziom 1: 17 badań, poziom 2: 12 badań, poziom 4: 1 badanie). Ze względu na heterogeniczność raportów z badań nad SLIT, trudno jest jednoznacznie oddzielić dane ogólne od danych dotyczących SLIT w postaci roztworów wodnych i tabletek. • Korzyści: SLIT poprawia wyniki oceny objawów u pacjentów, nawet gdy stosowana jest jako terapia uzupełniająca do leków ratunkowych. Zmniejsza zapotrzebowanie na leki. Efekt terapeutyczny utrzymuje się przez co najmniej 2 lata po zakończeniu 3-letniego cyklu leczenia. U pacjentów z alergicznym nieżytem nosa (AR) istnieją pewne

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	dowody na to, że SLIT zmniejsza częstość występowania astmy oraz rozwój nowych uczuleń do 2 lat po zakończeniu terapii. Korzyści są na ogół większe niż w przypadku farmakoterapii pojedynczym lekiem, choć mogą być mniejsze niż w przypadku SCIT (dowody niskiej jakości). - Ryzyko: Minimalne – bardzo częste, ale łagodne działania niepożądane o charakterze miejscowym; bardzo rzadko występują ogólnoustrojowe działania niepożądane. SLIT wydaje się bezpieczniejsza niż SCIT. - Ocena korzyści względem ryzyka: Korzyść w porównaniu z placebo jest niewielka, ale rzeczywista i występuje dodatkowo względem poprawy osiąganej dzięki lekom. Efekt terapeutyczny utrzymuje się przez co najmniej 2 lata po zakończeniu leczenia. Ryzyko działań niepożądanych jest minimalne w przypadku SLIT, większe w przypadku SCIT. - Oceny wartościujące: SLIT poprawia objawy u pacjentów przy niskim ryzyku działań niepożądanych. - Poziom zaleceń: Silna rekomendacja stosowania tabletek SLIT z pyłkiem traw, ambrozji, roztoczy kurzu domowego (HDM – ang. house dust mite) oraz roztworu wodnego z pyłkiem drzew (...) - Interwencja: Zaleca się stosowanie SLIT (tabletki lub roztwory wodne) u dzieci i dorosłych z sezonowym i/lub całorocznym alergicznym nieżytem nosa, którzy chcą zmniejszyć swoje objawy i zużycie leków, a także ewentualnie zmniejszyć ryzyko rozwoju astmy lub nowych alergii. 2a. Tabletki do immunoterapii podjęzykowej: - Zbiorcza ocena jakości dowodów: A (Poziom 1: 11 badań, poziom 2: 4 badania) - Korzyści: Poprawa objawów, zmniejszenie stosowania leków ratunkowych, poprawa jakości życia. - Ryzyko: Reakcje miejscowe w miejscu podania (jama ustna), niskie ryzyko anafilaksji. - Ocena korzyści względem ryzyka: Korzyści przewyższają ryzyko. - Oceny wartościujące: Przydatne dla pacjentów z ciężkimi lub opornymi objawami alergicznego nieżyty nosa. - Poziom zaleceń: Silna rekomendacja. - Interwencja: Zaleca się stosowanie tabletek SLIT u pacjentów z ciężkimi lub opornymi objawami AR. Ze względu na rzadkie, ale poważne ryzyko anafilaksji, w oznakowaniu FDA dla zatwierdzonych tabletek zaleca się posiadanie automatycznego wstrzykiwacza adrenaliny. Rekomendacje opracowano na podstawie metodologii EBRR (ang. Evidence-Based Review with Recommendation). <u>Siła zaleceń:</u> - Silna rekomendacja – wysoka jakość dowodów i jednoznaczna przewaga korzyści nad ryzykiem. - Rekomendacja–umiarkowana jakość dowodów i przewaga korzyści, ale z większą niepewnością. - Opcja –dowody są ograniczone lub wyniki równoważą się, więc decyzja powinna być dostosowana do indywidualnych preferencji pacjenta. - Rekomendacja przeciw –szkody przewyższają korzyści lub brak jest wystarczających danych potwierdzających skuteczność.
AAO 2023 (USA)	<u>Sezonowe / całoroczne alergiczne zapalenie spojówek</u> <u>W wytycznych nie wyodrębniono populacji dzieci</u> - Konsultacja z alergologiem lub dermatologiem może być pomocna u pacjentów, u których choroba nie jest wystarczająco kontrolowana za pomocą leków miejscowych i doustnych leków przeciwhistaminowych. - Immunoterapia swoista alergenowa, polegająca na podawaniu stopniowo zwiększanych dawek alergenu drogą podskórną lub podjęzykową w celu uzyskania hipoalergizacji, jest skuteczna (I+, umiarkowana jakość dowodów, silna rekomendacja), ale jej stosowanie może być ograniczone przez koszty, konieczność długotrwałego zaangażowania pacjenta oraz ryzyko wystąpienia anafilaksji (I-, umiarkowana jakość dowodów, rekomendacja uznaniowa). - Immunoterapia swoista alergenowa przynosi korzyści w redukcji objawów alergicznego zapalenia spojówek, szczególnie u dzieci. Zarówno podskórna, jak i podjęzykowa immunoterapia wykazały skuteczność w zmniejszaniu nasilenia objawów oraz zapotrzebowania na leki u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i spojówek. (I-, umiarkowana jakość dowodów, silna rekomendacja) Wytyczne opracowane wg SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) oraz GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). <u>Siła rekomendacji:</u> Strong (silna), Discretionary (warunkowa/uznaniowa) <u>Jakość dowodów:</u> I++ – Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT o bardzo niskim ryzyku błędów, I+ – Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy RCT lub RCT o niskim ryzyku błędów, I- – Metaanalizy, przeglądy RCT lub RCT o wysokim ryzyku błędów, II++ – Wysokiej jakości przeglądy badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych; bardzo niskie ryzyko błędów i silne prawdopodobieństwo związku przyczynowego, II+ – Dobrze przeprowadzone badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne; umiarkowane prawdopodobieństwo związku przyczynowego, II- – Badania o wysokim ryzyku błędów, w których związek przyczynowy jest wątpliwy, III – Badania nieanalityczne (np. opisy przypadków, serie przypadków)
DGAKI i in. 2022 (Niemcy)	<u>Wytyczne dotyczące immunoterapii alergenowej w chorobach alergicznych zależnych od IgE:</u> W przypadku sezonowego alergicznego nieżyty nosa (ARC) na pyłki drzew z rodziny brzoźowatych (Betulaceae), immunoterapia alergenowa (AIT) powinna być prowadzona u dorosłych, jeśli są ku temu wskazania, z użyciem preparatów o udowodnionej skuteczności. AIT z zastosowaniem pyłków drzew może być rozważana u dzieci i młodzieży. W przypadku dobrze lub częściowo kontrolowanej astmy sezonowej

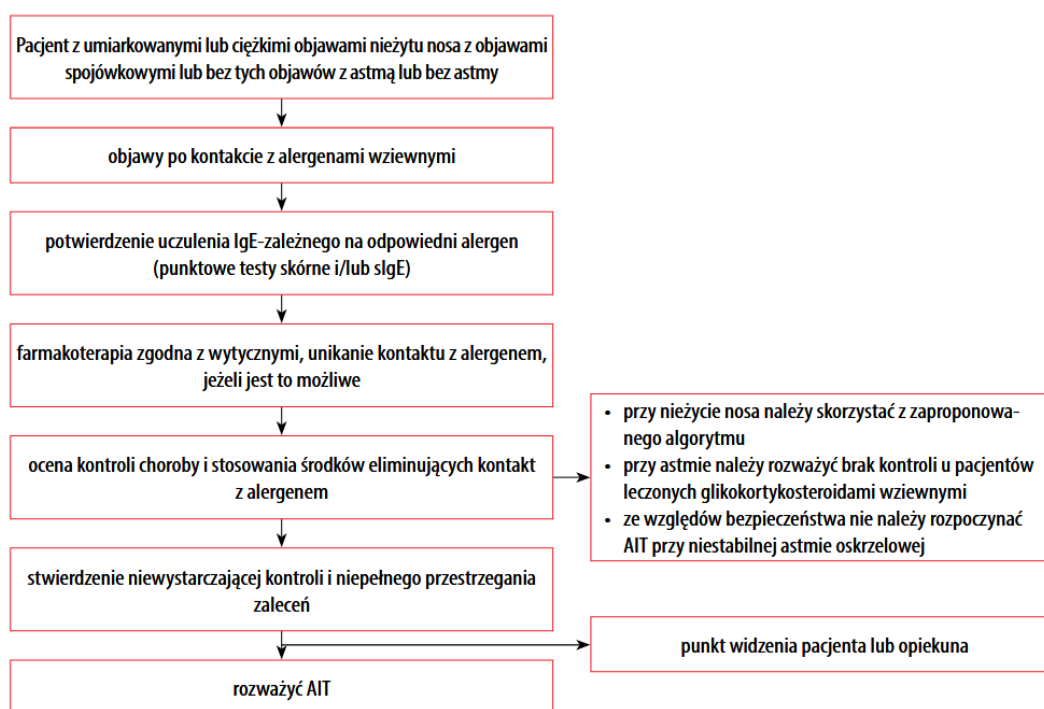
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	spowodowanej alergią na Betulaceae, AIT może być rozważana zarówno u dorosłych, jak i u dzieci/młodzieży. (konsensus, zgodność 89%) • Przy ustalaniu wskazań do rozpoczęcia AIT (terapii immunologicznej alergenowej) należy sprawdzić określone warunki wstępne oraz zastosować algorytm kliniczny. Należy również uwzględnić kryteria oceny indywidualnej przydatności pacjenta do AIT, a pacjent powinien być zaangażowany w proces podejmowania decyzji dotyczących opieki skoncentrowanej na pacjencie poprzez szczegółowe informacje i działania edukacyjne. (silna zgoda, 100% porozumienie) • Alergenów sezonowych i całorocznych nie należy nigdy łączyć w jednym ekstrakcie. Ponadto nie należy łączyć alergenów roztoczy z alergenami zwierząt, roztoczy z pleśnią ani pyłków z pleśnią ze względu na ryzyko enzymatycznej degradacji. (silna zgodność, 100%) • Należy przestrzegać Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) i ulotki dołączonej do preparatu SCIT. • W trakcie stosowania SCIT należy unikać czynników zwiększających ryzyko reakcji alergicznych (np. wysiłek fizyczny, sauna, spożycie alkoholu) na krótko przed oraz przez resztę dnia po podaniu iniekcji. Odstęp między iniekcją SCIT a planowanym szczepieniem powinien wynosić co najmniej 1 tydzień. Zaleca się zatem wykonywanie szczepień w fazie podtrzymującej SCIT. Szczepienia nagłe (np. tężec po urazie) można rozważyć w dowolnym momencie. W takim przypadku SCIT kontynuuje się zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL i ulotce. (silna zgodność, 100%) • Zarówno SCIT, jak i SLIT powinny być stosowane wyłącznie z preparatami, dla których istnieją wystarczające dowody bezpieczeństwa i skuteczności pochodzące z badań klinicznych. Wyjątki dotyczą rzadkich alergenów (nieobjętych niemieckim rozporządzeniem o alergenach terapeutycznych), dla których nie można przeprowadzić odpowiednio dużych badań z powodu braku wystarczającej liczby pacjentów. (silna zgodność, 100%) • Ponieważ SLIT jest prowadzona w warunkach domowych i bez bezpośredniego nadzoru medycznego, pacjent powinien zostać bardzo dokładnie i kompleksowo poinformowany o prawidłowym stosowaniu, możliwych działaniach niepożądanych, sposobach ich postępowania oraz czynnikach ryzyka. (silna zgodność, 100%) • Do przeprowadzania immunoterapii alergenowej (AIT) oraz leczenia ewentualnych działań niepożądanych należy zapewnić kompleksowe szkolenie personelu, stosowanie odpowiednich standardów bezpieczeństwa oraz szybkie wdrażanie niezbędnych środków ratunkowych, w tym wczesne podanie epinefryny domięśniowo. (silna zgodność, 100%) Wytyczne opracowane według standardów wytycznych typu S2k, zgodnie z ustandaryzowaną procedurą niemieckiej „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)”. Dokument powstał na podstawie konsensusu ekspertów. 100% aprobaty świadczy o wysokim poziomie porozumienia i zaufania do proponowanych zaleceń.
ARIA-EAACI 2021 (Świat)	<u>Zalecenia dot. ścieżek terapeutycznych z uwzględnieniem AIT wg połączonych towarzystw światowych (ARIA) i europejskich (EAACI):</u> 1. AIT (SLIT lub SCIT) jest sprawdzoną opcją terapeutyczną w leczeniu ANN, zapalenia spojówek i/lub astmy. 2. AIT jest jednak droższa niż leczenie objawowe chorób alergicznych (z wyłączeniem leków biologicznych). Zastosowanie AIT jest uzasadnione: (i) u pacjentów z nieżytem nosa niekontrolowanym w inny sposób za pomocą leczenia objawowego lub (ii) jako uzupełnienie regularnego leczenia astmy u pacjentów z astmą kontrolowaną lub częściowo kontrolowaną, uczulonych na roztocze kurzu domowego, w celu zmniejszenia zaostrzeń astmy, ratowania i kontrolowania leków i poprawy jakości życia. 3. Dokładna diagnoza oparta na wywiadzie, testach skórnych i/lub oznaczeniu swoistych IgE oraz, jeśli to możliwe, na testach in vitro z rozdzieleniem komponentów. W niektórych przypadkach, gdy wymienione narzędzia diagnostyczne nie pozwalają na precyzyjne rozpoznanie, może być konieczne przeprowadzenie testów prowokacyjnych (nosowych, ocznych, a w niektórych sytuacjach oskrzelowych). 4. Potwierdzone wskazania: alergiczny nieżyt nosa, zapalenie spojówek i/lub astma. 5. Objawy przeważnie wywołane przez ekspozycję na odpowiedni alergen. 6. Stratyfikacja pacjentów: • Niewystarczająca kontrola objawów nosowych lub ocznych pomimo stosowania optymalnej farmakoterapii zgodnej z wytycznymi oraz udokumentowanej adherencji do leczenia. • Wyjątki od wymogu optymalnego leczenia objawowego przed rozważeniem AIT obejmują nieakceptowalne działania niepożądane leków. • Astma alergiczna całkowicie kontrolowana podtrzymującym leczeniem astmy. 7. Dobra dokumentacja kliniczna skuteczności i bezpieczeństwa danego produktu AIT potwierdzona odpowiednimi badaniami. 8. Opinie pacjenta (oraz opiekuna) stanowią istotny element decyzji terapeutycznej. 9. Immunoterapia alergenowa (AIT) jest skuteczna, przynosi długoterminowe korzyści po zakończeniu leczenia i może opóźnić lub zapobiegać rozwojowi astmy. AIT może być rozpoczęta u dzieci z umiarkowanym lub ciężkim nieżytem nosa, który nie jest kontrolowany za pomocą odpowiedniego leczenia farmakologicznego zgodnie z wytycznymi. Wytyczne zostały opracowane przez wspólną grupę badawczą ARIA i EAACI na podstawie materiału wyjściowego grupy badawczej ARIA-MASK oraz wytycznych EAACI dotyczących immunoterapii alergenowej w oparciu o publikacje: Bousquet J, Pfaar O, Togias A, et al. (2019). ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. Allergy

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	2019; 74:2087–2102 oraz Agache, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma. Allergy, 2019;74:855-73.
EUFOREA 2021 (Europa)	<u>Alergiczny nieżyt nosa w dzieciństwie i nowy algorytm EUFOREA. Wytyczne dla populacji pediatrycznej:</u> Podczas gdy unikanie alergenów środowiskowych — trudne do osiągnięcia u wielu pacjentów — oraz leczenie objawowe (leki przeciwalergiczne i przeciwzapalne) mają na celu jedynie kontrolę objawów, swoista immunoterapia alergenowa, polegająca na podawaniu uczulonym pacjentom odpowiednich alergenów różnymi drogami, ma długofalowe cele. AIT nie tylko zmniejsza objawy, ale może modyfikować przebieg choroby (...). Wykazano, że u dzieci, podobnie jak u dorosłych, ta forma leczenia powoduje zmniejszenie nasilenia objawów i zapotrzebowania na leki nie tylko w czasie terapii, ale również przez co najmniej 2 lata po jej zakończeniu. (...). W przypadku alergii całorocznych (np. na roztocze kurzu domowego), zaleca się trzyletnie leczenie, by uzyskać trwałą tolerancję immunologiczną, mniejsze nasilenie objawów i mniejsze zapotrzebowanie na leki — efekty te mogą utrzymywać się przez lata po zakończeniu leczenia. Długoterminowe badania bezpieczeństwa u dzieci wskazują, że zarówno SLIT, jak i SCIT wywołują miejscowe działania niepożądane (w miejscu podania alergenu), szczególnie w pierwszych tygodniach terapii. Ciężkie ogólnoustrojowe reakcje niepożądane są bardzo rzadkie. Reakcje w jamie ustnej można ograniczyć, podając tabletkę do przedsionka jamy ustnej (między wewnętrzną stroną wargi a zębami), gdzie znajduje się więcej komórek dendrytycznych. Dlatego uznaje się, że ta forma leczenia jest bezpieczna od 5. roku życia. Biorąc pod uwagę, że u dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym objawy alergii mogą znacznie zaburzać aktywność dzienną i sen, a także zwiększają ryzyko rozwoju astmy wywołanej alergenami, należy rozważyć wdrożenie immunoterapii alergenowej najpóźniej po 2 latach od wystąpienia objawów alergicznych.
AAAAI i ACAA 2020 (USA)	<u>Nieżyt nosa 2020: Aktualizacja wytycznych praktycznych:</u> 1. Sugerujemy, aby AIT (podskórna lub podjęzykowa immunoterapia alergenowa w postaci tabletek) była oferowana pacjentom z umiarkowanym/ciężkim alergicznym nieżytem nosa (AR), którzy (1) nie osiągają kontroli objawów poprzez unikanie alergenów i/lub farmakoterapię lub (2) wybierają immunoterapię jako preferowaną metodę leczenia (np. z powodu chęci uniknięcia działań niepożądanych, kosztów lub długoterminowego stosowania farmakoterapii), i/lub (3) pragną skorzystać z potencjalnych korzyści immunoterapii w celu zapobiegania lub łagodzenia nasilenia chorób współistniejących, takich jak astma (Siła zalecenia: Warunkowe; poziom dowodów: Umiarkowana) 2. Sugerujemy, aby AIT (podskórna lub podjęzykowa immunoterapia alergenowa w postaci tabletek) była rozważana u pacjentów z kontrolowaną łagodną i umiarkowaną astmą współistniejącą z alergicznym nieżytem nosa (AR) (Siła zalecenia: Warunkowe, poziom dowodów: Umiarkowana) <u>Siła rekomendacji:</u> silna, warunkowa <u>Poziom dowodów:</u> wysoki: zalecenie oparte jest na wysokiej jakości dowodach, takich jak liczne wysoko oceniane randomizowane badania kontrolowane, przeglądy systematyczne lub metaanalizy; średni: zalecenie będzie prawdopodobnie oparte na nieco ograniczonych dowodach, takich jak mniejsza liczba lub jakość randomizowanych badań kontrolowanych lub badań kontrolowanych bez randomizacji; niski: zalecenie będzie prawdopodobnie oparte na bardzo słabych dowodach, takich jak badania nieeksperymentalne, rejestry lub badania porównawcze; bardzo niski: zalecenie oparte jest głównie na bardzo słabej jakości badaniach i/lub na opinii ekspertów; bez określenia pewności dowodów: gdy nie istnieją opublikowane badania lub dostępne dowody są bardzo ograniczone i/lub bardzo słabe, opracowano oświadczenie konsensusu bez kategorii pewności dowodów.

AAAAI – The American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; ACAA – American College of Allergy, Asthma, and Immunology; AGREE II – Appraisal of Guidelines Research and Evaluation; AIT – immunoterapia alergenowa (ang. allergen immunotherapy); AR – alergiczny nieżyt nosa (ang. allergic rhinitis); ARC – alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek (ang. allergic rhinoconjunctivitis); ARIA – ang. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma; AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften;; CBS – oświadczenie oparte na konsensusie (ang. consensus based statement); DGAKI – German Society of Allergy and Clinical Immunology; EAACI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology; EUFOREA – European Forum for Research and Education in Allergy and Airway; GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; ICAR-AR – International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis; PTA – Polskie Towarzystwo Alergologiczne; PTChP – Polskie Towarzystwo Chorób Płuc; RWE – dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real-world evidence); SCIT – immunoterapia podskórna (ang. subcutaneous immunotherapy); SLIT – immunoterapia podjęzykowa (ang. sublingual immunotherapy); VAS – wizualna skala analogowa (ang. visual analogue scale).



Rysunek 1. Algorytm leczenia alergicznego nieżytu nosa u pacjentów pediatrycznych (EUFOREA 2021).



Rysunek 2. Algorytm leczenia młodzieży i dorosłych (ARIA-2019 Polska).

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Purethal Brzoza Purethal Drzewa	Tak	Zgodnie z Obwieszczeniem MZ i Indekssem Leków MP obecnie ze środków publicznych w Polsce spośród wyciągów alergenowych należących do rodziny alergenów będących homologami alergenu brzozy w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat z AR/C finansowany jest jedynie preparat Purethal® (pojedyncze alergoidy pyłku brzozy oraz mieszanka alergoidów pyłku brzozy, olchy i leszczyny), zawierający 20 000 AUM w 1 ml zawiesiny do wstrzykiwań - wskazanie refundacyjne preparatu Purethal® dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji, tj. immunoterapii swoistej (leczenia odczulającego) alergii IgE-zależnej pochodzenia wziewnego, z objawami alergicznego nieżytu nosa, alergicznego zapalenia spojówek, astmy oskrzelowej o podłożu alergicznym (ChPL Purethal)	Wybór zasadny. Aktualnie preparat Purethal nie jest jedynym refundowanym komparatorem, od 1.10.2025 refundowany jest również produkt leczniczy Staloral 300 (wyjaśnienie pod tabelą).
Staloral 300 Brzoza, Allergovit Brzoza Allergovit Drzewa	Tak	(...) ze względu na dostępność tylko 1 refundowanego preparatu AIT, zwłaszcza w postaci preparatu SCIT, wielu pacjentów jest odczulanych w ramach rynku prywatnego produktem Staloral 300® (100% brzoza – kod 615) i Allergovit® (brzoza 100% lub mieszanka brzoza 35%, olcha 30% i leszczyna 35%) (Indeks Leków MP), stąd w przypadku wprowadzenia finansowania preparatu Itulazax® ze środków publicznych, część pacjentów, którzy dotychczas zdecydowałiby się na zakup preparatu z rynku prywatnego (m.in. ze względu na brak aktualnie finansowanych w odczulaniu na pyłek brzozy preparatów SLIT), rozpocząłby terapię refundowanym preparatem Itulazax®.	Preparaty dostępne w sektorze prywatnym, uwzględnione przez Wnioskodawcę w analizach jako komparatory dodatkowe. Aktualnie jeden z tych komparatorów - produkt leczniczy Staloral 300 jest już refundowany (wyjaśnienie pod tabelą). W związku z czym stanowi on drugi główny komparator (poza produktem Purethal).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r., obowiązującym od 1 października 2025 r., preparat Staloral 300 Brzoza znajduje się na wykazie leków refundowanych. Wnioskodawca pierwotnie uwzględnił Staloral 300 Brzoza w analizach jako komparator dodatkowy, zakładając jego dostępność wyłącznie w sektorze prywatnym. W związku z objęciem refundacją od 1 października 2025 r., preparat ten należy obecnie uznać za komparator główny, podobnie jak Purethal. W konsekwencji, w analizach dla Itulazax przyjęto, że komparatorami głównymi są obecnie Staloral 300 Brzoza oraz Purethal Brzoza, Purethal Drzewa, natomiast komparatorem dodatkowym pozostaje preparat Allergovit Brzoza, Allergovit Drzewa.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca, w oparciu o przegląd systematyczny literatury, przedstawił ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku brzozy białej (*Betula verrucosa*), zawierającego 12 SQ-Bet w liofilizacie podjęzykowym (Itulazax) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dzieci i młodzież w wieku 5-17 lat z alergicznym nieżytem nosa i/lub zapaleniem spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E).	- niewłaściwa populacja: np. chorzy z całorocznym AR, analiza pacjentów z różnymi uczuleniami w ramach jednej grupy, ujemny wynik testu skórno i/lub stężenia swoistych IgE, wszyscy pacjenci z astmą, - wiek chorych inny niż 5-17 lat, - populacja, w której rasa biała stanowi <50%,	-
Interwencja	Itulazax®, standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku brzozy białej (<i>Betula verrucosa</i>), zawierający 12 SQ - Bet w liofilizacie podjęzykowym (SLIT).		-
Komparatory	- komparator główny: Purethal® Brzoza i Purethal® Drzewa podawane we wstrzyknięciach podskórnych (SCIT), - komparator dodatkowy: Staloral 300® Brzoza (krople podjęzykowe), Allergovit® Brzoza i Allergovit® Drzewa (wstrzyknięcia podskórne),	niewłaściwy komparator (np. inne preparaty SLIT lub SCIT albo preparaty alergenowe stosowane w celu odczulania na inne alergeny),	W związku z objęciem od 1 października 2025 r. refundacją preparatu Staloral 300 Brzoza, produkt ten należy obecnie traktować jako komparator główny w ramach analiz porównawczych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<u>W ramach oceny skuteczności (oceniane razem lub oddzielnie):</u> • nasilenie objawów i/lub zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa i/lub zapaleniu spojówek i/lub astmie, • odsetek dni ciężkich/z dobrym samopoczuciem/bez objawów AR/C, • parametry związane z funkcjonowaniem dróg oddechowych (rynometria, spirometria, itp.), • odsetek zaostżeń astmy, odsetek nocnych wybudzeń z powodu astmy, odsetek dni bez objawów astmy, • zużycie leków doraźnych i/lub leków stosowanych przewlekłe w astmie, • jakość życia, • stężenie przeciwciał IgE, IgG4, czynników blokujących IgE. <u>W ramach oceny bezpieczeństwa:</u> • zdarzenia niepożądane łącznie, • zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu dla oceny bezpieczeństwa immunoterapii (m.in. reakcje anafilaktyczne, ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, zdarzenia leczone adrenaliną/epinefryną, ciężki miejscowy obrzęk, obrzęk jamy ustnej i/lub gardła, eozynofilowe zapalenie przełyku), • miejscowe zdarzenia niepożądane, • zgony.		-
Typ badań	Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako: • prospektywne, • z randomizacją, • z grupą kontrolną.	• badania przeprowadzone w komorze alergenowej • poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, • badanie opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), • badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych, • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, • badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia,	-
Inne kryteria	-	• doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań), • publikacje w językach innych niż język polski i język angielski.	-

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie pierwotne z randomizacją, TT-06 (Gappa 2025) porównujące stosowanie standaryzowanego wyciągu alergenowego 12 Bet SLIT (Itulazax) z placebo w analizowanej populacji chorych.

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca nie odnalazł badań porównujących ocenianą interwencję z wybranymi komparatorami we wnioskowanym wskazaniu. Nie odnaleziono także opracowań wtórnych

ani badań efektywności praktycznej spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Nie odnaleziono badań dla komparatorów, spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Wnioskodawca w ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawił:

- 2 publikacje dla interwencji:
 - Biedermann 2019 – randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie fazy III dotyczące stosowanie 12 SQ-Bet SLIT u pacjentów w wieku 12-65 lat (TT-04),
 - Biedermann 2021 – łączna analiza wyników badań Biedermann 2019 i Mäkelä 2018 w subpopulacji młodzieży w wieku 12-17 lat w grupie 12 SQ-Bet SLIT.
- 4 badania dla komparatorów, które były najbardziej zbliżone charakterystyką do predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia:
 - Buczyłko 2017– otwarte, randomizowane badanie fazy IV, przeprowadzone w 8 ośrodkach w Polsce, oceniające bezpieczeństwo standardowego i przyspieszonego schematu zwiększania dawki preparatu Purethal Brzoza,
 - Seidenberg 2009 – badanie oceniające zdarzenia niepożądane w czasie terapii preparatem Staloral u dzieci w wieku 5-17 lat,
 - Ereshko 2019 – badanie w populacji dzieci w wieku 5-18 lat z ARC wywołanym alergią na pyłek brzozy, leczonych preparatem Staloral (doniesienie konferencyjne)
 - EudraCT Number: 2021-002317-34 – randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, badanie kliniczne, oceniające bezpieczeństwo stosowania przyspieszonego schematu zwiększania dawki z zastosowaniem jednego stężenia preparatu alergenów pyłku brzozy (Allergovit Brzoza) w porównaniu do dwu-dawkowego schematu zwiększania dawki u dorosłych, młodzieży i dzieci z alergicznym nieżytem nosa lub alergicznym nieżytem nosa i spojówek, spowodowanymi uczuleniem na alergeny pyłku brzozy z dobrze kontrolowaną astmą alergiczną lub bez astmy.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, (PubMed), EMBASE (Elsevier) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących stosowania Itulazaxu we wnioskowanych wskazaniach. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 02.09.2025 r. (z aktualizacją w dniu 01.10.2025 r.). W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
TT-06 (Gappa 2025) Źródło finansowania: ALK-Abelló, Hørsholm	międzynarodowe, wieloośrodkowe (80 ośrodków), podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne fazy III liczba ramion: • 12 SQ-Bet SLIT 1, N=473 • PLA, N=479 typ hipotezy: superiority okres obserwacji: 1 rok	Grupa A: 12 SQ-Bet SLIT 1 tabl. dziennie, N=473 Grupa B: PLA 1 tabl. dziennie, N=479	Kryteria włączenia: • Dzieci dowolnej rasy/pochodzenia etnicznego w wieku ≥ 4 do <18 lat w dniu uzyskania świadomej zgody od rodzica/opiekuna; pacjent musi mieć ≥ 5 do <18 lat w dniu wizyty randomizacyjnej. • Udokumentowana, przez lekarza zdiagnozowana, klinicznie istotna historia umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek (AR/C) wywołanego pyłkiem brzozy (z astmą lub bez), pomimo stosowania leków łagodzących objawy w co najmniej: ▪ 1 poprzednim sezonie pylenia drzew dla dzieci w wieku 4–6 lat podczas badania przesiewowego, ▪ 2 poprzednich sezonach pylenia drzew dla dzieci w wieku 7–17 lat podczas badania przesiewowego. • Pozytywny test skórnego punktowy (SPT) na Betula verrucosa podczas badania przesiewowego. • Pozytywny wynik swoistego IgE (sIgE) przeciwko Bet v podczas badania przesiewowego.	<u>Pierwszorzędowy:</u> • Średnie dobowe nasilenie objawów (DSS) i zużycie leków (DMS) łącznie w ARC (TCS) w sezonie pylenia brzozy (BPS). <u>Pozostałe (wybrane):</u> • średnie dobowe nasilenie objawów (DSS) i zużycie leków przeciwalergiczných (DMS) w ARC łącznie (TCS) podczas TPS. • średnie dobowe nasilenie objawów ARC (DSS) podczas BPS i TPS, • średnie dobowe zużycie leków przeciwalergiczných w ARC (DMS) podczas BPS i TPS. <u>Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe:</u> • średnie dobowe nasilenie objawów (DSS) i zużycie leków przeciwalergiczných (DMS) w ARC łącznie (TCS) podczas AHPS i OPS. • średnie dobowe nasilenie objawów ARC (DSS) podczas AHPS i OPS,

			• Obecność jednego lub więcej z następujących elementów jakości życia według kwestionariusza Allergic Rhinitis Impact on Asthma (ARIA) z powodu AR/C podczas poprzedniego sezonu pylenia brzozy (BPS): ▪ Zaburzenia snu ▪ Ograniczenie codziennych czynności, aktywności rekreacyjnej i/lub sportu ▪ Ograniczenie nauki lub pracy ▪ Dokuczliwe objawy <u>Kryteria wykluczenia:</u> • Klinicznie istotna historia sezonowego AR/C (alergicznego nieżytu nosa i/lub zapalenie spojówek) wywołanego przez alergen inny niż pyłek drzew z grupy homologicznej brzozy, jeśli sezon jego występowania nakłada się na sezon pylenia brzozy (TPS – Tree Pollen Season). • Klinicznie istotna historia przewlekłego (całorocznego) AR/C wywołanego przez alergen, np. sierść i złośliwość zwierząt, na który pacjent jest narażony w czasie sezonu pylenia brzozy (TPS). • Jakiegokolwiek pogorszenie astmy (np. zaostrzenie), które wymagało leczenia w nagłym przypadku, hospitalizacji lub leczenia kortykosteroidami ogólnoustrojowymi w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją. • Obniżona funkcja płuc w dniu randomizacji, definiowana jako FEV1 <70% wartości przewidywanej. • U pacjentów z astmą ocena odbywa się podczas stosowania zwykłych leków na astmę po co najmniej 6-godzinny okresie odstawienia SABA (krótkodziałających beta2-mimetyków). • Kryterium to nie musi być spełnione, jeśli pacjent ma <7 lat, nie jest w stanie wykonać powtarzalnych manewrów FEV1 mimo instrukcji i nie jest uznany za chorego na astmę. • Trwające leczenie dowolnym produktem immunoterapii alergenowej. • Ciężkie przewlekłe zapalenie jamy ustnej. • Rozpoznanie eozynofilowego zapalenia przełyku. • Istotna historia reakcji alergicznej ogólnoustrojowej, np. anafilaksja z objawami sercowo-oddechowymi, uogólniona pokrzywka lub ciężki obrzęk twarzy, która według opinii badacza może stanowić podwyższone ryzyko bezpieczeństwa. • Leczenie immunosupresyjne (ATC L04 lub L01) w ciągu 3 miesięcy przed wizytą przesiewową.	• średnie dobowe zużycie leków przeciwalergiczych w ARC (DMS) podczas AHPS i OPS, • liczba dni ciężkich, liczba dni z dobrym samopoczuciem i liczba dni bez objawów podczas BPS i TPS, • odsetek pacjentów bez objawów i bez użycia leków objawowych podczas BPS i TPS, • średnie TCS według EAACI podczas BPS i TPS, • jakość życia według RQLQ (młodzież w wieku 12-17 lat) i PRQLQ (dzieci w wieku 5-11 lat) podczas BPS i TPS; • satysfakcja z leczenia według TSQM-9 na końcu badania, • ogólna ocena skuteczności przez pacjenta; <u>Immunologiczne punkty końcowe:</u> • zmiana stężenia przeciwciał IgE i IgG4 swoistych dla brzozy, olchy, leszczyny i dębu; • zmiana stężenia czynników blokujących IgE (IgE-BF) swoistych dla brzozy, olchy i leszczyny. <u>Eksploracyjne punkty końcowe:</u> • średnie nasilenie objawów astmy (DSS) podczas BPS i TPS, • zużycie SABA podczas BPS i TPS, • nocne wybudzenia z powodu astmy podczas BPS i TPS. <u>Bezpieczeństwo i tolerancja:</u> • ZN występujące w czasie leczenia, ZN związane z leczeniem, ciężkie ZN związane z leczeniem, ZN prowadzące do przerwania leczenia oraz czas do przerwania leczenia z powodu ZN; • ZN o szczególnym znaczeniu dla oceny bezpieczeństwa leku: systemowe reakcje alergiczne, w tym anafilaksje, zdarzenia leczone adrenaliną/epinefryną, ciężki miejscowy obrzęk lub obrzęk jamy ustnej i/lub gardła, eozynofilowe zapalenie przełyku, zespół alergii jamy ustnej, zaostrzenia astmy; • parametry życiowe, wyniki badania fizykalnego, FEV1, parametry laboratoryjne; • lokalne reakcje w miejscu aplikacji (zdefiniowane zgodnie z wcześniej określoną listą preferowanych terminów MedDRA).
--	--	--	--	---

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania opisane w ramach dodatkowych dowodów zostały opisane w rozdziale 7 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań randomizowanych według skali Jadad (maks. 5 pkt) oraz narzędzia Cochrane. Wg skali Jadad badanie TT-06 uzyskało 5 pkt (wysoka jakość). Wg skali Cochrane: w większości domen ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie; wyjątek stanowiła domena „Inne czynniki”, gdzie wskazano nieznane ryzyko związane ze sponsorem badania (podmiot odpowiedzialny leku Itulazax).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. *Badanie TT-06 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego według skali Cochrane w zakresie większości domen z wyjątkiem domeny „Inne czynniki”, w której uwzględniono nieznane ryzyko błędu systematycznego związane ze sponsorem badania, którym był podmiot odpowiedzialny leku Itulazax®.*
2. *Ocenę skuteczności w badaniu TT-06 przeprowadzono w populacji FAS-O (ang. full analysis set with observations), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i mieli co najmniej jeden zapis w dzienniku elektronicznym w okresie oceny skuteczności (różna liczba pacjentów w zależności od przyjętego okresu oceny). Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono natomiast w populacji SAF (ang. safety analysis set), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (Ni=473, Nk=479), która odpowiadała populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat, ITT).*
3. *Większość pacjentów w badaniu TT-06 była uczulona nie tylko na pyłek brzozy, ale również inne alergenów, co mogło zaburzać wyniki analiz, przy czym przeprowadzona analiza post-hoc w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego wykazała zbliżony poziom redukcji średniego nasilenia objawów i zużycia leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek (TCS) w porównaniu do PLA w sezonie pylenia brzozy (BPS) (odpowiednio MD=-1,35 pkt i MD=-1,29 pkt oraz -22,% i -22,4%), jednak wyniki w subpopulacji z uczuleniem jedynie na pyłek brzozy nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej z powodu zbyt małej liczebności próby (szerszy przedział ufności).*
4. *Pomimo wystarczającego do wykazania skuteczności i bezpieczeństwa okresu leczenia w ramach badania, wynoszącego ok. 12 miesięcy, nieznane jest działanie leku w dłuższym okresie obserwacji (zgodnie z ChPL Itulazax AIT powinno trwać 3 lata) oraz utrzymywanie się efektu po zakończeniu leczenia.*
5. *W badaniu TT-06 oceniono wiele punktów końcowych, niemniej pozostało kilka kwestii wymagających wyjaśnienia w kolejnych badaniach. Przede wszystkim badanie nie zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia skuteczności w leczeniu astmy (eksploracyjne punkty końcowe) i pomimo wykazania redukcji objawów u chorych z astmą, w dalszym ciągu nie wiadomo, czy 12 SQ-Bet SLIT zmniejsza ryzyko zachorowania na astmę u pacjentów z AR/C. Mając na uwadze znaczne różnice rozwojowe w populacji pediatrycznej oraz różnice w czasie trwania choroby - zakres wieku 5-17 lat jest dość szeroki i przydałaby się granulacja w celu odpowiedzi na pytanie, czy wcześniejsze zastosowanie AIT daje lepsze/gorsze wyniki skuteczności/bezpieczeństwa. W badaniu brakuje również informacji, u jakiego odsetka dzieci nastąpiło całkowite ustąpienie objawów choroby i rezygnacja z leczenia objawowego.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. *Populacja badania TT-06 (Gappa 2025) obejmuje dzieci i młodzież 5–17 lat z alergicznym nieżyciem nosa i/lub zapaleniem spojówek wywołanym homologami alergenu brzozy, z astmą lub bez oraz pacjentów monosensytyzowanych i wieloalergenowych. Należy jednak zwrócić uwagę, że w badaniu kwalifikowano pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AR/C, a brak jest odrębnych analiz skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupach pacjentów w zależności od ciężkości objawów, czy obecności astmy. Mimo tego populacja badania TT-06 jest uznana za ogólnie reprezentatywną dla populacji wnioskowanej, a kwalifikację pacjenta do leczenia preparatem Itulazax ocenia lekarz w praktyce klinicznej, uwzględniając stopień ciężkości objawów.*

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. *Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak jakichkolwiek badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego dla komparatorów (Purethal Brzoza, Purethal Drzewa, Staloral 300 Brzoza, Allergovit Brzoza i Allergovit Drzewa), tym samym uniemożliwiając przeprowadzenie porównania analizowanej interwencji (12 SQ-Bet SLIT) z wybranymi komparatorami*

w analizowanej populacji chorych. W związku z powyższym, niniejsza analiza jest oparta głównie na porównaniu 12 SQ-Bet SLIT z placebo na podstawie 1 badania RCT – TT-06, przy czym pacjenci w obu grupach mogli stosować ściśle określone leczenie objawowe.

2. Nie odnaleziono badań wtórnych oraz badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. badań, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo produktu leczniczego Itulazax w analizowanej populacji chorych w porównaniu do komparatorów. Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych również nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.
3. W ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono 6 badań, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo interwencji oraz komparatorów u dzieci i młodzieży, jednak żadne z nich nie spełniło kryteriów włączenia do części głównej przeglądu. Niemniej, należy zauważyć, że identyczny problem występował przy poprzednich wnioskach refundacyjnych i nie przeszkodziło to w wydaniu pozytywnych decyzji refundacyjnych (np. preparat Acarizax w leczeniu młodzieży i dorosłych uczulonych na roztocze kurzu domowego).
4. Pomimo braku możliwości ilościowego porównania interwencji z komparatorami (brak komparatora w postaci placebo), podjęto próbę jakościowego (opisowego) porównania preparatów na podstawie wyników badania TT-06 oraz zidentyfikowanych w ramach przeglądu dodatkowych dowodów naukowych. Wyniki tego porównania należy interpretować bardzo ostrożnie ze względu na szereg ograniczeń, takich jak różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów, projekcie i jakości badań, czasie leczenia, sposobie raportowania czy poziomie ekspozycji na alergen, która jest różna w zależności od sezonu i regionu geograficznego oraz innych czynników środowiskowych.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Wyniki badania Khinchi 2004 wskazują, że zarówno SLIT, jak i SCIT są klinicznie skuteczne w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek wywołanych pyłkiem brzozy, jednak skuteczność SLIT nie różni się istotnie od SCIT w analizowanej populacji. Autorzy jednak zaznaczają, że brak różnic statystycznych między terapiami nie oznacza ich równoważności, a potwierdzenie ewentualnych niewielkich różnic wymagałoby badań na większej liczbie pacjentów.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność eksperymentalna

Analizę skuteczności standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku brzozy białej (*Betula verrucosa*) 12 SQ-Bet SLIT w porównaniu do placebo u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy, przeprowadzono na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego TT-06.

Średnie nasilenie objawów i zużycie leków (TCS, ang. Total Combined Score)

W badaniu TT-06 12 SQ-Bet SLIT wykazał istotną statystycznie skuteczność w redukcji objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek w sezonie pylenia brzozy (BPS, ang. birch pollen season) oraz w sezonie pylenia traw (TPS, ang. tree pollen season). Średni TCS, obejmujący zarówno nasilenie objawów, jak i stosowanie leków objawowych, był IS niższy w grupie leczonej w porównaniu z placebo w sezonie BPS oraz TPS.

Różnica absolutna TCS w sezonie pylenia brzozy (BPS) wyniosła -1,29 pkt, co odpowiadało względnej redukcji na poziomie -21,9%. Taka różnica jest uznawana przez WAO (ang. World Allergy Organization) za klinicznie istotną (Canonica 2007). W sezonie pylenia drzew (TPS) również zaobserwowano niższy TCS w grupie leczonej: 3,66 wobec 4,51 w grupie placebo, co przełożyło się na względną redukcję o -18,7%. Choć wynik ten był statystycznie istotny, różnica nie osiąga progu uznawanego za istotną klinicznie.

Tabela 7. Analiza skuteczności: 12 SQ-Bet SLIT vs PLA w badaniu TT-06 w populacji FAS-O. Średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznym (TCS) (Gappa 2025).

Okres obserwacji, N _{12SQ-Bet} vs N _{PLA}	12 SQ-Bet, średnia (SE)	PLA, średnia (SE)	MD [95%CI]	Różnica względna, % [95% CI]	p
BPS (3-4 tyg.) 444 vs 457	4,60 (0,29)	5,88 (0,33)	-1,29 [-2,00; -0,58]	-21,9 [-31,9; -10,6]	0,0004
TPS (ok. 11 tyg.) 448 vs 461	3,66 (0,22)	4,51 (0,25)	-0,85 [-1,35; -0,34]	-18,7 [-28,2; -8,1]	0,0010

Skróty: BPS – sezon pylenia brzozy (ang. birch pollen season), N– liczba pacjentów w grupie, 12 SQ-Bet – tabletki podjęzykowa z ekstraktem alergenowym brzozy (ang. 12 SQ-Bet sublingual immunotherapy tablet), PLA – placebo, SE – błąd standardowy (ang. Standard Error), MD – średnia różnica (ang. mean difference), 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% Confidence Interval), p – poziom istotności statystycznej, TPS – sezon pylenia drzew (ang. tree pollen season).

W analizach *post-hoc* badania TT-06 porównano skuteczność 12 SQ-Bet SLIT i placebo w dwóch podgrupach: pacjentów monosensytyzowanych (uczulenie wyłącznie na pyłek brzozy) oraz polisensytyzowanych (uczulenie na pyłek brzozy i inne alergeny). W grupie pacjentów uczulonych wyłącznie na pyłek brzozy średnia różnica między 12 SQ-Bet a placebo wyniosła -1,35 pkt. w TCS (95% CI: -2,84; 0,13), co odpowiadało różnicy względnej -22,2% (95% CI: -41,3; 2,4); wynik nie osiągnął istotności statystycznej ($p=0,0742$). W grupie pacjentów polisensytyzowanych różnica wyniosła -1,29 pkt. (95% CI: -2,09; -0,49), co odpowiadało różnicy względnej -22,4% (95% CI: -33,7; -9,2), z istotnością statystyczną ($p=0,0015$). Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Analiza skuteczności: 12 SQ-Bet SLIT vs PLA w badaniu TT-06 w subpopulacjach chorych z mono- i polisensytyzacją (analiza post hoc). Średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergiczných (TCS) w sezonie pylenia brzozy (BPS) (Gappa 2025).

Supopulacja	12 SQ-Bet, średnia (SE)	PLA, średnia (SE)	MD [95%CI]	Różnica względna, % [95% CI]	p
monosensytyzacja 127 vs 126	bd	bd	-1,35 [-2,84; 0,13]	-22,2 [-41,3; 2,4]	0,0742
polisensytyzacja 346 vs 352	bd	bd	-1,29 [-2,09; -0,49]	-22,4 [-33,7; -9,2]	0,0015

Skróty: BPS – sezon pylenia brzozy (ang. birch pollen season), N– liczba pacjentów w grupie, 12 SQ-Bet – tabletki podjęzykowa z ekstraktem alergenowym brzozy (ang. 12 SQ-Bet sublingual immunotherapy tablet), PLA – placebo, SE – błąd standardowy (ang. Standard Error), MD – średnia różnica (ang. Mean Difference), 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% Confidence Interval), p – poziom istotności statystycznej.

Średnie nasilenie objawów (DSS, daily symptom score)

W badaniu TT-06 w populacji FAS-O w grupie 12 SQ-Bet SLIT raportowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek (DSS) w porównaniu do grupy PLA w sezonie pylenia brzozy (BPS) (MD=-0,37 [95% CI: -0,71; -0,03], -13,3% [95% CI: -24,2; -1,0], $p<0,0354$).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-Bet SLIT i PLA w sezonie pylenia drzew (TPS).

Tabela 9. Analiza skuteczności: 12 SQ-Bet SLIT vs PLA w badaniu TT-06 w populacji FAS-O. Średnie nasilenie objawów (DSS) w sezonie pylenia brzozy (BPS) (Gappa 2025).

Okres obserwacji, N _{12SQ-Bet} vs N _{PLA}	12 SQ-Bet, średnia (SE)	PLA, średnia (SE)	MD [95%CI]	Różnica względna, % [95% CI]	p
BPS (3-4 tyg.) 444 vs 457	2,39 (0,15)	2,75 (0,16)	-0,37 [-0,71; -0,03]	-13,3 [-24,2; -1,0]	0,0354
TPS (ok. 11 tyg.) 448 vs 461	2,04 (0,13)	2,28 (0,14)	-0,24 [-0,50; 0,02]	-10,6 [-20,8; 1,0]	ns

Skróty: BPS – sezon pylenia brzozy (ang. birch pollen season), N– liczba pacjentów w grupie, 12 SQ-Bet – tabletki podjęzykowa z ekstraktem alergenowym brzozy (ang. 12 SQ-Bet sublingual immunotherapy tablet), PLA – placebo, SE – błąd standardowy (ang. Standard Error), MD – średnia różnica (ang. mean difference), 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% Confidence Interval), p – poziom istotności statystycznej, TPS – sezon pylenia drzew (ang. tree pollen season).

Średnie zużycie leków (DMS, ang. daily medication score)

W badaniu TT-06 w populacji FAS-O w grupie 12 SQ-Bet SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek w porównaniu do PLA w sezonie pylenia brzozy oraz w sezonie pylenia drzew.

W sezonie pylenia brzozy (BPS) średnie zużycie leków było IS niższe w grupie 12 SQ-Bet SLIT (różnica średnich: -0,86 punktu; 95% CI: -1,28 do -0,45), co odpowiada względnej redukcji o 35,7% ($p < 0,0001$). Podobny efekt zaobserwowano w sezonie pylenia drzew (TPS), gdzie różnica wyniosła -0,54 punktu (95% CI: -0,82 do -0,26), co przełożyło się na 31,3% redukcji względem placebo ($p = 0,0002$).

Tabela 10. Analiza skuteczności: 12 SQ-Bet SLIT vs PLA w badaniu TT-06 w populacji FAS-O. Średnie zużycie leków (DMS) w sezonie pylenia brzozy (BPS) (Gappa 2025).

Okres obserwacji, N _{12SQ-Bet} vs N _{PLA}	12 SQ-Bet, średnia (SE)	PLA, średnia (SE)	MD [95%CI]	Różnica względna, % [95% CI]	p
BPS (3-4 tyg.) 444 vs 457	1,55 (0,18)	2,42 (0,23)	-0,86 [-1,28; -0,45]	-35,7 [-48,4; -20,7]	<0,0001
TPS (ok. 11 tyg.) 448 vs 461	1,18 (0,13)	1,72 (0,16)	-0,54 [-0,82; -0,26]	-31,3 [-43,9; -16,6]	0,0002

Skróty: BPS – sezon pylenia brzozy (ang. birch pollen season), N– liczba pacjentów w grupie, 12 SQ-Bet – tabletka podjęzykowa z ekstraktem alergenowym brzozy (ang. 12 SQ-Bet sublingual immunotherapy tablet), PLA – placebo, SE – błąd standardowy (ang. Standard Error), MD – średnia różnica (ang. mean difference), 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% Confidence Interval), p – poziom istotności statystycznej, TPS – sezon pylenia drzew (ang. tree pollen season).

Ocena jakości życia

W badaniu TT-06 w populacji FAS-O nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-Bet SLIT i placebo w zakresie jakości życia ocenianej kwestionariuszem RQLQ u młodzieży w wieku 12–17 lat w sezonie pylenia brzozy (BPS). Natomiast w populacji dzieci w wieku 5–11 lat grupa 12 SQ-Bet SLIT wykazała istotnie lepszą jakość życia ocenianą kwestionariuszem PRQLQ w porównaniu z placebo w tym samym sezonie (MD = –0,18; 95% CI: –0,34 do –0,02; różnica względna –14,0%; 95% CI: –24,9 do –1,6; p = 0,0287).

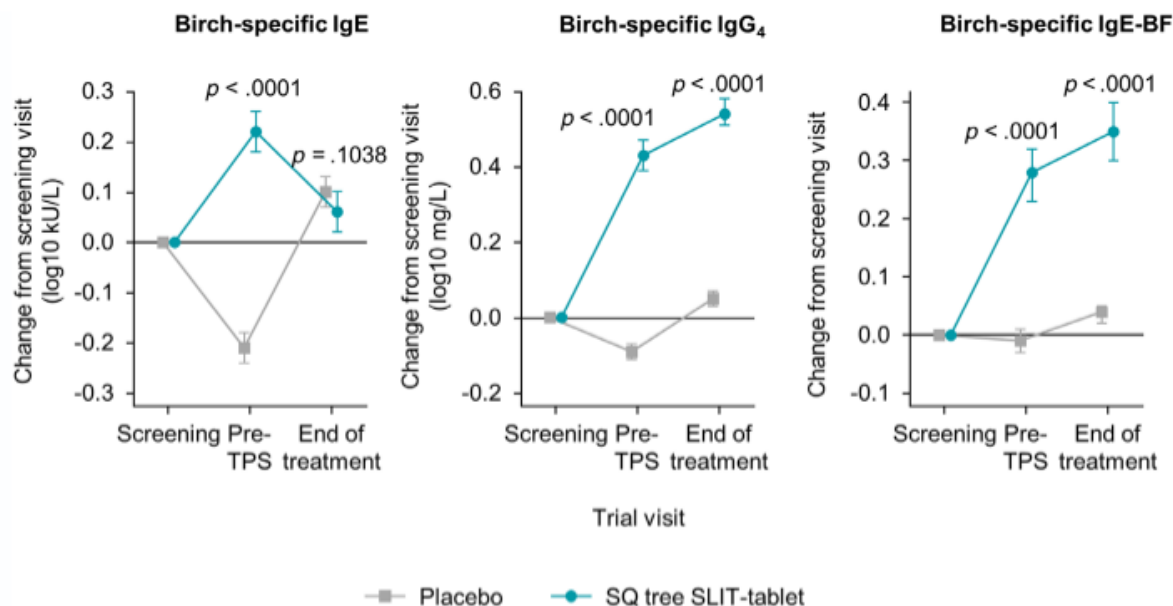
Tabela 11. Analiza skuteczności 12 SQ-Bet SLIT vs PLA w populacji FAS-O. Zmiana jakości życia według kwestionariusza RQLQ u młodzieży w wieku 12-17 lat oraz PRQLQ u dzieci w wieku 5-11 lat (Gappa 2025).

Wiek /kwestionariusz	Okres obserwacji, N _{12SQ-Bet} VS N _{PLA}	12 SQ-Bet, średnia (SE)	PLA, średnia (SE)	MD [95%CI]	Różnica względna, %	p
12-17 lat / RQLQ	BPS (3-4 tyg.) 161 vs 167	0,97 (0,09)	0,98 (0,09)	-0,01 [-0,23; 0,21]	-1,0 [-21,2; 23,9]	ns
5-11 lat / PRQLQ	BPS (3-4 tyg.) 257 vs 260	1,12 (0,07)	1,30 (0,07)	-0,18 [-0,34; -0,02]	-14,0 [-24,9; -1,6]	0,0287

Skróty: BPS – sezon pylenia brzozy (ang. Birch Pollen Season), N– liczba pacjentów w grupie, 12 SQ-Bet – tabletka podjęzykowa z ekstraktem alergenowym brzozy (ang. 12 SQ-Bet sublingual immunotherapy tablet), PLA – placebo, SE – błąd standardowy (ang. Standard Error), MD – średnia różnica (ang. Mean Difference), 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% Confidence Interval), p – poziom istotności statystycznej.

Parametry immunologiczne

W badaniu obserwowano, że terapia 12 SQ-Bet SLIT indukowała odpowiedź immunologiczną charakterystyczną dla immunoterapii alergenowej. Stwierdzono wzrost poziomów przeciwciał IgE swoistych dla pyłku brzozy, przeciwciał IgG4 swoistych dla pyłku brzozy oraz IgE-BF w surowicy pacjentów w porównaniu z placebo. Zmiana poziomu IgE swoistych dla pyłku brzozy była istotna statystycznie już przed sezonem pylenia drzew (pre-TPS, p < 0,0001). Poziomy przeciwciał IgG4 swoistych dla pyłku brzozy oraz IgE-BF wzrastały przez cały okres badania, a różnice w stosunku do grupy placebo były istotne statystycznie na wszystkich punktach czasowych, co wskazuje na indukcję modulacji odpowiedzi immunologicznej swoistej dla podawanego alergenu.



Rysunek 3. Zmiana poziomów przeciwciał IgE, IgG4 swoistych dla pyłku brzozy oraz IgE-BF w badaniu TT-06. Średnie skorygowane wartości ± 95% CI w populacji FAS oraz w analizie podgrupy IgE-BF w stosunku do wizyty przesiewowej. Pre-TPS – przed sezonem pylenia drzew, End of treatment – koniec leczenia. BF – czynnik blokujący, CI – przedział ufności, FAS – pełna populacja analizowana, SLIT – podjęzykowa immunoterapia alergenowa.

Punkty końcowe związane z astmą

W podgrupie pacjentów z rozpoznaną astmą na początku badania przeprowadzono analizę eksploracyjnych punktów końcowych związanych z astmą podczas sezonów pylenia brzozy (BPS) i traw (TPS). Oceniano między innymi wskaźnik nasilenia objawów astmy (astma DSS), liczbę dni z użyciem leku ratunkowego SABA (krótko

działające beta2-mimetyki), średnią dzienną liczbę dawek SABA oraz nocne przebudzenia spowodowane objawami astmy wymagającymi stosowania SABA.

Istotność statystyczną w badaniu osiągnięto w zakresie proporcji dni, w których pacjenci stosowali leki objawowe z grupy SABA, zarówno w sezonie pylenia brzozy (BPS), jak i sezonie pylenia traw (TPS). W tych parametrach różnice między grupą leczoną tabletkami SQ tree SLIT a grupą placebo były istotne statystycznie ($p < 0,0001$), co wskazuje na znaczące zmniejszenie częstości stosowania leków objawowych w grupie aktywnej terapii.

Tabela 12. Analiza skuteczności 12 SQ-Bet SLIT vs PLA w populacji FAS-O w badaniu TT-06. Odsetek dni z użyciem SABA (Gappa 2025).

Okres obserwacji, N _{12SQ-Bet} VS N _{PLA}	12 SQ-Bet, % [95% CI]	PLA, % [95% CI]	OR [95%CI]	p
BPS (3-4 tyg.) 147 vs 146	0,059 [0,040; 0,087]	0,094 [0,065; 0,136]	0,60 [0,49; 0,73]	<0,0001
TPS (ok. 11 tyg.) 149 vs 148	0,047 [0,030; 0,072]	0,067 [0,043; 0,102]	0,68 [0,61; 0,77]	<0,0001

Skróty: BPS – sezon pylenia brzozy (ang. birch pollen season), N – liczba pacjentów w grupie, 12 SQ-Bet – tabletki podjęzykowe z ekstraktem alergenowym brzozy (ang. 12 SQ-Bet sublingual immunotherapy tablet), PLA – placebo, 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% Confidence Interval), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), p – poziom istotności statystycznej, SABA – krótko działające beta2-mimetyki, TPS – sezon pylenia drzew (ang. tree pollen season).

W pozostałych analizowanych wskaźnikach, takich jak wskaźnik nasilenia objawów astmy, średnia dzienna liczba dawek SABA oraz liczba nocnych przebudzeń spowodowanych objawami astmy nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

SLIT vs SCIT

W opracowaniu wtórnym Yang 2023, które zostało wykluczone z analizy głównej ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia (wszystkie badania objęte przeglądem nie spełniały predefiniowanych wymagań, a skumulowane dane dotyczyły różnych alergii, nie tylko pyłku brzozy), wykazano porównywalną skuteczność preparatów SLIT i SCIT. Celem przeglądu było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii podjęzykowej (SLIT) i podskórnej (SCIT) u dzieci z alergicznym nieżytem nosa. Analizie poddano 50 badań obejmujących 10 813 dzieci – 4122 leczonych SLIT, 1852 SCIT oraz 4839 otrzymujących leczenie inne niż SLIT (placebo non-SLIT) lub inne niż SCIT (placebo non-SCIT). Badania dotyczyły alergii na trawy oraz roztocza kurzu domowego. Metaanaliza uwzględniła badania RCT dotyczące preparatów podjęzykowych wykorzystywanych w immunoterapii alergii na trawy, roztocza kurzu domowego, pyłek ambrozji, brzozy, drzew, drzewa oliwne oraz alergii mieszanych w populacji dziecięcej. W metaanalizie nie uwzględniono preparatu Itulazax.

Autorzy wskazali, że oba sposoby leczenia mają podobny wpływ na nasilenie objawów, zużycie leków objawowych, a także na rozwój nowych uczuleń i astmy. Jednocześnie preparaty SLIT charakteryzowały się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa, szczególnie pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W związku z tym, SLIT może stanowić lepszą opcję dla dzieci z alergicznym nieżytem nosa, ze względu na większe bezpieczeństwo oraz wygodę stosowania w porównaniu do SCIT.

Badanie Khinchi 2004 miało na celu porównanie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa dwóch metod swoistej immunoterapii alergenowej pyłkiem brzozy: podjęzykowej (SLIT) i podskórnej (SCIT), u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanym pyłkiem brzozy. Było to randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie z zastosowaniem podwójnego placebo, obejmujące 71 dorosłych pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym pyłkiem brzozy, leczonych przez dwa kolejne sezony pylenia po roku wyjściowym.

Oceny skuteczności dokonano w populacji 58 pacjentów, którzy ukończyli pierwszy rok leczenia. Analiza obejmowała porównanie wyników dotyczących nasilenia objawów oraz stosowania leków w sezonie leczenia względem wartości wyjściowych. W pierwszym sezonie leczenia mediana punktacji objawów nieżyty nosa i spojówek poprawiła się o 0,36 punktu (w skali 0–3) w grupie SLIT (95% CI: 0,18–0,86), o 0,75 punktu w grupie SCIT (95% CI: 0,02–1,31) oraz pogorszyła się o 0,2 punktu w grupie placebo (95% CI: –1,05–0,22). Mediana punktacji dotyczącej stosowania leków wzrosła o 0,29 punktu w grupie SLIT (95% CI: –2,57–0,82), pozostała bez zmian w grupie SCIT (95% CI: –1,52–2,65) oraz wzrosła o 1,35 punktu w grupie placebo (95% CI: –4,04–0,12). Różnice między grupami aktywnymi a placebo były istotne statystycznie dla objawów ($P < 0,002$) i stosowania leków ($P < 0,02$). Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami SLIT i SCIT.

Wyniki te wskazują, że zarówno SLIT, jak i SCIT są klinicznie skuteczne w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek wywołanych pyłkiem brzozy, jednak skuteczność SLIT nie różni się istotnie od SCIT w analizowanej populacji. Autorzy zaznaczają, że **brak różnic statystycznych między terapiami nie oznacza ich**

równoważności, a potwierdzenie ewentualnych niewielkich różnic wymagałoby badań na większej liczbie pacjentów.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa – Itulazax vs PLA

Analizę bezpieczeństwa standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku brzozy białej 12 SQ-Bet SLIT vs PLA w populacji dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat z AR/C ± astmą, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy, przeprowadzono na podstawie badania TT-06.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych Wnioskodawca uwzględnił następujące opracowania dotyczące bezpieczeństwa preparatu Itulazax:

- Biedermann 2019 (Badanie TT-04) – wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania fazy III, obejmującego 634 pacjentów w wieku 12–65 lat, w tym 60 osób w grupie wiekowej 12–17 lat.
- Biedermann 2021 – analiza łączna wyników pochodzących z badań Biedermann 2019, Mäkelä 2018 oraz Coroux 2019. Na jej podstawie przedstawiono osobno wyniki porównania 12 SQ-Bet SLIT (N=35) vs placebo (N=37) w subpopulacji młodzieży w wieku 12–17 lat z AR/C wywołanym rodziną alergenów homologów brzozy.

W badaniu TT-06 po około 12 miesiącach leczenia IS częściej raportowano działania niepożądane (AEs, ang. adverse events) w grupie otrzymującej 12 SQ-Bet SLIT w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (66,6% vs 40,5%; OR=2,93 [95% CI: 2,25–3,81], $p<0,00001$). Różnica bezwzględna (RD, ang. risk difference) wynosiła 0,26 (95% CI: 0,20–0,32), co przekłada się na NNH = 3 (95% CI: 3–5). Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie ciężkich działań niepożądanych między grupami (1,1% vs 1,3%; OR=0,84 [95% CI: 0,26–2,78]; p – nieistotne). Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-Bet SLIT vs PLA w badaniu TT-06 (Wg AKL Wnioskodawcy).

Zdarzenia niepożądane (AEs)	12 SQ-Bet, N=473, n (%)	PLA, N=479, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
Łącznie	315 (66,6)	194 (40,5)	2,93 [2,25; 3,81]	<0,00001	0,26 [0,20; 0,32]	<0,00001	3 [3; 5]
Ciężkie	5 (1,1)	6 (1,3)	0,84 [0,26; 2,78]	ns	-0,002 [-0,02; 0,01]	ns	nd

Skróty: AEs – działania niepożądane (ang. adverse events), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), RD – różnica bezwzględna (ang. risk difference), NNH – liczba pacjentów, którym trzeba podać interwencję, aby spowodować 1 dodatkowe zdarzenie niepożądane (ang. number needed to harm), ns – nieistotne statystycznie (ang. non-significant), nd – nie dotyczy

Po ok. 12 miesiącach leczenia, w grupie 12 SQ-Bet SLIT IS częściej raportowano występowanie działań niepożądanych takich jak: świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła, świąd języka oraz parestezje w obrębie jamy ustnej. Nie stwierdzono IS różnic pomiędzy grupą leczoną 12 SQ-Bet SLIT, a grupą placebo w zakresie częstości występowania zapalenia nosogardła, infekcji górnych dróg oddechowych, COVID-19, zapalenia gardła oraz grypy. Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-Bet SLIT vs PLA w badaniu TT-06. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$ (Wg AKL Wnioskodawcy).

Zdarzenia niepożądane (AEs)	12 SQ-Bet, N=473, n (%)	PLA, N=479, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
Świąd jamy ustnej	114 (24,1)	17 (3,6)	8,63 [5,09; 14,63]	<0,00001	0,21 [0,16; 0,25]	<0,00001	4 [4; 6]
Podrażnienie gardła	112 (23,7)	18 (3,8)	7,95 [4,74; 13,32]	<0,00001	0,20 [0,16; 0,24]	<0,00001	5 [4; 6]
Zapalenie nosogardła	81 (17,1)	82 (17,1)	1,00 [0,71; 1,40]	ns	0,0001 [-0,05; 0,05]	ns	na
Świąd języka	60 (12,7)	6 (1,3)	11,45 [4,90; 26,78]	<0,00001	0,11 [0,08; 0,15]	<0,00001	8 [6; 12]
Infekcja górnych dróg oddechowych	42 (8,9)	43 (9,0)	0,99 [0,63; 1,54]	ns	-0,001 [-0,04; 0,04]	ns	na
COVID-19	27 (5,7)	43 (9,0)	0,61 [0,37; 1,01]	ns	-0,03 [-0,07; 0,0004]	ns	na
Zapalenie gardła	32 (6,8)	21 (4,4)	1,58 [0,90; 2,79]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na

Zdarzenia niepożądane (AEs)	12 SQ-Bet, N=473, n (%)	PLA, N=479, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
Parestezja jamy ustnej	28 (5,9)	8 (1,7)	3,70 [1,67; 8,21]	0,001	0,04 [0,02; 0,07]	0,0006	23 [15; 54]
Grypa	17 (3,6)	25 (5,2)	0,68 [0,36; 1,27]	ns	-0,02 [-0,04; 0,01]	ns	na

Skróty: AEs – działania niepożądane (ang. adverse events), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), RD – różnica bezwzględna (ang. risk difference), NNH – liczba pacjentów, którym trzeba podać interwencję, aby spowodować 1 dodatkowe zdarzenie niepożądane (ang. number needed to harm), ns – nieistotne statystycznie (ang. non-significant), nd – nie dotyczy

Zgłaszane działania niepożądane związane z leczeniem (TRAEs, ang. treatment-related adverse events) miały w większości charakter łagodny lub umiarkowany i prowadziły do przerwania udziału w badaniu u 3,4% w grupie SLIT i u 1,0% w grupie placebo. Nie stwierdzono natomiast IS różnic pomiędzy grupami w częstości występowania działań niepożądanych o dużym nasileniu, ciężkich zdarzeń niepożądanych, działań niewyleczonych lub o nieznanym statusie wyleczenia, a także tych, które powodowały tymczasowe przerwy w leczeniu lub jego całkowite przerwianie.

Tabela 15. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-Bet SLIT vs PLA w badaniu TT-06. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (Wg AKL Wnioskodawcy).

Zdarzenia niepożądane (AEs)	12 SQ-Bet, N=473, n (%)	PLA, N=479, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
AEs łącznie	295 (62,4)	85 (17,7)	7,68 [5,70; 10,36]	<0,00001	0,45 [0,39; 0,50]	<0,00001	2 [1; 2]
- o łagodnym nasileniu	278 (58,8)	79 (16,5)	7,22 [5,33; 9,77]	<0,00001	0,42 [0,37; 0,48]	<0,00001	2 [2; 2]
- o umiarkowanym nasileniu	51 (10,8)	11 (2,3)	5,14 [2,64; 10,00]	<0,00001	0,08 [0,05; 0,12]	<0,00001	11 [8; 18]
- o dużym nasileniu	4 (0,8)	2 (0,4)	2,03 [0,37; 11,16]	ns	0,004 [-0,01; 0,01]	ns	na
Ciężkie AEs	1 (0,2)	0 (0,0)	3,04 [0,12; 74,92]	ns	0,002 [-0,004; 0,01]	ns	na
AEs- skutek							
- wyleczone	295 (62,4)	85 (17,7)	7,68 [5,70; 10,36]	<0,00001	0,45 [0,39; 0,50]	<0,00001	2 [1; 2]
- niewyleczone	8 (1,7)	2 (0,4)	4,10 [0,87; 19,42]	ns	0,01 [-0,0002; 0,03]	ns	na
AEs- wpływ na leczenie							
- bez wpływu na leczenie	291 (61,5)	75 (15,7)	8,61 [6,33; 11,72]	<0,00001	0,46 [0,40; 0,51]	<0,00001	2 [1; 2]
- powodujące tymczasowe zmiany w podawaniu leku	16 (3,4)	9 (1,9)	1,83 [0,80; 4,18]	ns	0,02 [-0,01; 0,04]	ns	na
- powodujące przerwanie leczenia	16 (3,4)	5 (1,0)	3,32 [1,21; 9,13]	0,02	0,02 [0,005; 0,04]	0,01	42 [23; 211]

Skróty: AEs – działania niepożądane (ang. adverse events), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), RD – różnica bezwzględna (ang. risk difference), NNH – liczba pacjentów, którym trzeba podać interwencję, aby spowodować 1 dodatkowe zdarzenie niepożądane (ang. number needed to harm), ns – nieistotne statystycznie (ang. non-significant), nd – nie dotyczy

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były miejscowe reakcje związane z podjęzykowym podaniem preparatu. Zazwyczaj pojawiały się one na początku leczenia (mediana czasu do wystąpienia: 1–3 dni) i ustępowały w krótkim czasie (mediana czasu trwania: 1–8 dni).

Zgłoszono dwa przypadki ogólnoustrojowych reakcji alergicznych uznanych za związane z leczeniem w grupie otrzymującej tabletkę SQ- Bet SLIT. Jedno z nich, zakwalifikowane jako poważne działanie niepożądane, dotyczyło reakcji anafilaktycznej po pierwszej dawce leku i wymagało jednorazowego podania adrenaliny. Objawy ustąpiły w ciągu 2 godzin, a pacjent zakończył udział w badaniu. Drugi przypadek dotyczył umiarkowanej reakcji alergicznej z objawami duszności.

W trakcie badania nie odnotowano przypadków zgonów, wstrząsu anafilaktycznego ani eozynofilowego zapalenia przełyku. Nie stwierdzono również klinicznie istotnych zmian w badaniach laboratoryjnych, parametrach życiowych, badaniach fizykalnych ani w zakresie czynności płuc.

Itulazax vs aktywne komparatory

Wnioskodawca, na podstawie badań dotyczących komparatorów oraz interwencji, dokonał jakościowego (opisowego) porównania preparatu Itulazax z innymi dostępnymi terapiami. Wnioskodawca oparł się na danych dotyczących bezpieczeństwa, tj. odsetku zdarzeń niepożądanych. Ze względu na różnice w wyjściowej

charakterystyce pacjentów, długości okresu leczenia, poziomie ekspozycji na alergen wynikającym z miejsca i czasu przeprowadzenia badań oraz zróżnicowaną jakością analizowanych badań, nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego.

Wnioskodawca przedstawił następujące badania dotyczące bezpieczeństwa głównych i dodatkowych komparatorów:

- **Purethal** – w badaniu Buczyłko 2017 w populacji młodzieży (12–17 lat) leczonych schematem standardowym (N=21) zdarzenia niepożądane wystąpiły u 52,4% pacjentów. Łączna liczba zdarzeń wyniosła 33, z czego większość miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Zdarzenia bezpośrednio związane z leczeniem odnotowano u 28,6% pacjentów, a liczba takich zdarzeń wyniosła 22.
- **Staloral** – w badaniu Mösges 2010 nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa między grupą Staloral a placebo; nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych bezpośrednio związanych z terapią. Najczęściej zgłaszane objawy były miejscowe (swędzenie, parestezje w miejscu aplikacji). W badaniu Seidenberg 2009 u dzieci w wieku 5–17 lat zdarzenia niepożądane podczas leczenia Staloral Drzewa występowały głównie w pierwszym miesiącu stosowania dawki podtrzymującej; ultraszybki schemat dawkowania nie zwiększał ryzyka działań niepożądanych.
- **Allergovit** – w randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym EudraCT: 2021-002317, przeprowadzonym w Polsce i Niemczech, oceniano bezpieczeństwo przyspieszonego schematu zwiększania dawki preparatu Allergovit Brzoza w porównaniu ze standardowym schematem u dorosłych, młodzieży (N=26) i dzieci (N=31) z alergicznym nieżytem nosa i/lub spojówek uczulonych na pyłek brzozy. Ze względu na brak pełnej publikacji badanie wykluczono z głównego przeglądu, a ilościowe porównanie z Itulazax nie było możliwe.

Poniżej przedstawiono zestawienie, uwzględniające standardowy schemat leczenia.

Tabela 16. Analiza bezpieczeństwa Itulazax vs komparatory główne i dodatkowe. Zestawienie zdarzeń niepożądanych (Wg AKL Wnioskodawcy).

Zdarzenia niepożądane	Gappa 2025	Biedermann 2019	Biedermann 2021	Buczyłko 2017	Eudra CT: 2021-002317-34	
	Itulazax 5-17 lat; N=473	Itulazax 12-17 lat; N=28	Itulazax 12-17 lat; N=35	Purethal®, 12-17 lat N=21	Allergovit 12-17 lat N=26	Allergovit 5-11 lat N=31
AEs łącznie	67%	86%	83%	52,4%	58%	68%
AEs związane z leczeniem	62%	82%*	80%	28,6%	42%	39%
Ciężkie AEs	1%	0%	0%	bd	0%	0%
AEs pow. przerwanie leczenia	bd	4%	3%	0%	0%	0%
TRAEs o łagodnym nasileniu	59%	bd	bd	bd	38%	39%
TRAEs o umiarkowanym nasileniu	11%	bd	bd	bd	4%	3%
TRAEs o dużym nasileniu	1%	bd	3%	bd	0%	0%
Systemowe reakcje alergiczne	0%	bd	bd	bd	0%	3%

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), n – liczba pacjentów, TEAEs – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-emergent adverse events).

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

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

ChPL Itulazax

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego ITULAZAX u dzieci (w wieku od 5 do 17 lat) opiera się na danych pochodzących z wieloośrodkowych badań klinicznych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo. Ogólnie, profil bezpieczeństwa u dzieci leczonych produktem leczniczym ITULAZAX był podobny do obserwowanego u dorosłych pacjentów. Większość działań niepożądanych miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i występowała u dzieci z podobną częstością jak u osób dorosłych.

Działania niepożądane zgłaszane bardzo często ($\geq 1/10$): świąd uszu, podrażnienie gardła, obrzęk ust, świąd jamy ustnej, parestezje w obrębie jamy ustnej, świąd języka

EMA, FDA, URPL

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku brzozy białej, zawierającego 12 SQ-Bet w liofilizacie podjęzykowym (produkt leczniczy Itulazax) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i/lub zapalenia spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę konsekwencji kosztów (CCA).

Porównywane interwencje

Jako komparator główny dla wnioskowanej technologii przyjęto refundowany w Polsce preparat Purethal (Purethal Brzoza i Purethal Drzewa, terapia SCIT), natomiast jako komparatory dodatkowe preparat Staloral 300 Brzoza, oraz preparat Allergovit nabywany z rynku prywatnego (Allergovit Brzoza i Allergovit Drzewa, terapie SLIT).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). Dodatkowo w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki z perspektywy społecznej.

Horyzont czasowy

Przyjęto 1-roczny horyzont czasowy (testowano horyzont 3-letni i 5-letni).

Model

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano model wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office, w którym uwzględniono koszty leczenia wnioskowanej terapii i komparatorów oraz koszty wizyt ambulatoryjnych. W ramach wariantu analizy wrażliwości rozpatrzono perspektywę społeczną, w której uwzględniono koszty transportu i koszty utraconej produktywności. Analizę oparto na danych dotyczących rzeczywistego, średniego, rocznego zużycia poszczególnych leków. Założono brak różnic w efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwie rozważanych opcji terapeutycznych.

Wyniki analizy zaprezentowano w wariantcie zgodnym z wnioskiem refundacyjnym, zakładającym 30% odpłatność pacjenta, oraz w wariantcie uwzględniającym objęcie produktu listą D1 (leki przysługujące bezpłatnie świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W analizie wnioskodawcy, na podstawie RCT Khinchi 2004 (w którym nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności terapii SLIT i SCIT) oraz pozycjonowania SCIT i SLIT w wytycznych klinicznych, założono podobną skuteczność wnioskowanego produktu leczniczego (Itulazax) i komparatorów. W opinii wnioskodawcy: *Refundowany preparat Purethal, jak również Staloral 300 i Allergovit (...), są aktualnie stosowane w Polsce pomimo braku potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych wysokiej jakości. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwe wiarygodne porównanie skuteczności leczenia interwencją i komparatorami oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatami Purethal, Staloral 300 i Allergovit.*

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty:

- bezpośrednie koszty medyczne:
 - koszt zakupu leków: Itulazax, Purethal, Staloral 300 i Allergovit,
 - koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z prowadzoną terapią,
- bezpośrednie koszty niemedyczne:
 - koszt transportu (związane z wizytą ambulatoryjną; z perspektywy pacjenta w ramach analizy wrażliwości),
- koszty pośrednie:
 - koszt utraconej produktywności (w ramach wariantu analizy wrażliwości).

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia objawowego przyjmując, że zużycie leków objawowych w przypadku stosowania różnych preparatów do immunoterapii alergenowej jest na takim samym poziomie oraz kosztów związanych z leczeniem powikłań po zastosowaniu poszczególnych leków (wyniki analizy bezpieczeństwa dla leku Itulazax wykazały brak występowania zdarzeń niepożądanych wymagających istotnego zużycia leków).

Wnioskowane warunki finansowania produktu Itulazax zakładają refundację apteczną w ramach nowej grupy limitowej „Alergeny pyłków drzew - produkty do stosowania doustnego”. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 17. Wnioskowana cena produktu Itulazax

Zawartość opakowania	CZN, PLN	UCZ, PLN*	CHB, PLN**	CD, PLN***	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDŚ, PLN
Itulazax, 12 SQ-Bet, 30 liofilizatów doustnych							

Zalecane dawkowanie (np. w celu określenia liczby wizyt u specjalisty) przyjęto zgodnie z ChPL wybranych preparatów (ChPL Itulazax, ChPL Purethal, ChPL Staloral, ChPL Allergovit). W analizach nie uwzględniono również *compliance*, ponieważ oszacowania oparto na rzeczywistym, rocznym zużyciu opakowań poszczególnych leków ().

Poszczególne składowe wszystkich modelowanych kosztów szczegółowo opisano w rozdz. 5.1.2 AE wnioskodawcy.

Użyteczności

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie użyteczności odpowiednich dla ocenianego problemu zdrowotnego. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych zidentyfikował 1 analizę kosztów-użyteczności (Pollock 2023), w której zastosowano wartość użyteczności na podstawie publikacji Ara 2011 dla kataru siennego na poziomie 0,92. Ponieważ w ramach niniejszej analizy założono porównywalną skuteczność preparatu Itulazax oraz komparatorów, wartość przyjętego do obliczeń wyniku zdrowotnego i oszacowanego współczynnika użyteczności nie ma wpływu na wyniki analizy.

Dyskontowanie

W scenariuszach uwzględniających horyzont czasowy >1 rok przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Tabela 18. Wyniki analizy podstawowej CMA (wariant z uwzględnieniem odpłatności 30% wnioskowanego leku).

Koszty	Itulazax	Purethal	Staloral 300	Allergovit
Perspektywa NFZ [zł]				
Koszt leków				
Koszt wizyt ambulatoryjnych				
Koszt całkowity				
Koszt inkrementalny	-	-78,66	1 479,58	373,42
Perspektywa wspólna [zł]				
Koszt leków				
Koszt wizyt ambulatoryjnych				
Koszt całkowity				
Koszt inkrementalny	-	555,44	1 543,23	-162,12

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w przypadku uwzględnienia refundacji z 30% odpłatnością wnioskowanego leku z perspektywy NFZ stosowanie Itulazax jest tańsze w porównaniu do leczenia preparatem Purethal (o ok. 79 zł) i droższe od terapii preparatami Staloral 300 (o ok. 1500 zł) i Allergovit (o ok. 370 zł)⁴.

Z perspektywy wspólnej terapia Itulazax jest droższa od terapii preparatem Purethal (o ok. 560 zł) i od terapii Staloral 300 (o ok. 1540 zł), natomiast tańsza od terapii preparatem Allergovit (o ok. 160 zł).

Analiza kosztów konsekwencji (CCA).

Poniżej przedstawiono, wykonane przez wnioskodawcę, porównanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych produktu leczniczego Itulazax z komparatorami.

Tabela 19. Zestawienie kosztów i konsekwencji.

Punkt końcowy	Itulazax®	Purethal®	Staloral 300®	Allergovit®
Konsekwencje zdrowotne: Itulazax® vs Purethal® vs Staloral 300® vs Allergovit®				
<u>Skuteczność</u>				
Analiza skuteczności przedstawiona w AKL Itulazax w odniesieniu do leczenia AR/C wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat (na podstawie badania TT-06) wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej produktem Itulazax® w porównaniu do placebo w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. średniego dobowego nasilenia objawów ARC oraz zużycia leków przeciwalergicznym w ARC łącznie (skala TCS, ang. <i>Total Combined Score</i>) w sezonie pylenia brzozy (ang. <i>birch pollen season</i>, BPS). Istotną statystycznie korzyść dla produktu Itulazax® vs placebo wykazano również w zakresie niemal wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych: TCS w sezonie pylenia drzew (ang. <i>tree pollen season</i>, TPS), średnie dobowe nasilenie objawów ARC w BPS oraz średnie dobowe zużycie leków przeciwalergicznym w ARC w BPS i TPS. Dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. TCS w BPS, różnica pomiędzy grupami 12 SQ-Bet SLIT i PLA była wyższa niż 20% na korzyść 12 SQ-Bet SLIT, a więc była istotna klinicznie biorąc pod uwagę minimalną istotną różnicę względną dla immunoterapii alergenowej w porównaniu do placebo zaproponowaną przez the <i>World Allergy Organization</i> (WAO) równą 20% (WAO 2009). Wspomniana różnica wyniosła -1,29 pkt i była wyższa niż określona w protokole badania minimalna istotna różnica pomiędzy grupami wynosząca 1 punkt, w związku z czym istotność kliniczna dla tego punktu końcowego została osiągnięta (Gappa 2025). Dodatkowo, wykazano znacznie mniejsze zużycie leków przeciwalergicznym, mniejszą częstość występowania dni ciężkich, większy odsetek dni z dobrym samopoczuciem i bez objawów, co przełożyło się na istotną poprawę jakości życia chorych według kwestionariusza PRQLQ (dzieci w wieku 5-11 lat) i RQLQ (młodzież w wieku 12-17 lat) w grupie 12 SQ-Bet SLIT w porównaniu do grupy PLA. Pod wpływem stosowania 12 SQ-Bet SLIT, w badaniu obserwowano istotne zwiększenie stężenia przeciwciał IgE i IgG4 oraz czynników blokujących IgE we krwi, co może stanowić dobrą prognozę utrzymywania się odpowiedzi na leczenie po zakończeniu badania oraz leczenia.				

⁴ Oszacowania wnioskodawcy przeprowadzono, kiedy oba preparaty Staloral 300 i Allergovit nie były refundowane. Staloral 300 jest refundowany od 1.10.2025 r.

Punkt końcowy	Itulazax®	Purethal®	Staloral 300®	Allergovit®
Refundowany preparat Purethal®, jak również Staloral 300® i Allergovit® dostępne w ramach rynku prywatnego, są aktualnie stosowane w Polsce pomimo braku potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych wysokiej jakości. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwe wiarygodne porównanie skuteczności leczenia interwencją i komparatorami oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatami Purethal®, Staloral 300® i Allergovit®. Na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania Khinchi 2004 z udziałem 71 dorosłych z AR/C wywołanymi przez pyłek brzozy, w którym porównano SLIT (Staloral 300®) oraz SCIT (Phostal®) stosowane przez 2 kolejne lata, można spodziewać się porównywalnej skuteczności SCIT oraz SLIT w analizowanej populacji chorych - w badaniu Khinchi 2004 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności (m.in. nasilenie objawów i zużycie leków objawowych) pomiędzy grupami SLIT i SCIT, a obie metody były istotnie bardziej skuteczne w porównaniu do placebo (Khinchi 2004). Wnioski na temat porównywalnej skuteczności SLIT oraz SCIT sformułowano również w przeglądach badań z udziałem pacjentów uczulonych na inne alergeny (Brunton 2017, Yang 2023), w tym pyłek traw (Dranitsaris 2014, Nelson 2015). Mechanizm działania SCIT oraz SLIT jest taki sam (ChPL Itulazax, ChPL Purethal, ChPL Staloral, ChPL Allergovit), dodatkowo wykazano, że niezależnie od drogi podania, AIT powoduje podobne zmiany immunologiczne, w tym zwiększone stężenie IgG₄ (WAO 2014). Mając na uwadze powyższe, jak również pozycjonowanie SCIT i SLIT w wytycznych klinicznych oraz aktualną praktykę kliniczną (APD Itulazax) można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu AR/C. Do podobnych wniosków doszli autorzy licznych analiz ekonomicznych, w których porównywano preparaty SLIT oraz SCIT w leczeniu AR/C wywołanych alergią, za każdym razem przeprowadzając analizę minimalizacji kosztów (m.in. Rønborg 2022 i Ellis 2021 [pyłek brzozy], Björstad 2017, Ellis 2019, Rønborg 2016 i Obrzut 2018 [roztocze kurzu domowego], Dranitsaris 2014 [pyłek traw]). Bezpieczeństwo Na podstawie danych przedstawionych w AKL Itulazax można uznać, że preparaty do immunoterapii podjęzykowej cechują się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z immunoterapią podskórną (większe ryzyko systemowych reakcji alergicznych i zdarzeń kończących się zgonem w grupie SCIT). Ogólnie, zgodnie z wytycznymi światowymi, krople lub tabletki alergenowe (SLIT) charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje. Po przyjęciu pierwszej dawki pod nadzorem lekarza SLIT można stosować w domu (ARIA 2019).				
Koszty terapii, PLN/rok (perspektywa NFZ/perspektywa wspólna)				
	Itulazax®	Purethal®	Staloral 300®	Allergovit®
Koszt zakupu leków, PLN			0 /	0/
Koszt wizyt ambulatoryjnych, PLN	201 / 201		201 / 201	
Koszt całkowity, PLN			201 /	

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Dla analizy minimalizacji kosztów wnioskodawca przedstawił cenę oszacowaną zgodnie z § 5 ust. 4 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, tj. wyznaczając cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica między kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnych jest równa zero. Oszacowane przez wnioskodawcę ceny są od cen wnioskowanych w przypadku porównania z Purethal (z perspektywy NFZ) oraz dla porównania z Allergovit (z perspektywy wspólnej), natomiast dla pozostałych porównań.

Tabela 20. Wyniki analizy progowej.

Wariant	Itulazax vs Purethal	Itulazax vs Staloral 300	Itulazax vs Allergovit
Perspektywa NFZ			
Itulazax, 12 SQ-Bet, 30 liofilizatów doustnych			
Perspektywa wspólna			
Itulazax, 12 SQ-Bet, 30 liofilizatów doustnych			

W związku z nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku Itulazax nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Wnioskodawca przedstawił oszacowania ceny wg art. 13 ust. 3 Ustawy o Refundacji względem preparatu Purethal (jedyne refundowany lek na dzień złożenia wniosku refundacyjnego), natomiast od 01.10.2025 roku refundacją objęty został również preparat Staloral 300, w związku z czym zachodzi konieczność ponownych obliczeń CMA oraz ceny zbytu netto leku Itulazax oszacowanej, w związku z zachodzeniem ww. okoliczności. Stosowne obliczenia przedstawiono w ramach obliczeń własnych analityków AOTMiT (rozdz. 5.3.2).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy CMA wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości. W poniższej tabeli przedstawiono scenariusze przetestowane w ramach tej analizy.

Tabela 21. Scenariusze testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości CMA

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)
SA 1	Zużycie Itulazax		MIN
SA 2			MAX
SA 3	Zużycie komparatorów		MIN
SA 4			MAX
SA 5	Długość leczenia		Taka sama długość leczenia –
SA 6	Koszty Itulazax	Katalog A1	Katalog D1
SA 7	Koszt transportu	Nie uwzględniono	Średni koszt transportu pacjenta (średnia odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni)
SA 8			Minimalny koszt transportu pacjenta (minimalna odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni)
SA 9			Maksymalny koszt transportu pacjenta (maksymalna odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni)
SA 10	Koszty transportu i utraconej produktywności (perspektywa społeczna)	Nie uwzględniono	Uwzględniono średni koszt transportu pacjenta i koszty utraconej produktywności
SA 11	Liczba rocznych wizyt ambulatoryjnych w przypadku terapii SLIT	Uwzględnienie 2 wizyt ambulatoryjnych	Uwzględnienie 4 wizyt ambulatoryjnych
SA 12	Długość horyzontu czasowego	1 rok	3 lata
SA 13			5 lat
SA 14	Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 214.8

W przypadku scenariusza, w którym wnioskowany lek uwzględniono w wykazie D1, następował wzrost kosztów z perspektywy NFZ i koszt stosowania preparatu Itulazax był wyższy od kosztu komparatorów (). Ponadto zmiana wnioskowania z analizy z perspektywy NFZ względem komparatora głównego (terapia Itulazax stawała się droższa od terapii Purethal) następowała również w przypadku przyjęcia: maksymalnego zużycia wnioskowanego leku (scenariusz SA 2), minimalnego zużycia komparatorów (SA 3), 4 wizyt ambulatoryjnych terapii SLIT (SA 11) oraz tej samej długości leczenia Itulazax i komparatorów (SA 5).

Największy wpływ na wyniki analizy miało ponadto uwzględnienie:

- finansowania Itulazax w ramach istniejącej grupy limitowej 214.8 (zaobserwowano ⁵).
- perspektywy społecznej, gdzie wygenerowano oszczędności na poziomie ok. zł/rok w przypadku porównania z preparatami Purethal oraz ok. zł/rok w przypadku porównania z preparatami Allergovit oraz uwzględnienie kosztów transportu w analizie ().

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 6.2 AE wnioskodawcy oraz aneksie do analiz.

⁵ W momencie wykonywania obliczeń przez wnioskodawcę, w grupie limitowej 214.8 refundowany był jedynie preparat Grazax, który wyznaczał podstawę limitu. Od 01.10.2025 r. w ramach tej samej grupy limitowej finansowaniem objęty został preparat Staloral 300, który jednocześnie wyznacza obecnie podstawę limitu tej grupy. Odpowiednie obliczenia dla takiego scenariusza przedstawiono w ramach obliczeń własnych analityków AOTMiT (rozdz. 5.3.2)

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W opinii analityków AOTMiT założenie o finansowaniu produktu Itulazax w ramach nowej grupy limitowej budzi wątpliwości. Na prośbę AOTMiT, wyrażoną w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił wyniki analizy uwzględniające finansowanie Itulazax w ramach istniejącej grupy limitowej 214.8.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskowany lek porównano z preparatem Purethal (SCIT) oraz preparatami Staloral 300 i Allergovit (SLIT). Po złożeniu uzupełnień do analiz wnioskodawcy, od 01.10.2025 roku, w ramach grupy limitowej 214.8 „Alergeny pyłków roślin - produkty do stosowania doustnego”, refundacją objęty został preparat Staloral 300, który w analizie wnioskodawcy uwzględniono jako komparator nabywany z rynku prywatnego. Wyniki analizy CMA uwzględniające nowe zasady finansowania tego produktu przedstawiono w ramach obliczeń własnych AOTMiT (rozdz. 5.3.2).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę konsekwencji kosztów (CCA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W związku z faktem, iż w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono dowodów na to, że produkt leczniczy Itulazax jest równorzędny z pozostałymi produktami z grupy SLIT jako podstawową technikę AE należałoby uznać analizę kosztów konsekwencji.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	W analizie przyjęto 1-roczy horyzont czasowy co budzi wątpliwości analityków AOTMiT, ponieważ terapia alergenowa trwa zwykle 3-5 lat, a nie wszystkie przyjęte do modelu AE dane oparto o średnie (szersze wyjaśnienie w ograniczeniach analizy).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	W modelu AE nie uwzględniano użyteczności stanów zdrowia ze względu na typ analizy (CMA).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	-	Nie uwzględniano użyteczności stanów zdrowia ze względu na typ analizy (CMA).
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono 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 należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 7):

- 1) Głównym ograniczeniem porównania Itulazax® i komparatorów jest brak badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Itulazax® z komparatorami w analizowanej populacji chorych, przez co wnioskowanie o różnicach w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie pomiędzy lekami jest ograniczone. Efekt kliniczny produktu leczniczego

Itulazax® w analizowanej populacji chorych został potwierdzony w wysokiej jakości badaniu, tj. podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym TT-06. Z kolei komparatory, w tym refundowany preparat Purethal®, są aktualnie stosowane pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania komparatorami (szczegółowy opis - patrz osobny dokument: AKL Itulazax). Niemniej, biorąc pod uwagę miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną, można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu AR/C wywołanych przez pyłek drzew będących homologami brzozy, w związku z czym dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Itulazax® i komparatorów, konserwatywnie jako technikę analityczną, przyjęto analizę minimalizacji kosztów. Przedstawiona analiza minimalizacji kosztów zakłada bardzo konserwatywnie i upraszczająco podobną skuteczność produktu leczniczego Itulazax® i komparatorów. Zabieg ten ma charakter analityczny i wychodzi naprzeciw oczekiwaniom płatnika porównując dotychczas refundowaną terapię z terapią wnioskowaną i pokazując ceny progowe zrównujące koszt obu terapii. Takie samo podejście zastosowano we wcześniejszych analizach dla AIT złożonych do AOTMiT (Zlecenia nr 57/2017, 108/2020, 72/2024, 36/2025 i 233/2024; AOTMiT BIP) oraz we wszystkich zidentyfikowanych w ramach przeglądu analizach ekonomicznych, w których porównywano opłacalność leczenia SLIT z SCIT (m.in. Rønberg 2022 i Ellis 2021 [pyłek brzozy], Björstad 2017, Ellis 2019, Rønberg 2016 i Obrzut 2018 [roztocze kurzu domowego], Dranitsaris 2014 [pyłek traw]). Dodatkowo, w ramach porównania Itulazax® vs komparatory przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji.

Komentarz analityków AOTMiT:

Założenie o zbliżonej skuteczności wnioskowanego preparatu i komparatorów przyjęto na podstawie badania randomizowanego Khinchi 2004 porównującego skuteczność terapii SLIT i SCIT. Należy zaznaczyć, że w badaniu tym nie stosowano produktu Itulazax, a jak wskazali sami autorzy publikacji: *brak istotnej różnicy pomiędzy tymi dwoma metodami leczenia nie oznacza ich równoważnej skuteczności* (rozdz. 4.2.1 AWA).

- 2) Mając na uwadze dotychczasową praktykę Ministra Zdrowia, wnioskowane jest wprowadzenie finansowania produktu Itulazax® w ramach nowej grupy limitowej w katalogu A1. Proponowana cena zbytu netto leku Itulazax® wynosi [redacted] natomiast w analizach nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ niemal wszystkie refundowane preparaty AIT, dla których wskazania refundacyjne obejmują dzieci i/lub młodzież (Purethal®, Acarizax®, Actair®, Staloral 300®, Novo-Helisen Depot®), znajdują się na liście D1 (leki bezpłatne dla pacjentów w wieku poniżej 18 rż.), można zatem przypuszczać, że lek Itulazax® również się tam znajdzie. Z drugiej strony, lek Grazax® w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, który został objęty refundacją od 1 lipca 2025 r. na razie dostępny jest jedynie w ramach katalogu A1 (nieдоступny w ramach katalogu D1). W związku z powyższym, w analizie podstawowej koszt zakupu leku dla NFZ i pacjenta przyjęto zgodnie z wnioskiem (tj. z uwzględnieniem 30% odpłatności dla pacjenta), co jest też zgodne z oczekiwaniami analityków AOTMiT (AWA Grazax 2025), natomiast dostępność preparatu Itulazax® w ramach katalogu D1 testowano w ramach analizy wrażliwości.

Komentarz analityków AOTMiT:

Przyjęcie założenia o finansowaniu produktu Itulazax w ramach nowej grupy limitowej budzi wątpliwości analityków AOTMiT. Przedstawione uzasadnienie, dotyczące odmiennej drogi podania niż produkt Purethal, nie jest wystarczające w odniesieniu do grupy limitowej 214.8 „Alergeny pyłków roślin - produkty do stosowania doustnego”, w której finansowane są produkty Grazax oraz Staloral 300 (oba podawane doustnie podobnie jak Itulazax). Na prośbę AOTMiT, wyrażoną w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił wyniki analizy uwzględniające finansowanie Itulazax w ramach istniejącej grupy limitowej 214.8. Wyniki te przedstawiono w rozdz. 5.2.3 (wyniki analizy wrażliwości).

- 3) Analizy przeprowadzono z perspektywy NFZ, wspólnej NFZ i pacjenta oraz z perspektywy społecznej (analiza wrażliwości) w horyzoncie 1 roku, w związku z czym nie uwzględniono dyskontowania. Horyzont czasowy równy 1 rok jest zgodny z analizą dla leku Grazax® (AWA Grazax 2025) i wynika z rodzaju wykorzystanych danych, tj. rocznego zużycia opakowań poszczególnych leków na pacjenta, które odzwierciedlają rzeczywiste zużycie leków i różne schematy dawkowania (przedsezonowy, sezonowy, całoroczny).

Komentarz analityków AOTMiT:

W opinii analityków Agencji nie wszystkie przyjęte do modelu AE dane oparto o średnie (roczną liczbę wizyt oparto o dawkowanie z pierwszego roku schematu) dlatego zastrzeżenia budzi przyjęcie

rocznego horyzontu czasowego (szersze wyjaśnienie poniżej - w drugim punkcie ograniczeń zidentyfikowanych przez analityków).

- 4) Zgodnie z danymi literaturowymi przedstawionymi i szczegółowo opisanymi w analizie klinicznej (AKL Itulazax), w przypadku stosowania immunoterapii podskórnej, w porównaniu do immunoterapii podjęzykowej, obserwowany jest wyższy wskaźnik reakcji systemowych. Porównanie ilościowe, podobnie jak w przypadku skuteczności, jest niemożliwe ze względu na niewystarczającą ilość danych w badaniach dla komparatorów, szczególnie w analizowanej populacji chorych. Dane literaturowe wskazują jednak na większą częstość występowania reakcji systemowych w przypadku stosowania SCIT w porównaniu do SLIT (ok. 0,2% reakcji systemowych na iniekcję) (Morris 2012). W związku z tym, przyjęcie w analizie minimalizacji kosztów identycznego profilu bezpieczeństwa (koszt nieróżnicujący) produktu leczniczego Itulazax® oraz preparatu Purethal® i Allergovit® wydaje się być podejściem wysoce konserwatywnym, biorąc pod uwagę, że uwzględnienie ciężkich zdarzeń niepożądanych mogłoby w sposób istotny zwiększyć koszty po stronie komparatora oraz zmniejszyć poziom jakości życia pacjentów stosujących SCIT.
- 5) Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji systemowych (AKL Itulazax), immunoterapia podskórna powinna być podawana w gabinetach lekarskich z zachowaniem odpowiednich procedur celem zminimalizowania ryzyka wystąpienia m.in. wstrząsu anafilaktycznego (Morris 2012). Z kolei produkt leczniczy Itulazax® przyjmowany jest doustnie i nie wymaga przyjmowania leku pod nadzorem lekarza. W rezultacie, przekłada się to na zwiększenie kosztów wizyt ambulatoryjnych po stronie preparatów Purethal® i Allergovit®, a także kosztów transportu do/z poradni oraz kosztów utraconej produktywności związanych z łącznym czasem przeznaczonym na wizytę u specjalisty i dojazd do/z przychodni (dotyczy opiekunów dzieci). Tym samym, wyniki z perspektywy społecznej wskazują na przewagę ekonomiczną, tj. oszczędności w związku ze stosowaniem Itulazax® vs Purethal® i Allergovit® w analizowanej populacji chorych, przy czym ograniczeniem dotyczącym kosztów pośrednich jest brak danych co do struktury zatrudnienia opiekunów dzieci - upraszczając założono, że każda wizyta w celu podania leku jest związana z utraconą produktywnością.
- 6) Mając na uwadze założenie o podobnej skuteczności SLIT oraz SCIT założono, że zużycie leków objawowych jest na takim samym poziomie zarówno w grupie Itulazax®, jak i komparatorów, w związku z czym w niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów leczenia objawowego (koszt nieróżnicujący).

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Należy zwrócić uwagę, że od 01.10.2025 roku, w ramach grupy limitowej 214.8 „Alergeny pyłków roślin - produkty do stosowania doustnego”, refundacją objęty został preparat Staloral 300, który w analizie wnioskodawcy uwzględniono jako komparator nabywany z rynku prywatnego. W związku z powyższym, w ramach obliczeń własnych (rozdz. 5.3.2), analitycy Agencji przedstawili wyniki analizy minimalizacji kosztów uwzględniające nowe zasady finansowania tego produktu leczniczego.
2. Przyjęta w analizie liczba wizyt ambulatoryjnych dla pacjentów leczonych preparatem Purethal () dotyczy jedynie pierwszego roku terapii przy założeniu dawkowania standardowego (). Biorąc pod uwagę, że zdecydowana większość pacjentów leczonych tym preparatem stosuje go całorocznie (ok. 90% wg AWA Staloral 2025, OT.423.0.12.2025) w analizie należy przyjąć średnią liczbę z całej terapii, która wg wytycznych powinna trwać 3-5 lat. Uwzględnienie w analizie średniej liczby wizyt ambulatoryjnych dla preparatu Purethal () powoduje, że terapia preparatem Itulazax jest .

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Ponieważ w trakcie prac nad AWA Itulazax zmianie uległ sposób finansowania jednego z komparatorów (produkt leczniczy Staloral 300 został objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu w ramach grupy limitowej 214.8 „Alergeny pyłków roślin - produkty do stosowania doustnego”) analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia analizy minimalizacji kosztów uwzględniające nowe zasady finansowania tego preparatu. W obliczeniach tych uwzględniono oraz założenia, które wg analityków powinny być przyjęte w scenariuszu podstawowym analizy wnioskodawcy, tj.:

- refundację produktu Itulazax w ramach istniejącej grupy limitowej 214.8 (w której podstawę limitu wyznacza produkt Staloral 300);

- 4 wizyty ambulatoryjne w pierwszym roku leczenia terapią SLIT;
- 11 wizyt ambulatoryjnych średniorocznie w przypadku terapii produktem Purethal.

Pozostałe założenia pozostawiono bez zmian wobec modelu wnioskodawcy.

Tabela 23. Wyniki CMA wg obliczeń własnych AOTMiT

Koszty	Itulazax	Purethal	Staloral 300	Allergovit
Perspektywa NFZ [zł]				
Koszt całkowity				
Koszt inkrementalny	-	-447,68		-196,72
CZN zrównująca koszty terapii		bd		bd
Perspektywa wspólna [zł]				
Koszt całkowity				
Koszt inkrementalny	-	823,60		-95,08
CZN zrównująca koszty terapii				

bd – model ekonomiczny nie umożliwia wyznaczenia dokładnej ceny

Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji wskazują, że w przypadku objęcia wnioskowanego leku refundacją z 30% odpłatnością w ramach grupy limitowej 214.8, terapia ta z perspektywy NFZ będzie tańsza od terapii preparatami Purethal i Allergovit (odpowiednio o ok. 450 zł i ok. 200 zł), od terapii preparatem Staloral 300. Z perspektywy wspólnej terapia Itulazax będzie droższa od terapii preparatem Purethal (o ok. 820 zł), Staloral 300 i tańsza od terapii preparatem Allergovit (o 95 zł).

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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy (lata 2026-2028).

Struktura modelu

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji produktu leczniczego Itulazax w ocenianym wskazaniu (chorzy leczeni refundowanym preparatem Purethal® oraz nierefundowanymi produktami Itulazax®, Allergovit® i Staloral 300® (w momencie przygotowania analiz Staloral 300 nie był refundowany)

oraz

- scenariusz nowy, w którym założono refundację produktu leczniczego Itulazax w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu leczenie alergicznego nieżytu nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E, (chorzy leczeni refundowanymi produktami Itulazax® i Purethal® oraz nierefundowanymi produktami Staloral 300® i Allergovit®).

Analizę przeprowadzono za pomocą arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie Microsoft Office 365.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie liczby pacjentów w wieku 5-17 lat inicjujących leczenie preparatami Purethal® Brzoza, Purethal® Drzewa, Staloral 300®, Allergovit® Brzoza i Allergovit® Drzewa oraz inicjujących i kontynuujących leczenie preparatem Itulazax® [REDACTED]

W przypadku AIT nie jest praktyką zmiana dotychczas stosowanego preparatu, w związku z czym w szacowaniu populacji dla produktu leczniczego Itulazax® uwzględniono tylko nowych chorych, tj. inicjujących terapię w danym roku.



Udziały w rynku

Udziały interwencji stosowanych aktualnie u pacjentów z populacji docelowej oraz prognozę udziałów poszczególnych preparatów oszacowano na podstawie [REDACTED]

Tabela 24. Udziały w rynku preparatów do immunoterapii alergii na pyłek brzozy wśród chorych inicjujących + kontynuujących leczenie.

Rok	Udział	2025	2026	2027
Itulazax	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Purethal Brzoza	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Purethal Drzewa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Staloral 300	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Allergovit Brzoza	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Allergovit Drzewa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 25. Oszacowanie liczebności populacji docelowej.

Rok	Analiza podstawowa			Wariant minimalny			Wariant maksymalny		
	2026	2027	2028	2026	2027	2028	2026	2027	2028
Itulazax	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Purethal Brzoza	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Purethal Drzewa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Staloral 300	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Allergovit Brzoza	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Allergovit Drzewa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SUMA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Uwzględnione koszty

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ + pacjent) ze względu na współpłacenie pacjenta.

W modelu uwzględniono:

- bezpośrednie koszty medyczne:

- koszt produktu leczniczego Itulazax[®],
- koszt refundowanego preparatu Purethal[®],
- koszt nierefundowanego produktu SLIT Staloral 300[®],
- koszt nierefundowanego produktu SCIT Allergovit[®],
- koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem AIT,

- bezpośrednie koszty niemedyczne:

- koszt transportu (związane z wizytą ambulatoryjną; z perspektywy pacjenta),

- oraz koszty pośrednie:

- koszty utraconej produktywności (w ramach wariantu analizy wrażliwości).

Mając na uwadze założenie o podobnej skuteczności SLIT oraz SCIT (AKL Itulazax) przyjęto, że zużycie leków objawowych w przypadku stosowania różnych preparatów do immunoterapii alergenowej jest na takim samym poziomie, w związku z czym w niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów leczenia objawowego (koszt nieróżnicujący).

Mając na uwadze wyniki analizy bezpieczeństwa dla leku Itulazax[®] wskazujące na brak występowania ZN wymagających istotnego zużycia zasobów medycznych oraz brak wiarygodnych danych na temat odsetka tego

typu zdarzeń niepożądanych w analizowanej populacji chorych dla komparatorów, w CMA nie uwzględniono kosztów związanych z leczeniem powikłań po zastosowaniu poszczególnych leków (założenie upraszczające).

Roczne koszty zakupu leków oszacowano na podstawie [redacted] dotyczących średniego, rocznego zużycia opakowań poszczególnych leków (tj. uwzględniających różne schematy dawkowania, takie jak przedsezonowe i/lub sezonowe, całoroczne).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)	III rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy, bez RSS)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa wspólna (bez RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne [PLN]	3 573 918	8 696 249	15 774 560	4 659 391	11 522 893	21 181 867

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Itulazax we wnioskowanym wskazaniu wyniosą ok. 3,6 mln PLN w I roku refundacji, ok. 8,7 mln PLN w II roku refundacji i ok. 15,8 mln PLN w III roku refundacji (wnioskodawca nie zaproponował RSS). Z perspektywy wspólnej dodatkowe wydatki wyniosą 4,7 mln PLN, 11,5 mln PLN i 21,2 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku refundacji.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości wnioskodawca przedstawił minimalny i maksymalny wariant analizy, w ramach których testowano wpływ wielkości oszacowanej populacji na wydatki płatnika związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej.

Ponadto przedstawiono łącznie 16 scenariuszy analizy wrażliwości dla alternatywnych wartości dotyczących następujących parametrów: przejmowanie rynku komparatorów, przerywanie leczenia po I i II roku, zużycie Itulazax, zużycie komparatorów, długość leczenia, koszty Itulazax, koszt transportu, koszty transportu i utraconej produktywności (perspektywa społeczna), kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej.

Szczegóły dotyczące wartości przyjętych dla parametrów testowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdz. 3.10 BIA wnioskodawcy.

Tabela 28. Wybrane warianty analizy wrażliwości.

Wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]			Perspektywa wspólna (bez RSS) [PLN]		
	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji
Podstawowy	3 573 918	8 696 249	15 774 560	4 659 391	11 522 893	21 181 867
Minimalny *	2 647 637	5 913 805	9 798 505	3 451 780	7 828 176	13 129 188
Maksymalny **	4 474 506	11 650 278	22 745 369	5 833 508	15 448 450	30 588 671
Refundacja w ramach listy D1 Obwieszczenia MZ (SA12)	6 383 913	15 677 543	28 655 465	4 659 391	11 522 893	21 181 867
Kwalifikacja do istniejącej grupy limitowej 214.8 (SA 19)***	943 065	2 160 027	3 714 838	4 659 391	11 522 893	21 181 867
Uwzględnienie kosztu transportu (SA 13)	-	-	-	2 589 570	6 256 227	11 280 765
Perspektywa społeczna	-	-	-	-2 274 229	-6 110 903	-11 956 166

* Liczbę chorych rozpoczynających leczenie refundowanym produktem leczniczym Itulazax® w wariantcie minimalnym analizy oszacowano na [] chorych odpowiednio w I, II i III roku analizy (scenariusz nowy).

** Liczbę chorych rozpoczynających leczenie refundowanym produktem leczniczym Itulazax® w wariantcie maksymalnym analizy oszacowano na [] chorych odpowiednio w I, II i III roku analizy (scenariusz nowy).

*** w momencie przygotowania przez wnioskodawcę wariantu z kwalifikacją do istniejącej grupy limitowej, w grupie limitowej 214.8 znajdował się jedynie produkt leczniczy Grazax (niebędący komparatorem dla ocenianej interwencji ze względu na inny alergen – tymotkę łąkową). Aktualnie w grupie limitowej 214.8, Alergeny pyłków roślin - produkty do stosowania doustnego, oprócz produktu leczniczego Grazax, finansowany jest także produkt leczniczy Oralair (alergia na pyłki traw) oraz produkt leczniczy Staloral 300 – komparator dla Itulazaxu w alergii na pyłki traw i na pyłek brzozy). Aktualna podstawa limitu i wysokość limitu finansowania są inne niż w oszacowaniach wnioskodawcy

Wyniki analizy wrażliwości w wariantcie maksymalnym wykazały dodatkowe wydatki płatnika wynoszące 4,5 mln PLN, 11,7 mln PLN oraz 22,7 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy, zatem wzrost wydatków względem wariantu podstawowego odpowiednio o 25%, 34% i 44%.

Wyniki analizy wrażliwości w wariantcie minimalnym wykazały dodatkowe wydatki płatnika wynoszące 2,6 mln PLN, 5,9 mln PLN oraz 9,8 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy, zatem spadek wydatków względem wariantu podstawowego odpowiednio o 26%, 32% i 38%.

Z perspektywy NFZ największy wpływ na wydatki ma założenie kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej. W wariantcie tym dodatkowe wydatki płatnika wynoszą 0,9 mln PLN, 2,2 mln PLN, 3,7 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku refundacji, zatem są niższe o ok. 75% względem wariantu podstawowego zakładającego kwalifikację do nowej grupy limitowej.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. 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?	TAK	Założenia liczebności populacji (oparte []) wydają się być wiarygodne. W opiniach ekspertów, które otrzymała Agencja, liczebność populacji []: prof. Jutel 25 tys. osób, prof. Kowal – 15 tys. osób. Niemniej jednak biorąc pod uwagę dane NFZ dotyczące refundacji komparatora, produktu leczniczego Purethal, szacunki ekspertów Agencji wydają się zawyżone (patrz rozdz. 6.3.1). Ponadto oszacowanie prof. Jutela []

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy. Według wnioskodawcy: Czas stosowania immunoterapii alergenowej (AIT), zarówno w przypadku immunoterapii podskórnej, jak i podjęzykowej nie powinien być krótszy niż 3 lata, ponieważ uważa się, że jest to minimalny okres niezbędny do utrwalenia skutecznej tolerancji antygenu, utrzymującej się po zaprzestaniu AIT (Jutel 2005), co potwierdzają charakterystyki produktów leczniczych. (...) W oszacowaniach przyjęto, że chorzy rozpoczynający odczulanie w I roku będą kontynuowali leczenie w II i III roku analizy, natomiast chorzy rozpoczynający odczulanie w II roku będą kontynuowali leczenie w III roku analizy - nie ma potrzeby dalszego wydłużania horyzontu czasowego w celu uwzględnienia rosnącej liczby chorych kontynuujących leczenie, ponieważ w każdym kolejnym roku liczba chorych kontynuujących leczenie będzie zbliżona, tzn. będzie pochodziła z dwóch poprzednich lat, przy założeniu terapii trwającej 3 lata. (...) W związku z powyższym, pomimo 2-letniego okresu obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w analizie przyjęto dłuższy horyzont, tj. 3-letni. (rozdz. 3.3 BIA)
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	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W analizie przyjęto stopniowe przejmowanie rynku na podstawie danych Wnioskodawcy (równowaga zostanie osiągnięta po 3 latach od wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej) oraz 3-letni czas leczenia. Opinie otrzymane przez Agencję są rozbieżne (patrz rozdz. 6.3.1), zatem trudno na ich podstawie wnioskować o wiarygodności oszacowań wnioskodawcy, co do przejmowania udziałów w rynku przez ocenianą interwencję. Należy jednak zwrócić uwagę, że refundacja od 1.10.2025 produktu leczniczego Staloral 300 mogła zwiększyć jego aktualny udział w rynku.
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 NFZ?	TAK	Wnioskowany lek nie jest refundowany, natomiast biorąc pod uwagę dane NFZ dotyczące komparatorów, wydaje się, że oszacowania wnioskodawcy są wiarygodne.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości (szczegóły rozdz.6.2.2)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia wg wnioskodawcy (rozdz. 7 BIA):

1. Wpływ wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Itulazax® we wnioskowanym wskazaniu oszacowano uwzględniając koszt nabycia leków stosowanych obecnie w leczeniu docelowej populacji chorych oraz po wprowadzeniu finansowania produktu leczniczego Itulazax®. Uwzględniono również koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem za pomocą immunoterapii alergenowej, koszt transportu do/z poradni (związany z wizytą ambulatoryjną; analiza wrażliwości) oraz koszt utraconej produktywności pacjentów związany z czasem poświęconym na wizytę u specjalisty w ramach leczenia AIT (analiza wrażliwości). Ograniczeniem dotyczącym kosztów pośrednich jest brak danych co do struktury zatrudnienia opiekunów pacjentów - upraszczająco założono, że każda wizyta w celu podania leku jest wiązana z utraconą produktywnością.

2. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych jest obarczone bardzo dużą niepewnością, ze względu na brak precyzyjnych danych epidemiologicznych (w szczególności polskich) w tak ściśle określonej populacji chorych, tj. dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat z umiarkowanym do ciężkiego AR/C wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy, utrzymującymi się pomimo stosowania leków łagodzących objawy (patrz APD Itulazax). Ponadto, mając na uwadze:
- utrudniony dostęp do alergologa, w tym długi czas oczekiwania na wizytę,
 - wysokie koszty odczulania dla pacjenta w przypadku wyboru leku nierefundowanego,
 - czasochłonność całego procesu i konieczną motywację do leczenia,
- tylko niewielka część pacjentów kwalifikujących się do immunoterapii realnie rozpocznie leczenie. Uwzględnienie danych epidemiologicznych przy szacowaniu liczebności populacji docelowej dla preparatu Itulazax® prowadziłoby zatem do znacznego przeszacowania liczebności omawianej populacji, co przełożyłoby się na niewiarygodne (wyłącznie hipoteczne) wyniki całości analiz. (...). W związku z powyższym uznano, że bardziej wiarygodnym źródłem dla oszacowań populacji będą dane sprzedażowe, pokazujące rzeczywiste zużycie AIT w Polsce w analizowanej populacji chorych. Takie podejście stanowi najlepsze przybliżenie rzeczywistych konsekwencji wprowadzenia do refundacji nowej opcji terapeutycznej.
3. Alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek oraz astma alergiczna to u wielu pacjentów stany współwystępujące. Wnioskowane wskazanie obejmuje dzieci z alergicznym nieżytem nosa i/lub alergicznym zapaleniem spojówek i nie wyklucza możliwości współwystępowania astmy alergicznej, podczas gdy wskazania rejestracyjne preparatów Purethal®, Staloral 300® oraz Allergovit® są szersze i obejmują także chorych z astmą alergiczną. Możliwość przeszacowania populacji docelowej na podstawie danych sprzedażowych dla preparatów Purethal®, Staloral 300® oraz Allergovit® dotyczy zatem wyłącznie pacjentów z astmą alergiczną bez alergicznego nieżytu nosa i/lub zapalenia spojówek. Zgodnie z danymi literaturowymi astma alergiczna bez objawów ze strony nosa i oczu występuje u zaledwie 6,5% pacjentów (Togias 2018). (...) wydaje się, że ewentualne przeszacowanie liczebności docelowej populacji chorych wynikające z szerszego zakresu wskazań rejestracyjnych dla technologii opcjonalnych jest niewielkie i zostanie pokryte w ramach scenariusza maksymalnego. Co więcej, jest to podejście konserwatywne (...)

Komentarz analityków Agencji

Według danych z Zintegrowanego Modelu Analitycznego Centrum e-Zdrowia (CeZ) w 2024 roku produkt leczniczy Purethal, zawieszina do wstrzykiwań, 20000 AUM/ml, mieszanek alergenów pyłku roślin, GTIN: 5909990975419, został zrefundowany u pacjentów w wieku 5-17 lat: z odpłatnością ryczałtową u 27 177 osób, bezpłatnie u 54 osób, a pełnopłatnie stosowany był u 992 osób. Łącznie zastosowany został u 28 223 dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat.

Należy jednak zwrócić uwagę, że w skład produktu leczniczego Purethal wchodzi znacznie więcej alergenów (10 traw i 3 drzewa) niż w przypadku produktu leczniczego Itulazax (1 drzewo – brzoza). Produkt Purethal jest refundowany w nieco szerszym wskazaniu, niż wnioskowane wskazanie dla produktu Itulazax, zatem stosowany jest w nieco szerszej populacji niż produkt leczniczy Itulazax.

4. W scenariuszu istniejącym przyjęto, że chorzy stosują preparaty Itulazax®, Purethal® (Brzoza i Drzewa), Staloral 300® Brzoza i Allergovit® (Brzoza i Drzewa). W scenariuszu nowym założono przejmowanie rynku dotychczas stosowanych terapii - w oparciu o predykcje Wnioskodawcy przyjęto stopniowe przejmowanie rynku nowych chorych na poziomie [redacted] odpowiednio w I, II i III roku analizy (założono proporcjonalne przejmowanie z innych AIT zgodnie z ich obecnym udziałem w rynku). W związku z niepewnością założenia w ramach analizy wrażliwości rozpatrywano zmniejszenie i zwiększenie przejmowania rynku w kolejnych latach o 10 punktów procentowych w każdym roku. Wyjątek stanowiło przejście wszystkich pacjentów w wieku 5-17 lat (tj. inicjujących i kontynuujących terapię) leczonych dotychczas nierefundowanym preparatem Itulazax®.

Komentarz analityków Agencji

W związku z tym, że obecnie sytuacja refundacyjna jest nieco inna niż w czasie przygotowania analiz i składania uzupełnień, tj. oprócz produktu leczniczego Purethal, refundowany jest również produkt leczniczy Staloral 300, przejmowanie rynku może się różnić względem założeń wnioskodawcy.

5. Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku w analizie podstawowej oszacowano na [redacted], z czego refundowanym produktem leczniczym Itulazax® rozpocznie leczenie odpowiednio [redacted] chorych. Należy zauważyć, że chorzy rozpoczynający odczulanie w I

roku będą kontynuowali leczenie w II i III roku analizy, natomiast chorzy rozpoczynający odczulanie w II roku będą kontynuowali leczenie w III roku analizy.

6. Mając na uwadze założenie o podobnej skuteczności SLIT oraz SCIT (AKL Itulazax) przyjęto, że zużycie leków objawowych w przypadku stosowania różnych preparatów do immunoterapii alergenowej jest na takim samym poziomie, w związku czym w niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów leczenia objawowego (koszt nieróżnicujący). Pominęto również koszty zdarzeń niepożądanych, co jest założeniem konserwatywnym, ponieważ zgodnie z wytycznymi światowymi, krople lub tabletki alergenowe charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje (ARIA 2019).
7. Koszty nabycia leków oszacowano na podstawie danych z obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz w oparciu o dane zamieszczone w serwisie Medycyna Praktyczna (Indeks leków MP; produkty Staloral 300® i Allergovit®). Zgodnie z Obwieszczeniem MZ niemal wszystkie refundowane preparaty AIT, dla których wskazania refundacyjne obejmują dzieci i/lub młodzież (Purethal®, Acarizax®, Actair®, Staloral 300®, Novo-Helisen Depot®), znajdują się na liście D1 (leki bezpłatne dla pacjentów w wieku poniżej 18 rż.), można zatem przypuszczać, że lek Itulazax® również się tam znajduje. Z drugiej strony, lek Grazax® w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, który został objęty refundacją od 1 lipca 2025 r. na razie dostępny jest jedynie w ramach katalogu A1 (niedostępny w ramach katalogu D1). W związku z powyższym, w analizie podstawowej koszt zakupu leku dla NFZ i pacjenta przyjęto zgodnie z wnioskiem (tj. z uwzględnieniem 30% odpłatności dla pacjenta), co jest też zgodne z oczekiwaniami analityków AOTMiT (AWA Grazax 2025), natomiast dostępność preparatu Itulazax® w ramach katalogu D1 testowano w ramach analizy wrażliwości.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej, w ramach obliczeń własnych BIA, przedstawiono wyniki BIA uwzględniające refundację jednego z komparatorów (od 01.10.2025 r. Staloral 300 został objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu w ramach grupy limitowej 214.8 „Alergeny pyłków roślin - produkty do stosowania doustnego”). W obliczeniach przyjęto [REDAKTOWANE] oraz założenia, które wg analityków powinny być przyjęte w scenariuszu podstawowym modelu wnioskodawcy, tj.:

- refundację produktu leczniczego Itulazax w ramach istniejącej grupy limitowej 214.8 (w której podstawę limitu wyznacza produkt Staloral 300);
- 4 wizyty ambulatoryjne w pierwszym roku leczenia terapią SLIT;
- 11 wizyt ambulatoryjnych średniorocznie w przypadku terapii produktem Purethal.

Pozostałe założenia pozostawiono bez zmian wobec założeń przyjętych przez wnioskodawcę. należy jednak wziąć pod uwagę, że rozpoczęcie refundacji terapii preparatu Staloral 300 (od października 2025 roku) najprawdopodobniej znacznie wpłynie na dotychczasowy rynek produktów immunoterapii alergenowej, w związku z czym założenia dotyczące liczebności populacji i przejęcia rynku, przyjęte w modelu wnioskodawcy, mogą być nieaktualne. W opinii analityków Agencji prognozowanie przyszłych udziałów rynkowych produktu Itulazax jest niezwykle trudne ponieważ, ze względu na zbliżony efekt terapeutyczny do preparatu Staloral 300, największy wpływ na udziały rynkowe wnioskowanego leku będzie miała jego końcowa cena, w tym wysokość dopłaty pacjenta.

Tabela 30. Wyniki BIA (koszty inkrementalne) wg obliczeń własnych AOTMiT

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]			Perspektywa wspólna [PLN]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Koszty inkrementalne	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Itulazax we wnioskowanym wskazaniu wyniosą ok. [REDAKTOWANE] PLN w III roku refundacji (wnioskodawca nie zaproponował RSS). Z perspektywy wspólnej dodatkowe wydatki wyniosą [REDAKTOWANE] odpowiednio w I, II i III roku refundacji.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Nie dotyczy

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Itulazax w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i/lub zapalenia spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E), 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/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.10.2025 r. W ramach wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe *Itulazax*, *12 SQ-Bet*, *Betula verrucosa*.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących stosowania produktu Itulazax u dzieci w wieku 5-17 lat we wnioskowanym wskazaniu. Jedynie na stronie brytyjskiej agencji NICE⁶ odnaleziono informację, o toczącej się obecnie ocenie dotyczącej preparatu Itulazax w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa, zapalenia spojówek lub obu tych schorzeń wywołanych pyłkami drzew u osób w wieku od 5 do 17 lat.

W sierpniu 2025 agencja NICE wydała rekomendację⁷ dotyczącą stosowania wnioskowanego preparatu w populacji dorosłych. Wskazano w niej, że wnioskowany preparat może być stosowany jako alternatywa w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa lub zapalenia spojówek wywołanych pyłkami drzew z grupy homologicznej brzozy u dorosłych z objawami choroby pomimo stosowania leków łagodzących objawy oraz dodatnim wynikiem testu uczuleniowego (punktowy test skórny lub swoista immunoglobulina E) na pyłki drzew z grupy homologicznej brzozy.

⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11636>

⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1087/chapter/1-Recommendation>

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 31. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Belgia	Tak	Tak	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Chorwacja	Tak	Tak	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cypr	Nie	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Czechy	Tak	Tak	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dania	Tak	Tak	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Estonia	Nie	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Finlandia	Tak	Tak	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Francja	Nie	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Grecja	Nie	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Holandia	Nie	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Islandia	Nie	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Litwa	Nie	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Luksemburg	Tak	Tak	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Malta	Nie	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Niemcy	Tak	Tak	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Norwegia	Tak	Tak	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Słowacja	Tak	Tak	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Słowenia	Tak	Tak	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szwecja	Tak	Tak	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Węgry	Tak	Tak	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Włochy	Nie	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Itulazax jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) w [redacted]

[redacted] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna	Itulazax® w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat z alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy; HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2025.
Analiza kliniczna	Itulazax® w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat z alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy; HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2025.
Analiza problemu decyzyjnego	Itulazax® w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat z alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy; HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2025.
Analiza wpływu na budżet	Itulazax® w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat z alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy; HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2025.
Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań	Itulazax® w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat z alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy; HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2025

Badania pierwotne i wtórne

Biedermann 2019	Biedermann T, Kuna P, Panzner P, Valovirta E, Andersson M, de Blay F, Thrane D, Jacobsen SH, Stage BS, Winther L. The SQ tree SLIT-tablet is highly effective and well tolerated: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. J Allergy Clin Immunol. 2019 Mar;143(3):1058-1066.e6.
Biedermann 2021	Biedermann T, Couroux P, Greve TM, Mäkelä M. Safety of the standardized quality tree sublingual immunotherapy tablet: Pooled safety analysis of clinical trials. Allergy. 2021 Dec;76(12):3733-3742.
Buczyłko 2017	Buczyłko K, van der Werf JF, Boot D, van Ree R. Accelerated Up-Dosing of Subcutaneous Immunotherapy with a Registered Allergoid Birch Pollen Preparation. Int Arch Allergy Immunol. 2017;172(3):183-186.
Ereshko 2019	Ereshko O, Makarova S, Namazova-Baranova L, Vishneva E, Snovskaya M, Alekseeva A PD0386 Efficacy of sublingual immunotherapy in children with birch pollen allergy and different IgE profiles to recombinant component-resolved allergens, Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 01-05 June 2019, Lisbon, Portugal. Allergy. 2019 Aug;74 Suppl 106:3-915. doi: 10.1111/all.13957. PMID: 31396968.
EudraCT Number: 2021-002317-34	EudraCT Number: 2021-002317-34. A multicenter, randomized, open label clinical trial for safety evaluation of an allergen immunotherapy with an accelerated dose escalation schedule using one strength of an aluminium hydroxide adsorbed allergoid preparation of birch pollen allergens in adult and pediatric patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis or rhinoconjunctivitis with or without bronchial asthma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-002317-34/PL [dostęp 01.10.2025 r.].
Gappa 2025	Gappa M, Gagnon R, Horak F, Cichocka-Jarosz E, Dalgaard T, Hargreaves K, Mikler J, Emeryk A, Hansen KS, Pfaar O. The SQ tree sublingual immunotherapy tablet is effective and well tolerated in children-A pivotal phase III trial. Allergy. 2024 Nov 4.
Seidenberg 2009	Seidenberg J, Pajno GB, Bauer CP, La Grutta S, Sieber J. Safety and tolerability of seasonal ultra-rush, high-dose sublingual-swallow immunotherapy in allergic rhinitis to grass and tree pollens: an observational study in 193 children and adolescents. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19(2):125-31.
Yang 2023	Yang J, Lei S. Efficacy and safety of sublingual versus subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Front Immunol. 2023 Dec 15;14:1274241.

- Khinchin 2004 Khinchin MS, Poulsen LK, Carat F, André C, Hansen AB, Mallin HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy*. 2004 Jan;59(1):45-53.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AAO 2023 Cheung AY, Choi DS, Ahmad S, Amescua G, Jhanji V, Lin A, Mian SI, Rhee MK, Viriya ET, Mah FS, Varu DM; American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern Cornea/External Disease Panel. Conjunctivitis Preferred Practice Pattern. *Ophthalmology*. 2024 Apr;131(4):P134-P204. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.12.037. Epub 2024 Feb 12. PMID: 38349304.
- AAAAI ACAAI 2020 Dykewicz MS, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Oct;146(4):721-767. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.007. Epub 2020 Jul 22.
- AAO-HNSF 2024 Gurgel, R. K., et al. Executive Summary of Clinical Practice Guideline on Immunotherapy for Inhalant Allergy. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 170(3), 635–667. <https://doi.org/10.1002/ohn.650>. 2024.
- ARIA 2019 Bousquet J et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jan;145(1):70-80.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049. Epub 2019 Oct 15. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Jun;149(6):2180.
- ARIA 2019 Polska Samoliński B, Krzych-Falta E, Piekarska B, et al. 2019 ARIA 2019– zintegrowana opieka w alergicznym niezycie nosa – Polska Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology. 2019;6(4):111-126. doi:10.5114/pja.2019.91214.
- ARIA 2024 Bousquet J et al. Concepts for the Development of Person-Centered, Digitally Enabled, Artificial Intelligence-Assisted ARIA Care Pathways (ARIA 2024). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024 Oct;12(10):2648-2668.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2024.06.040. Epub 2024 Jul 4. PMID: 38971567.
- ARIA, EAACI 2021 Bousquet J, et al. ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy. *Clin Transl Allergy*. 2021 Jun 9;11(4):e12014. doi: 10.1002/ctt2.12014. eCollection 2021 Jun.
- DGAKI i in.2022 Pfaar O, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int*. 2014;23(8):282-319. doi: 10.1007/s40629-014-0032-2. PMID: 26120539; PMCID: PMC4479478.
- EUFORIA 2021 Scadding GK et al (2021) Allergic Rhinitis in Childhood and the New EUFORIA Algorithm. *Front. Allergy* 2:706589.doi: 10.3389/falgy.2021.706589
- ICAR-AR 2023 Wise SK,. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2023 Apr;13(4):293-859. doi: 10.1002/alr.23090. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36878860.
- PTA/PTChP/PTMR 2023 Pawliczak R, Emeryk A, Kupczyk M, Chorostowska-Wynimko J, Kuna P, Kulus M. Standardy rozpoznawania i leczenia astmy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (STAN3T); *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2023; 10, 1: 1–14 DOI: <https://doi.org/10.5114/pja.2023.125458>
- TTAIT 2025 Pfaar, O. et al. Improvement of the therapeutic management of allergic patients in Europe – An expert think tank's position paper on allergen immunotherapy. *World Allergy Organization Journal*, 2025, 18(10), Article 101109. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2025.101109>

Pozostałe publikacje

- ChPL Itulazax Charakterystyka Produktu Leczniczego Itulazax (19.04.2025)
- ChPL Staloral Charakterystyka produktu leczniczego Staloral (08.2025)
- ChPL Purethal Charakterystyka produktu leczniczego Purethal (30.05.2025)
- ChPL Allergovit Charakterystyka produktu leczniczego Allergovit (11.2022)