



(21044) ITULAZAX, ALK-Abelló AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. August 2020

Zulassung Swissmedic

ITULAZAX wurde von Swissmedic per 19. Mai 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

„Itulazax ist indiziert bei Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren allergischen Rhinitis und/oder Konjunktivitis, die durch Pollen von Bäumen der Birken-homologen Gruppe 1 induziert wird. Voraussetzungen für die Anwendung sind anhaltende Symptome trotz Verwendung symptomlindernder Arzneimittel und der Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber Birkenpollen und/oder Bet v 1 (Prick- Test und/oder spezifisches IgE).“

Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

ITULAZAX enthält einen standardisierten Allergenextrakt aus Birkenpollen (*Betula verrucosa*) 12 SQ-Bet. SQ-Bet ist die Doseinheit für ITULAZAX. SQ ist eine Methode zur Standardisierung in Bezug auf die biologische Gesamtaktivität, den Hauptallergengehalt und die Komplexität des Allergenextraktes. Durch die Gabe von Allergenextrakten werden spezifische blockierende Antikörper, toleranzinduzierende Zellen und Botenstoffe aktiviert, die eine weitere Verstärkung der durch Allergene ausgelösten Immunantwort verhindern, die spezifische Immunantwort blockieren und die Entzündungsreaktion im Gewebe dämpfen.

Die spezifische Immuntherapie ist die einzige bekannte Therapiemöglichkeit bei allergischer Rhinitis und Konjunktivitis mit einem potentiell langfristigen Effekt, der auch nach Absetzen der Behandlung anhält, da der natürliche Verlauf der Erkrankung beeinflusst werden kann. Es wird empfohlen, die SIT früh im Krankheitsgeschehen zu beginnen und mindestens für drei Jahre durchzuführen. Es werden die sublinguale Immuntherapie (SLIT) und die subkutane Immuntherapie (SCIT) unterschieden.

Studie 1: TT-04

Biedermann T et al. The SQ tree SLIT-tablet is highly effective and well tolerated: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. Journal of Allergy and Clinical Immunology 143.3 (2019): 1058-1066.

In dieser randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie wurden Patienten im Alter von 12 bis 65 Jahren mit Birkenpollen-induzierter mittelschwerer bis schwerer allergischer Rhinitis und/oder Konjunktivitis trotz Behandlung mit symptomlindernden Medikamenten während den zwei vorangegangenen Baumpollensaisons eingeschlossen. Die Patienten mussten einen positiven Prick-Test auf Birke, einen positiven Bet v 1 spezifischen IgE-Spiegel und eine beeinträchtigte Lebensqualität aufweisen. Patienten mit unkontrolliertem Asthma oder schweren Asthma-Exazerbationen wurden ausgeschlossen. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert:

- 12 SQ-Bet einmal täglich (n=320)
- Placebo einmal täglich (n=314)

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern
Postadresse: 3003 Bern
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



Die Behandlung begann mindestens 16 Wochen vor dem erwarteten Beginn der Baumpollensaison und dauerte mindestens bis zum Ende der Baumpollensaison. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des durchschnittlichen kombinierten Gesamtscores (TCS = total combined score) aus Rhinokonjunktivitis-Symptomen (DSS = daily symptom score) und Gebrauch von Bedarfsmedikation (DMS = daily medication score) während der Birkenpollensaison.

Mit 12 SQ-Bet war im Vergleich zu Placebo der durchschnittliche TCS statistisch signifikant verbessert. Die relative Differenz betrug 39.59% (95% CI: 28.24, 49.51) und die absolute Differenz 3.02 (95% CI: 1.99, 4.05; $p < 0.0001$). Die relative Differenz von 12 SQ-Bet im Vergleich zu Placebo bezogen auf TCS, DSS und DMS war während der Birkenpollensaison 40% ($p < 0.0001$), 37% ($p < 0.0001$) und 49% ($p < 0.0001$) und während der Baumpollensaison 37% ($p < 0.0001$), 33% ($p < 0.0001$) und 47% ($p < 0.0001$).

Studie 2: TT-03

Couroux P et al. A birch sublingual allergy immunotherapy tablet reduces rhinoconjunctivitis symptoms when exposed to birch and oak and induces IgG4 to allergens from all trees in the birch homologous group. Allergy 74.2 (2019): 361-369.

In dieser randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie wurden Patienten eingeschlossen im Alter von 18 bis 65 Jahren mit moderater bis schwerer allergischer Rhinokonjunktivitis (ARK) mit oder ohne Asthma, die durch Pollen aus der Birken-homologen Gruppe verursacht wird, trotz symptomlindernden Medikamenten während der zwei vorangegangenen Birkenpollensaisons. Die Patienten wurden 1:1:1:1 randomisiert:

- 12 DU einmal täglich (n=54)
- 7 DU einmal täglich (n=54)
- 2 DU einmal täglich (n=55)
- Placebo einmal täglich (n=56)

Die Allergenexposition in den Kammern wurde an Baseline, Woche 8, Woche 16 und Woche 24 mit Birkenpollen und an Baseline und nach 24 Wochen mit Eichenpollen durchgeführt. Die Expositionen dauerten 6 Stunden.

Durchschnittlicher Gesamtsymptomscore (TSS = total symptom score) nach 24 Wochen gemessen an neun Zeitpunkten zwischen Stunde 2 und 6 während den 6-stündigen Birkenpollenexpositionen:

Arm	n	adjustierter Mittelwert [95% CI]	absolute Differenz [95% CI]	relative Differenz	p-Wert
Placebo	54	7.1 [6.05; 8.15]	-	-	-
2 DU	52	5.66 [4.60; 6.72]	1.44 [-0.02; 2.90]	20%	0.054
7 DU	48	5.42 [4.26; 6.58]	1.68 [0.15; 3.22]	24%	0.03
12 DU	46	5.29 [4.21; 6.37]	1.81 [0.33; 3.28]	25%	0.02

Durchschnittlicher Gesamtsymptomscore (TSS = total symptom score) nach 24 Wochen gemessen während den Eichenpollenexpositionen:

Arm	n	adjustierter Mittelwert [95% CI]	absolute Differenz [95% CI]	relative Differenz	p-Wert
Placebo	54	7.47 [6.20; 8.74]	-	-	-
2 DU	52	6.05 [4.83; 7.28]	1.42 [-0.10; 2.93]	19%	0.07
7 DU	47	6.43 [5.27; 7.59]	1.04 [-0.46; 2.53]	14%	0.17
12 DU	46	5.7 [4.41; 6.99]	1.77 [0.18; 3.37]	24%	0.03

Sicherheit / Verträglichkeit

Bei 16 (5%) Patienten, die mit der 12 SQ-Bet behandelt wurden, wurden 44 schwere behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse berichtet, während bei 2 (<1%) Patienten in der Placebo-Gruppe 13 schwere behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse berichtet wurden. Die häufigsten schweren behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse mit 12 SQ-Bet waren Rachenreizung, oraler Juckreiz, und orale Hypästhesie, die alle mit 1% oder mehr angegeben wurden. 25 (8%) der Patienten mit 12 SQ-Bet haben wegen 98 unerwünschten Ereignissen die Studie abgebrochen. Diese waren hauptsächlich als Reizung oder Schwellung im Mund oder in der Kehle charakterisiert. Die meisten dieser Patienten haben die Behandlung innerhalb des ersten Monats abgebrochen.

Medizinische Leitlinien

Sublingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2013 Update

Definition of Sublingual Immunotherapy

Patient Selection

- *To be eligible for sublingual immunotherapy (SLIT), patients should have*
 - *History of symptoms related to allergen exposure*
 - *Documented positive allergen-specific IgE test*
 - *The allergen used for immunotherapy must be clinically relevant to the clinical history.*
- *A molecular allergy diagnosis provides further guidance for an appropriate SLIT prescription.*
- *Age does not appear to be a limitation.*
- *Single-allergen SLIT has been demonstrated to be effective in both monosensitized and polysensitized patients.*
- *Use of SLIT for latex allergy, atopic dermatitis, food allergy, and Hymenoptera venom is under investigation; more evidence is needed to support its clinical use for these indications.*
- *SLIT may be considered as initial treatment. Failure of pharmacological treatment is not an essential prerequisite for the use of SLIT.*
- *SLIT may be proposed as an early treatment in the therapeutic strategy for respiratory allergy.*
- *SLIT may be particularly indicated in the following patients:*
 - *Patients whose allergy is uncontrolled with optimal pharmacotherapy (that is, those with severe chronic upper airway disease).*
 - *Patients in whom pharmacotherapy induces undesirable side effects.*
 - *Patients who refuse injections.*
 - *Patients who do not want to be on constant or long-term pharmacotherapy.*

UpToDate: Sublingual immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma (Stand Juli 2020)

- *Sublingual immunotherapy (SLIT) involves the application of allergen to the sublingual tissue. There are two forms of SLIT with inhalant allergens that have been widely studied: dissolvable sublingual tablets (SLIT-tablet) and sublingual allergen extracts (SLIT-drops). The most consistent results have been obtained with SLIT-tablet formulations.*
- *SLIT has been shown in randomized trials to be effective for allergic rhinitis (with or without conjunctivitis) and safe for patients with concomitant mild-to-moderate asthma. However, efficacy in reducing the symptoms of persistent, not well-controlled allergic asthma has not been conclusively demonstrated.*
- *SLIT has been used in Europe and some other countries for decades for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis. In the United States, a 5-grass pollen tablet, a single grass pollen tablet, a short ragweed pollen sublingual tablet, and a house dust mite tablet are available.*
- *SLIT is self-administered by patients (or their caregivers) at home, although the initial dose is usually given under medical supervision. A significant percentage of patients experience local application site reactions (eg, oral pruritus, throat irritation, tongue swelling), but systemic allergic reactions are markedly fewer as compared with subcutaneous immunotherapy (SCIT). Local reactions subside in many patients within a few days to a week.*

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es liegt kein Vergleich mit anderen Arzneimitteln vor.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

ITULAZAX führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der Krankheitskontrolle während der ganzen Birkenpollensaison.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

ITULAZAX wird einmal täglich eingenommen. Es wird empfohlen, die Behandlung 16 Wochen vor dem erwarteten Beginn der Pollensaison der Bäume der Birken-homologen Gruppe zu beginnen und während der Baumpollensaison fortzusetzen.

Es werden die Packungsgrössen 30 und 90 Tabletten in der Dosisstärke 12 SQ-Bet angeboten. Die Packungen decken den Bedarf für 30 bzw. 90 Tage.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

Es liegen keine Beurteilungen vor.

Beurteilung ausländischer Institute

Es liegen keine Beurteilungen vor.

Medizinischer Bedarf

Ziel der Therapie einer Allergie ist, eine Symptombefreiheit oder wenn möglich sogar eine vollständige Heilung zu erreichen. Zur symptomatischen Behandlung der allergischen Rhinokonjunktivitis bei Birkenpollenallergie werden vorwiegend Antihistaminika und Kortikosteroide eingesetzt. Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer allergischer Rhinitis, die trotz Verwendung von symptomlindernden Medikamenten anhält, besteht die Option einer spezifischen Immuntherapie. ITULAZAX ist eine zusätzliche Therapieoption.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die erforderlichen Packungen sind vorhanden. ITULAZAX ist ein zusätzliches Arzneimittel zur sublingualen Immuntherapie bei Birkenpollenallergie.

Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
„Kostenübernahme nur nach vorgängiger allergologischer Abklärung.“,
- ohne Auflagen,
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für ITULAZAX 30 sublinguale Tabletten:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	Kosten 3 Jahre [Fr.]
STALORAL 300 BIRKE	1 Flasche zu 10 IR/ml und 2 Flaschen zu 300 IR/ml	187.35	Anfangsbehandlung FI, dann 2 Hübe/d; 49 d	187.35
STALORAL 300 BIRKE	3 Flaschen zu 300 IR/ml	258.12	2 Hübe/d; 1046 d	3599.91
			TQV-Niveau	3787.26
			TQV-Preis (FAP)	103.76

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 13. Juli 2020, Preisen aus 7 Referenzländern (A, B, D, DK, FI, NL, S) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro, Fr. 1.23/GBP, Fr. 0.1447/DKK und Fr. 0.1014/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
30 sublinguale Tabletten, 12 SQ-Bet	Fr. 110.59
90 sublinguale Tabletten, 12 SQ-Bet	Fr. 328.81

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
30 sublinguale Tabletten, 12 SQ-Bet	Fr. 107.18	Fr. 139.45
90 sublinguale Tabletten, 12 SQ-Bet	Fr. 320.05	Fr. 383.80