



**Stanowisko Rady Przejrzystości**  
**nr 152/2025 z dnia 27 października 2025 roku**  
**w sprawie oceny leku Itulazax (betula verrucosa) we wskazaniu**  
**dot. leczenia alergicznego nieżytu nosa i (lub) zapalenia spojówek**

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Itulazax (betula verrucosa), liofilizat podjęzykowy, 12 SQ-Bet 30 sztuk, kod GTIN 05909991420772, 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).*

**Uzasadnienie**

**Problem decyzyjny**

*Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w przedmiocie 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.*

*Wskazany produkt posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: 18.12.2019 r., data ostatniego przedłużenia: 07.12.2023 r. (bezterminowo).*

*Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Itulazax jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.*

*Produkt leczniczy Itulazax jest liofilizatem podjęzykowym.*

*Itulazax jest wyciągiem alergenowym przeznaczonym do immunoterapii alergenowej alergicznego nieżytu nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych pyłkami drzew (grupa homologów alergenu brzozy). Immunoterapia alergenowa produktami zawierającymi alergen polega na wielokrotnym podawaniu alergenu osobom uczulonym, co ma na celu modyfikację odpowiedzi immunologicznej na alergen.*

### Alergiczny nieżyt nosa (ANN):

to zapalny stan błony śluzowej nosa objawiający się kichaniem, świądem, zatkaniem i wyciekami z nosa, trwającymi  $\geq 1$  godz. dziennie przez  $\geq 2$  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 alergenów 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:

Alergiczne zapalenie spojówek to reakcja na alergenów (pyłki, sierść, pleśń) obejmująca powieki i spojówki, objawiająca się świądem, łzawieniem, zaczerwienieniem i obrzękiem oczu.

Według danych NFZ 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.

Technologiami alternatywnymi dla Itulazax są refundowane preparaty: Purethal (wyciąg alergenowy z rodziny homologów brzozy stosowany do podskórnej immunoterapii alergenowej) oraz Staloral 300 Brzoza (standaryzowany ekstrakt alergenu pyłku brzozy, stosowany w podjęzykowej immunoterapii alergenowej) (objęty refundacją od 1 października 2025 r.). Oprócz preparatów refundowanych, jako komparator dodatkowy przyjęto preparat Allergovit – dostępny w sektorze prywatnym produkt do podskórnej swoistej immunoterapii pyłkiem brzozy.

### Dowody naukowe

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie pierwotne z randomizacją (RCT), 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.

Średni TCS (średnie nasilenie objawów i zużycie leków), obejmujący zarówno nasilenie objawów, jak i stosowanie leków objawowych, był IS niższy w grupie leczonej w porównaniu z placebo w sezonie pylenia brzozy (BPS) oraz w sezonie pylenia drzew (TPS). Różnica absolutna TCS w BPS wyniosła -1,29 pkt,

co odpowiadało względnej redukcji na poziomie -21,9%. Taka różnica jest uznawana przez World Allergy Organization za klinicznie istotną. W TPS również zaobserwowano niższy TCS w grupie leczonej: 3,66 wobec 4,51 w grupie placebo (-0,85 pkt), co przełożyło się na względną redukcję o -18,7%. Choć wynik ten był statystycznie istotny, różnica nie osiąga progu uznawanego za istotną klinicznie.

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 alergenów). 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 ( $p=0,0015$ ).

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).

W sezonie pylenia brzozy (BPS) średnie zużycie leków (DMS) 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 ( $p = 0,0002$ ).

W badaniu TT-06 po około 12 miesiącach leczenia IS częściej raportowano działania niepożądane 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 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]).

Zgłaszane działania niepożądane związane z leczeniem 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 przerwanie.*

*W opracowaniu wtórnym Yang 2023 wykazano porównywalną skuteczność preparatów immunoterapii podjęzykowej SLIT i podskórnej SCIT.*

*W badaniu Khinchi 2004 wskazano, 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 zaznaczają, że brak różnic statystycznych między terapiami nie oznacza ich równoważności, a potwierdzenie ewentualnych niewielkich różnic wymagałoby badań na większej liczbie pacjentów.*

*Założenie Wnioskodawcy 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.*

#### *Wytyczne kliniczne*

*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). W ramach AIT wyróżnia się SCIT oraz SLIT. 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 ciężkich objawów, 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.*

*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.*

### Problem ekonomiczny

*Przyjęcie założenia o finansowaniu produktu Itulazax w ramach nowej grupy limitowej budzi wątpliwości. 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. 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.*

*Zachodzą przesłanki z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.*

### *Rekomendacje refundacyjne*

*Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących stosowania produktu Itulazax u dzieci w wieku 5-17 lat we wnioskowanym wskazaniu.*

### Główne argumenty decyzji:

- *Potrzeba kliniczna jest aktualnie zaspokojona;*
- *Brak badań, które bezpośrednio porównują efekty stosowania tego leku z innymi dostępnymi terapiami;*
- *Wzrost kosztów po stronie płatnika publicznego.*

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: DRe.423.3.2.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Itulazax (Betula Verrucosa), liofilizat podjęzykowy, 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)”, data ukończenia: 15.10.2025 r.