



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2020018327

Datum 28 april 2020  
Betreft GVS beoordeling 12 SQ-HDM SLIT (Itulazax®)

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg II

Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
[www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)  
[info@zinl.nl](mailto:info@zinl.nl)

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

mw. J.M. van der Waal  
T +31 (0)6 120 017 28

**Onze referentie**  
2020018327

Geachte heer van Rijn,

In uw brief van 9 maart 2020 (CIBG-20-0120) heeft u Zorginstituut Nederland (ZIN) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of Itulazax® onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Itulazax® (12 SQ-HDM SLIT) is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten voor de behandeling van matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep. Er is bij de indicatie sprake van een klinische voorgeschiedenis van symptomen, ondanks het gebruik van symptoomverlichtende medicatie, en een positieve testuitslag voor sensibilisatie voor een lid van de berken homologe groep (huidpriktest en/of specifieke IgE-test).

Itulazax® is beschikbaar als een smelttablet (sublinguale tablet; lyofilisaat). Elke smelttablet bevat 12 SQ-Bet\* per lyofilisaat gestandaardiseerd allergeenextract van pollen van de berk (*Betula verrucosa*). De aanbevolen dosis voor volwassenen (18-65 jaar) is dagelijks één lyofilisaat voor oraal gebruik.

### **Toets onderlinge vervangbaarheid**

Er zijn reeds drie geneesmiddelen in het GVS opgenomen voor de behandeling van matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep. Dit betreffen allergeenextracten van berkenpollen bestemd voor subcutane immunotherapie: Alutard SQ® Berkpollen, Alutard SQ® 3 Boompollen en Pollinex® Boompollen. In 2008 is door het CVZ vastgesteld dat Alutard® en Pollinex® als onderling vervangbaar kunnen worden beschouwd (CFH rapport 08/21).

Op basis van de geldende criteria is Itulazax® niet onderling vervangbaar met Alutard® en Pollinex®, vanwege een verschil in toedieningsweg.

Op grond van bovenstaande kan Itulazax® niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of Itulazax® in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

\* SQ-Bet is de dosiseenheid voor Itulazax®. SQ is een methode voor standaardisatie ten aanzien van biologische sterkte, hoeveelheid van belangrijkste allergeen en complexiteit van het allergeenextract. \*Bet is een afkorting voor Betula

### **Therapeutische waarde**

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat Itulazax® een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van subcutaan toegediende allergeenextracten van berkenpollen (Alutard® en Pollinex®) bij volwassen patiënten voor de behandeling van matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep. De prijs van Itulazax® is gelijk aan de prijs van de overige beschikbare subcutane geneesmiddelen.

Zorginstituut Nederland  
Zorg II

**Datum**  
28 april 2020

**Onze referentie**  
2020018327

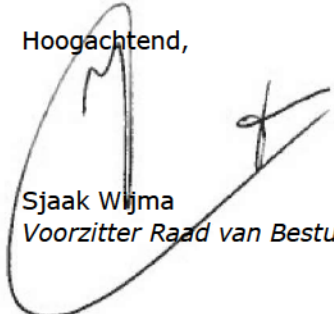
### **Farmaco-economische analyse**

Op grond van de geschatte budget impact is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

### **Advies**

Itulazax® is niet onderling vervangbaar met enig middel in het GVS. Wanneer een middel niet onderling vervangbaar is en een therapeutische gelijke waarde heeft, kan het middel alleen op bijlage 1B worden geplaatst indien er geen sprake is van meerkosten. Omdat de prijs van Itulazax® gelijk is aan de prijs van de subcutane geneesmiddelen die op dit moment bij deze patiënten worden ingezet (o.a. Alutard®) en volledige substitutie niet leidt tot meerkosten adviseert het Zorginstituut u het sublinguaal gestandaardiseerd allergeenextract van boompollen (Itulazax®; SLIT) op te nemen op bijlage 1B.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma  
Voorzitter Raad van Bestuur



GVS-rapport  
sublinguaal toegediend allergeen extract  
berkenpollen (Itulazax®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 17 april 2020  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2019042752
Volgnummer	2020013870
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, plv. secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	M.J. Moen
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon—2**

#### **1 Inleiding—7**

- 1.1 Sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen (Itulazax®)—7
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—7

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—9**

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—9
  - 2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied—9
  - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—10
  - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie<sup>[3, 1]</sup>—10
  - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—10
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—11
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—11

#### **3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—13**

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—13
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—13
- 3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming—13
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—13

#### **4 Conclusie plaatsing in GVS—15**

#### **5 Literatuur—17**



## 1 Inleiding

In de brief van 9 maart 2020 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen (Itulazax®).

### 1.1 Sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen (Itulazax®)

#### *Samenstelling<sup>[1]</sup>*

Gestandaardiseerd allergeenextract van pollen van berk (*Betula verrucosa*) 12 SQ-Bet\* per lyofilisaat voor oraal gebruik.

\* [SQ-Bet is de dosiseenheid voor Itulazax®. SQ is een methode voor standaardisatie ten aanzien van biologische sterkte, hoeveelheid van belangrijkste allergeen en complexiteit van het allergeenextract. Bet is een afkorting voor *Betula*.]

#### *Geregistreerde indicatie<sup>[1]</sup>*

Itulazax® is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten voor de behandeling van matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep (*Betula verrucosa* (berk), *Alnus glutinosa* (els), *Carpinus betulus* (haagbeuk), *Corylus avellana* (hazelaar), *Quercus alba* (eik), *Fagus sylvatica* (beuk)). Itulazax® is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met een klinische voorgeschiedenis van symptomen, ondanks het gebruik van symptoom verlichtende medicatie, en een positieve testuitslag voor sensibilisatie voor een lid van de berken homologe groep (huidpriktest en/of specifieke IgE-test).

#### *Dosering<sup>[1]</sup>*

De aanbevolen dosis voor volwassen patiënten is dagelijks één lyofilisaat voor oraal gebruik (12 SQBet). Het wordt aanbevolen om de behandeling met Itulazax® buiten het pollenseizoen te starten en deze voort te zetten gedurende het boompollenseizoen. Er is een klinisch effect in het boompollenseizoen (berken homologe groep) aangetoond wanneer de behandeling ten minste 16 weken vóór het verwachte begin van het boompollenseizoen (berken homologe groep) wordt gestart en gedurende het gehele seizoen wordt voortgezet. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor de start van de behandeling in het seizoen. Internationale behandelingsrichtlijnen geven aan dat met allergie-immunotherapie een effect op het natuurlijke beloop van de aandoening kan worden bereikt na een behandelperiode van 3 jaar. De werkzaamheid op lange termijn is nog niet vastgesteld. Indien er geen verbetering wordt waargenomen in het eerste jaar van de behandeling met Itulazax®, is er geen indicatie om de behandeling voort te zetten.

### 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

*Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vastgesteld in de vergadering van 23 maart 2020.*





## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Volgens de richtlijnen kan immunotherapie worden overwogen bij patiënten die matige tot ernstige symptomen houden ondanks allergeenvermijding en medicamenteuze ondersteuning. Essentieel hierbij is dat het gaat om een aangetoonde IgE-gemedieerde allergie en dat er een relatie bestaat tussen inhalatie van het allergeen en de klachten.

Er zijn drie geneesmiddelen (Alutard® SQ Berkpollen, Alutard® SQ 3-boompollen (berk, zwarte els, hazelaar) en Pollinex® (els, berk, hazelaar)) voor subcutane toediening in het GVS opgenomen voor de indicatie 'matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis bij volwassenen, geïnduceerd door pollen van de berken (aangetoond middels positieve huidpriktest en/of specifieke IgE-test) ondanks het gebruik van symptoom verlichtende medicatie. Voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komen deze middelen in aanmerking. In 2008 is door het College van Zorgverzekeringen de therapeutische waarde van (o.a.) subcutane middelen tegen berkenpollenallergie vergeleken. Er is toen geconcludeerd dat de verschillende subcutane berkenpollen immunotherapieën onderling vervangbaar zijn en konden worden opgenomen in het GVS<sup>[2]</sup>. Farmatec heeft deze middelen uiteindelijk niet geclusterd op 1A maar opgenomen op lijst 1B, omdat er anders te veel en te hoge bijbetalingen zouden ontstaan. De plaatsing op 1B was onder voorwaarde dat zou worden uitgegaan van het prijsniveau van juni 2008. Het merendeel van de patiënten wordt behandeld met Alutard®. Om deze redenen wordt Pollinex® in het GVS rapport buiten beschouwing gelaten.

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### 2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Itulazax® is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten voor de behandeling van matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep ((Betula verrucosa (berk), Alnus glutinosa (els), Carpinus betulus (haagbeuk), Corylus avellana (hazelaar), Quercus alba (eik), Fagus sylvatica (beuk)). Itulazax® is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met een klinische voorgeschiedenis van symptomen, ondanks het gebruik van symptoomverlichtende medicatie, en een positieve testuitslag voor sensibilisatie voor een lid van de berken homologe groep (huidpriktest en/of specifieke IgE-test)<sup>[1]</sup>.

Alutard® is geïndiceerd voor de behandeling van IgE-gemedieerde allergie voor boompollen bij patiënten met rinitis/conjunctivitis en/of allergisch astma, indien de symptomen grotendeels veroorzaakt worden door specifiek IgE tegen de pollen zoals aangetoond door middel van een in-vitrotest of huidtest en er gedurende langere tijd een dagelijkse behoefte bestaat aan geneesmiddelen, met inachtneming van het volgende: Bij astma ten gevolge van pollenallergie bestaat indicatie alleen als met de voorgeschreven medicatie de astma symptomen niet afdoende bestreden kunnen worden. Bij rinitis/conjunctivitis dient eerst evaluatie plaats te hebben van

ernst en frequentie van klachten in samenhang met de duur van het pollenseizoen. Afhankelijk hiervan kan eventueel tot behandeling met een specifiek allergeenpreparaat (hyposensibilisatie) besloten worden, indien de patiënt niet adequaat reageert op de medicatie<sup>[3]</sup>.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

#### 2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Itulazax® wordt toegediend middels een sublinguale smelttablet. De vergelijkende behandeling van immunotherapie met Alutard® en Pollinex® wordt via subcutane injecties toegediend.

Conclusie: er is geen sprake van gelijke toedieningsweg.

#### 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie<sup>[3, 1]</sup>*

Klinische ervaring met Itulazax® bij kinderen van 12-17 jaar is beperkt en bij kinderen <12 jaar zijn veiligheid en werkzaamheid niet vastgesteld. Daarom is Itulazax® niet bedoeld voor gebruik bij patiënten <18 jaar. Alutard SQ® is niet bedoeld voor de behandeling van patiënten jonger dan 5 jaar. Er is beperkte klinische ervaring met sublinguale immunotherapie (Itulazax®) bij volwassenen ouder dan 65 jaar. Subcutane immunotherapie (Alutard) SQ® is niet bedoeld voor patiënten ouder dan 60 jaar. De overlap van Itulazax® en Alutard® in leeftijdscategorieën loopt van 18 tot 60 jaar.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn grotendeels bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

#### 2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen ten opzichte van de reeds beschikbare subcutane geneesmiddelen. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

##### *Gunstige effecten*

De uitkomsten op de totale symptoomscore in het berkenpollenseizoen voor sublinguale immunotherapie met Itulazax® en subcutane immunotherapie (Alutard®) lijken in dezelfde orde van grootte. De betrouwbaarheid van deze conclusie is laag vanwege de indirecte vergelijking en de grote verschillen tussen de studies van Alutard® en Itulazax®.

De volgende uitkomstmaten zijn alleen gemeten voor Itulazax®: de gemiddelde dagelijkse allergische rinitis/conjunctivitis 'total combined score' (TCS)gedurende het berkpollenseizoen én de effecten op de afzonderlijke dagelijkse symptoomscore en medicatiescore gedurende het berkenpollenseizoen; de effecten zijn klinisch relevant. Daarbij is er een significante verbetering van de RQLQ na behandeling met sublinguale immunotherapie (Itulazax®).

Ondanks dat de vergelijking met subcutane immunotherapie (Alutard®) heel lastig is, lijken de gunstige effecten van sublinguale immunotherapie (Itulazax®) in ieder geval niet slechter uit te vallen dan de effecten van subcutane immunotherapie (Alutard®). Dus de gunstige effecten van sublinguaal toegediend allergeen extract

berkenpollen (Itulazax®) komen overeen met die van subcutaan toegediend allergeen extract berkenpollen (Alutard® en Pollinex®).

#### *Ongunstige effecten*

De meeste ongunstige effecten van zowel de sublinguale als de subcutane immunotherapie betreffen milde lokale allergische reacties. De meest voorkomende bijwerkingen van de sublinguale therapie (Itulazax®) zijn irritatie van de keel, oedeem in de mond, jeukende mond of tong, jeukend oor en orale paresthesie. De meest voorkomende bijwerkingen van de subcutane therapie (Alutard®) zijn hoofdpijn en zwelling van de injectieplaats. Het aantal ernstige bijwerkingen die met zowel de sublinguale als met de subcutane immunotherapie optraden was gering ( $\leq 5\%$ ) en minder dan 10% van de patiënten die behandeld werden met de sublinguale of subcutane immunotherapie staakte met de behandeling vanwege ongunstige effecten. Op basis van de beschreven studies kan worden geconcludeerd dat de bijwerkingenprofielen van de sublinguale immunotherapie met Itulazax® en de subcutane immunotherapie (Alutard®) in grote lijnen overeenkomen en dat de gemelde bijwerkingen over het algemeen mild van aard zijn.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen en de andere subcutane middelen.

## **2.2**

### **Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen (Itulazax®) is niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS.

## **2.3**

### **Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Op grond van bovenstaande kan sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen (Itulazax®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.



### 3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

#### 3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Conclusie: Het Zorginstituut komt na weging van gunstige en ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid, en gebruiksgemak tot de conclusie dat sublinguaal toegediend allergeenextract van berkenpollen (Itulazax®) een gelijke therapeutische waarde kent in vergelijking met subcutaan toegediend allergeenextract van berkenpollen (Alutard® en Pollinex®) bij de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep ((Betula verrucosa (berk), Alnus glutinosa (els), Carpinus betulus (haagbeuk), Corylus avellana (hazelaar), Quercus alba (eik), Fagus sylvatica (beuk)), ondanks het gebruik van symptoom verlichtende medicatie, met een klinische voorgeschiedenis van symptomen en een positieve testuitslag voor sensibilisatie voor een lid van de berken homologe groep (huidpriktest en/of specifieke IgE-test).

Voor onderbouwing van de therapeutische waarde wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen (Itulazax®).

#### 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Conclusie: Het Zorginstituut heeft een FE-vrijstelling toegekend aan de aanvrager.

#### 3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming

Conclusie: Rekening houdend met een gelijke therapeutische waarde van Itulazax® ten opzichte van de reeds in het GVS opgenomen middelen Alutard SQ® en Pollinex® en een marktpenetratie van 100%, zal opname op lijst 1B van het GVS van Itulazax® gepaard gaan met geschatte totale meerkosten ten laste van het farmacie budget tussen de €1,3 en €2,7 miljoen in het 3<sup>e</sup> jaar na opname in het GVS. Deze spreiding reflecteert de onzekerheid in het aantal patiënten dat nu geen subcutane immunotherapie gebruikt, maar vanwege het gebruiksgemak wel Itulazax® zal gaan gebruiken. Wanneer alle huidige gebruikers van Alutard SQ® en Pollinex® ook zullen switchen naar Itulazax® zal dit tot maximaal €406.100 meerkosten leiden. Voor de lage schatting betekent dit dat in jaar 3 de totale budgetimpact €1,9 miljoen bedraagt en voor de hoge schatting is dit €3,4 miljoen.

Voor onderbouwing van de budgetimpact wordt verwezen naar de budgetimpactanalyse van sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen (Itulazax®).

#### 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Sublinguaal allergeenextract van berkenpollen (Itulazax®) heeft een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van subcutaan toegediend allergeenextract van berkenpollen (Alutard® en Pollinex®) bij de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door

pollen van de berken homologe groep ((*Betula verrucosa* (berk), *Alnus glutinosa* (els), *Carpinus betulus* (haagbeuk), *Corylus avellana* (hazelaar), *Quercus alba* (eik), *Fagus sylvatica* (beuk)), ondanks het gebruik van symptoom verlichtende medicatie, met een klinische voorgeschiedenis van symptomen en een positieve testuitslag voor sensibilisatie voor een lid van de berken homologe groep (huidpriktest en/of specifieke IgE-test).

Sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen (Itulazax®) kan op bijlage 1B worden geplaatst.

## 4 Conclusie plaatsing in GVS

Sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen kan op bijlage 1B worden geplaatst.





## 5 Literatuur

1. SmPC ITULAZAX 12 SQ-Bet lyofilisaat voor oraal gebruik. . RVG123556-1311-v1-nl: 12 2019.
2. College voor Zorgverzekeringen (CVZ). Allergenen bij door immunoglobuline-E gemedieerde allergieën 2008.
3. SmPC Alutard SQ 3-Boompollen100 –100.000 SQ-E/ml, suspensie voor injectie en Alutard SQ 3-Boompollen100.000 SQ-E/ml, suspensie voor injectie. RVG 121511/2-1311-v0-nl: 11 2018.



Farmacotherapeutisch rapport sublinguaal  
toegediend allergeen extract berkenpollen  
(Itulazax®) bij de behandeling van volwassen  
patiënten met matige tot ernstige allergische  
rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door  
pollen van de berken homologe groep

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 17 april 2020  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2019042752
Volgnummer	2020007952
	AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	M.J. Moen N. Wartenberg
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Afkortingen 5**

### **Samenvatting 7**

#### **1 Inleiding 9**

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

#### **2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13**

2.1 Vraagstelling 13

2.2 Zoekstrategie 14

2.3 Selectiecriteria 15

#### **3 Resultaten 17**

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies 17

3.3 Gunstige effecten interventie 18

3.4 Ongunstige effecten 20

3.5 Ervaring 22

3.6 Toepasbaarheid 22

3.7 Gebruiksgemak 24

#### **4 Eindbeoordeling 25**

4.1 Bespreking relevante aspecten 25

4.2 Eindconclusie 26

#### **5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 27**

5.1 Oud advies 27

5.2 Nieuw advies 27

### **Bijlage 1: Zoekstrategie 29**

### **Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies 31**

### **Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 33**

### **Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 35**

### **Bijlage 5: Resultaten gunstige effecten Itulazax® versus Alutard® 37**

### **Literatuur 39**



## Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RQLQ	Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SCIT	Subcutane immunotherapie
SLIT	Sublinguale immunotherapie
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TCS	Total Combined Score





## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen (Itulazax®) bij de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep. Sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen is daarbij vergeleken met subcutaan toegediende immunotherapie met allergeenextracten van berkenpollen op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

In 2008 is door het College van Zorgverzekeringen de therapeutische waarde van (o.a.) subcutane middelen tegen berkenpollenallergie vergeleken. Er is toen geconcludeerd dat de verschillende subcutane berkenpollen immunotherapieën onderling vervangbaar zijn en konden worden opgenomen in het GVS. Ondanks dat de vergelijking lastig is, lijken de gunstige effecten van sublinguale immunotherapie (Itulazax®) in ieder geval niet slechter uit te vallen dan de effecten van subcutane immunotherapie (Alutard®). Op basis van de beschreven studies kan worden geconcludeerd dat de bijwerkingenprofielen van de sublinguale immunotherapie (Itulazax®) en de subcutane immunotherapie (Alutard®) in grote lijnen overeenkomen en dat de gemelde bijwerkingen over het algemeen mild van aard zijn. De ervaring met de sublinguale immunotherapie (Itulazax®) is beperkt, terwijl die ruim is met de subcutane immunotherapie (Alutard®). De toepasbaarheid van de sublinguale immunotherapie (Itulazax®) en de subcutane immunotherapie (Alutard®) is in grote lijnen vergelijkbaar. Ten slotte wordt het gebruiksgemak van een dagelijkse sublinguale immunotherapie gedurende 3 jaar door de patiënt mogelijk groter gevonden dan het gebruiksgemak van subcutane injecties.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van volwassen patiënten met allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen een gelijke waarde heeft ten opzichte van subcutaan toegediende immunotherapie met allergeenextracten van berkenpollen.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen (Itulazax®).

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 23 maart 2020.*



# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen bij volwassen patiënten met matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<p><b>Stofnaam:</b> <i>sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen (Itulazax®)</i> <i>type toedieningsvorm: sublinguale tablet</i></p>
<p><b>Geregistreerde indicatie:</b> <i>Itulazax® is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten voor de behandeling van matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep ((Betula verrucosa (berk), Alnus glutinosa (els), Carpinus betulus (haagbeuk), Corylus avellana (hazelaar), Quercus alba (eik), Fagus sylvatica (beuk)). Itulazax® is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met een klinische voorgeschiedenis van symptomen, ondanks het gebruik van symptoomverlichtende medicatie, en een positieve testuitslag voor sensibilisatie voor een lid van de berken homologe groep (huidpriktest en/of specifieke IgE-test).</i></p>
<p><b>Claim van de fabrikant:</b> <i>Op basis van de statistisch significante en klinisch relevante gunstige effecten en veiligheid heeft Itulazax® tenminste een <b>gelijke therapeutische waarde</b> als de standaardbehandeling met subcutaan toegediende immunotherapie met allergeenextracten van berkenpollen. Daarnaast heeft Itulazax® voor de meeste patiënten een groter gebruiksgemak dan subcutane immunotherapie vanwege de sublinguale toedieningsroute en de mogelijkheid van toediening in de thuissituatie.</i></p>
<p><b>Doseringsadvies:</b> <i>De aanbevolen dosis voor volwassen patiënten is dagelijks één lyofilisaat voor oraal gebruik (12 SQBet). Het wordt aanbevolen om de behandeling met Itulazax® buiten het pollenseizoen te starten en deze voort te zetten gedurende het boompollenseizoen. Er is een klinisch effect in het boompollenseizoen (berken homologe groep) aangetoond wanneer de behandeling ten minste 16 weken vóór het verwachte begin van het boompollenseizoen (berken homologe groep) wordt gestart en gedurende het gehele seizoen wordt voortgezet. (Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor de start van de behandeling in het seizoen)</i></p>
<p><b>Samenstelling:</b> <i>Gestandaardiseerd allergeenextract van pollen van berk (Betula verrucosa) 12 SQ-Bet* per lyofilisaat voor oraal gebruik. * [SQ-Bet is de dosiseenheid voor Itulazax®]. SQ is een methode voor standaardisatie ten aanzien van biologische sterkte, hoeveelheid van belangrijkste allergeen en complexiteit van het allergeenextract. Bet is een afkorting voor Betula.</i></p>
<p><b>Werkingsmechanisme:</b> <i>De farmacodynamische effecten van allergie-immunotherapie werken op het immuunsysteem, maar het precieze werkingsmechanisme dat ten grondslag ligt aan de klinische werkzaamheid is nog niet geheel duidelijk. Verschillende onderzoeken hebben echter aangetoond dat de immunologische respons op allergie-immunotherapie wordt gekenmerkt door een inductie van allergeenspecifieke IgG4. Allergeenspecifieke IgG4 concurreert met IgE om de binding aan allergeen, en vermindert daarmee de activering van immuuncellen.</i></p>

*Daarbij zorgt inductie van regulatoire T cellen voor het onderdrukken van de allergische immuunrespons.*

*Bijzonderheden:*

*Dit betreft een GVS 1B aanvraag vanwege (nieuwe) sublinguale toediening van berken allergeenextract. Itulazax® is geregistreerd via een gedecentraliseerde procedure met Duitsland als Reference Member State (RMS).*

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

Allergische rinitis en/of allergische conjunctivitis zijn allergische aandoeningen waarbij een (meestal eosinofiele) chronische ontsteking ontstaat in het slijmvlies van respectievelijk neus en/of ogen. De boompollen die geassocieerd zijn met allergieën uit de berken homologe groep omvatten de *Betula verrucosa* (berk), *Alnus glutinosa* (els), *Carpinus betulus* (haagbeuk), *Corylus avellana* (hazelaar), *Quercus alba* (eik), *Fagus sylvatica* (beuk)<sup>[1]</sup>.

### 1.2.2 Symptomen en ernst

De symptomen van rinitis bestaan uit jeuk, niezen, loopneus en neusverstopping. Conjunctivitis uit zich in waterige, rode en/of jeukende ogen. Allergische rinitis en/of conjunctivitis zijn geassocieerd met een daling van de slaapkwaliteit, verminderde productiviteit en schoolprestaties, en kunnen een negatieve impact hebben op het sociaal leven. Allergische rhinitis kan volgens de ARIA<sup>[2]</sup> worden ingedeeld op frequentie van klachten (intermitterend of persisterend) en op ernst van de klachten (mild of matig/ernstig), zie tabel 1. Deze classificering is ook door de NVALT overgenomen.<sup>[3]</sup>

Intermitterend	< 4 dagen per week of < 4 weken per jaar
Persisterend	> 4 dagen per week of > 4 weken per jaar
Mild	Geen van de volgende symptomen aanwezig: - Slaaponderbreking - Beperking van dagelijkse activiteiten - Invloed van werk of school - Andere zeer storende symptomen
Matig tot ernstig	Eén van de volgende symptomen aanwezig: - Slaaponderbreking - Beperking van dagelijkse activiteiten - Invloed op werk of school - Andere zeer storende symptomen

Tabel 1. Classificatie van allergische rhinitis volgens de ARIA<sup>[4]</sup> en NVALT<sup>[3]</sup>.

### 1.2.3 Prevalentie en incidentie

Allergische rinitis (met of zonder conjunctivitis) komt voor bij ongeveer 1/5 van de algemene populatie en is daarmee een van de meest prevalentie allergische aandoeningen wereldwijd. In de Nederlandse huisartsenregistraties is de incidentie van patiënten met een allergische en niet-allergische rinitis 21 per 1000 mannen en 25 per 1000 vrouwen. De prevalentie in Nederland is 49 per 1000 patiënten. Er is waarschijnlijk een onderrapportage van rinitis bij de huisarts. In onderzoeken in de gehele populatie naar de prevalentie van allergische rinitis (gedefinieerd als symptomen en een positieve huidpriktest) is deze tussen de 230 en 300 per 1000 patiënten. Wat de prevalentie is van Nederlandse patiënten met matig/ernstige boompollen allergische rinitis/conjunctivitis kan niet betrouwbaar uit de literatuur gehaald worden<sup>[5, 1]</sup>.

#### 1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

##### Niet-medicamenteuze behandeling

Adviseer de patiënt zo mogelijk prikkels die klachten veroorzaken te vermijden en te streven naar een rookvrije omgeving. Neusdruppels met fysiologisch zout kunnen naast de gebruikelijke medicamenteuze behandeling een additioneel effect hebben op het verminderen van de klachten. Patiënten kunnen bij buitenactiviteiten rekening houden met de weersomstandigheden en extra maatregelen treffen om pollen zo veel mogelijk te vermijden (zie NHG standaard<sup>[1]</sup>).

##### Medicamenteuze behandeling

Bij medicamenteuze behandeling van allergische rinitis kiezen de huisarts en de patiënt op grond van werkzaamheid, gebruiksgemak en duur en ernst van de klachten tussen een corticosteroïdneusspray en een niet-sederend antihistaminicum, oraal of nasaal. Bij ernstige klachten door een allergische rinitis die onvoldoende reageren op medicamenteuze behandelingen kan desensibilisatie door immunotherapie overwogen worden, mits de patiënt hiervoor geschikt (juiste leeftijdscategorie) en gemotiveerd is.<sup>[1]</sup> Subcutane immunotherapie tegen berkenpollen allergie\*<sup>1</sup> bestaat er in drie varianten; allergeenextract Berk (Alutard® Berkpollen), allergeenextract Berk, Zwarte Els en Hazelaar (Alutard SQ® 3 Boompollen) en allergeenextract met pollen van Els, Berk en Hazelaar (Pollinex® boompollen).<sup>[6]</sup>

---

\*<sup>1</sup> Geïndiceerd voor de behandeling van IgE-gemedieerde allergie voor boompollen bij patiënten met rhinoconjunctivitis en/of allergisch astma, indien de symptomen grotendeels veroorzaakt worden door specifiek IgE tegen de pollen zoals aangetoond door middel van een in-vitrotest of huidtest en er gedurende langere tijd een dagelijkse behoefte bestaat aan geneesmiddelen, met inachtneming van het volgende: bij rhinoconjunctivitis na evaluatie van de ernst en frequentie van de klachten in samenhang met de duur van het pollenseizoen, en indien de patiënt niet adequaat reageert op de medicatie.



## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen (Itulazax®) bij gebruik bij volwassen patiënten voor de behandeling van matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep vergeleken met subcutaan toegediende immunotherapie met allergeenextracten van berkenpollen?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	<p>Volwassen patiënten met matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken* en met een klinische voorgeschiedenis van symptomen, ondanks het gebruik van symptoomverlichtende medicatie, en een positieve testuitslag voor sensibilisatie voor een lid van de berken homologe groep (huidpriktest en/of specifieke IgE-test).</p> <p>* homologe groep ((Betula verrucosa (berk), Alnus glutinosa (els), Carpinus betulus (haagbeuk), Corylus avellana (hazelaar), Quercus alba (eik), Fagus sylvatica (beuk)).</p>
Interventie	Immunotherapie met sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen (Itulazax®).
Controle-interventie	<p>Immunotherapie met subcutaan toegediend allergeen extract berkenpollen: Alutard SQ® Berkpollen, Alutard SQ® 3 Boompollen en Pollinex® Boompollen.</p> <p>In het rapport 'Allergenen bij door immunoglobuline-E gemedieerde allergieën'<sup>[7]</sup> is geconcludeerd dat bovenstaande drie middelen een gelijke waarde hebben.</p>
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gemiddelde dagelijkse allergische rinitis/conjunctivitis 'total combined score (TCS)' (dagelijkse symptoom score + dagelijkse medicatiescore) gedurende berkpollen seizoen.</li> <li>Rinitis/conjunctivitis quality of life questionnaire (RQLQ) gedurende berkpollen seizoen.</li> <li>Incidentie interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten</li> <li>Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten</li> </ul>
Extra uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gemiddelde dagelijkse symptoomscore gedurende berkpollen seizoen.</li> <li>Gemiddelde dagelijkse symptoomscore gedurende boompollen seizoen.</li> </ul>
Relevante follow-up duur	3 jaar behandeling met 2 jaar follow-up (EMA) <sup>[8]</sup>
Studiedesign	RCT



### 2.1.2

#### *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

##### Cruciale Uitkomstmaat 1:

De World Allergy Organization (WAO), de European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) en de European Medicines Agency (EMA) adviseren een combinatie van medicatie gebruik en symptoomscore als primaire uitkomstmaat te hanteren in allergeenspecifieke immunotherapie (AIT) studies, omdat zowel een vermindering van medicatie gebruik als afname van symptomen relevant is<sup>[5]</sup>. De gemiddelde dagelijkse allergische rinitis/conjunctivitis 'total combined score (TCS)' (dagelijkse symptoom score + dagelijkse medicatiescore, schaal 0-38) gedurende berkpollenseizoen is daarom een cruciale uitkomstmaat. De dagelijkse symptoom score is opgebouwd uit 4 rinitis symptomen (loopneus, congestie, niezen en jeukende neus) en 2 conjunctivitis symptomen (korreligheid, roodheid of jeukende ogen en tranende ogen). Op elk van de 6 symptomen kan maximaal 3 punten worden gescoord (0= geen tot 3= ernstig), resulterend in de totale range op de dagelijkse symptoom score van 0 tot 18 punten. De dagelijkse medicatiescore (0-20 punten) is opgebouwd uit het gebruik van antihistaminetabletten (max 6 punten), oculaire antihistaminica (max 6 punten) en nasale corticosteroïden (max 8 punten).

In oudere studies wordt de gecombineerde uitkomstmaat van symptoom- en medicatiescore veelal nog niet gebruikt, in dat geval wordt apart van elkaar gekeken naar rhinitis symptomen en/of medicatie scores.

Klinische relevantiegrens: een verschil van 1 punt (20%) t.o.v. baseline.<sup>[5]</sup>

In een WAO paper over standaardisatie van AIT studies wordt een verbetering van een symptoomscore of medicatiescore van 20% t.o.v. baseline klinisch relevant gevonden. Uit correspondentie met de Nederlandse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie blijkt dat zij het eens zijn met deze grens.<sup>[5]</sup>

##### Cruciale Uitkomstmaat 2: Rhinitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)

De kwaliteit van leven wordt voor allergische rhinitis patiënten gemeten met de 'rhinitis quality of life questionnaire' (RQLQ), waarin verschillende domeinen apart gescoord worden op mate van ernst; slaapkwaliteit, dagelijkse activiteiten, emoties, oogsymptomen, neussymptomen, andere symptomen en praktische problemen. De vragenlijst bestaat uit 28 vragen. Samengenomen vormen deze domeinen de 'overall' RQLQ score. De RQLQ is gevalideerd onder andere bij patiënten met seizoensgebonden rinitis.

Klinische relevantiegrens: 0,5 punten.

De minimal clinically important difference (MCID) op de RQLQ voor een individuele patiënt is 0,5 punt, maar er is geen MCID vastgesteld voor het verschil tussen twee behandelarmen. De NVvAKI beschouwt een verschil van 0,5 punt op de RQLQ als klinisch relevant.<sup>[5]</sup>

##### Ongunstige effecten:

- Incidentie interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten
- Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

## 2.2

### **Zoekstrategie**

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek hebben wij in februari 2020 een literatuursearch gedaan naar publicaties over sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen/Itulazax® en subcutaan toegediende immunotherapie met allergeenextracten van berkenpollen/Alutard®/Pollinex® voor de behandeling van matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis bij

volwassen patiënten, geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de (voorlopige<sup>2</sup>) NPAR.

### 2.3

#### Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Vergelijkende onderzoeken (RCT of Meta-analyse van RCT's) van Itulazax®, Allutard® en/of Pollinex®. Indien geen direct vergelijkende onderzoeken (RCT of meta-analyse van RCT's) beschikbaar zijn dan zullen prospectieve niet vergelijkende onderzoeken als bewijs dienen.

Het volgende exclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Case reports
- (Conference) abstracts

---

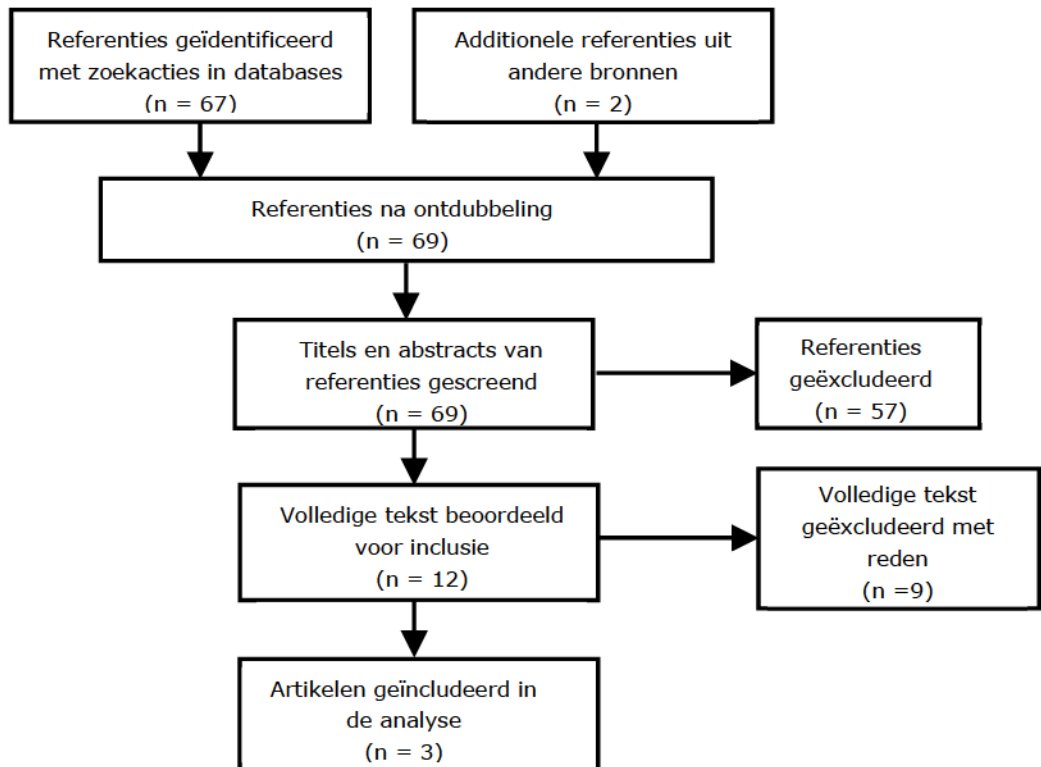
<sup>2</sup> Final Assessment Report Itulazax®. Dit dossier kan pas volledig afgehandeld worden zodra de NPAR beschikbaar komt.



## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 67 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. Voor Itulazax® vonden wij 1 geschikte publicatie [**Biedermann et al.**<sup>[9]</sup>]. De studies die gepubliceerd zijn over Pollinex® kwamen niet in onze search naar voren omdat deze in de Duitse taal geschreven zijn. Het Zorginstituut beoordeelt alleen Nederlandse en/of Engelstalige publicaties. Pollinex® is weliswaar geregistreerd maar er zijn geen RCT's naar de effectiviteit uitgevoerd (in 2008 is besloten dit middel op te nemen op bijlage 1B).

Over Alutard® vonden wij 2 publicaties [**Arvidsson et al.**<sup>[10]</sup> en **Bodtger et al.**<sup>[11]</sup>]. Vanuit praktische overwegingen hebben wij besloten de studie van Bodtger et al. alsnog te excluderen (zie bijlage 3) voor het vergelijken van de gunstige effecten. De voornaamste reden hiervoor is dat de enige uitkomstmaat (de dagelijkse symptoomscore) waarmee het effect t.o.v. Itulazax® kan worden vergeleken alleen is uitgedrukt in een percentage. In de paragraaf ongunstige effecten zijn de resultaten van deze studie wel meegenomen.

De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

De effectiviteit en veiligheid van de 'SQ tree SLIT-tablet', ofwel sublinguale

smelttabletten met berkenpollen allergeenextract (merknaam Itulazax®), werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrum<sup>3</sup> fase III trial [Biedermann et al.<sup>[9]</sup>]. Patiënten (n=634) werden 1:1 gerandomiseerd voor behandeling met een eenmaal daagse dosis SQ tree SLIT-tablet of placebo. De behandeling begon tenminste 16 weken voor de geschatte start van het boompollenseizoen van 2017 in de regio van de patiënt en werd gecontinueerd tot het einde van het boompollenseizoen (inclusief berkenpollen periode). De trial populatie bestond uit adolescenten<sup>4</sup> en volwassenen (12-65 jaar) die ten minste 2 boompollenseizoenen persistente matig tot ernstige berkenpollen-geïnduceerde allergische rinitis en/of conjunctivitis hadden gehad ondanks dat zij symptoom bestrijdende medicatie hadden gebruikt. De geïnccludeerde patiënten waren bewezen allergisch tegen berkenpollen; dit was bevestigd met een combinatie van positieve berken 'skin prick test response', een positieve test 'Bet v1-specifieke IgE level' en door de patiënt benoemde allergische rinitis/conjunctivitis klachten die effect hebben op de kwaliteit van leven<sup>5</sup>. Onder het totaal aantal patiënten waren er 276 patiënten (44%) met astmasymptomen. Voor de start van het boompollenseizoen kregen de deelnemende patiënten symptoom bestrijdende medicatie uitgereikt (open-label), dat indien nodig gebruikt mocht worden gedurende de trial. De registratie van de symptomen en het medicatiegebruik vonden plaats in het gehele boompollenseizoen van de desbetreffende regio (range januari-juni). De symptoomscore werd opgenomen in de avond en, indien van toepassing, na het gebruik van symptoom bestrijdende medicatie.

De effectiviteit en veiligheid van 'Alutard SQ Betula verrucosa', ofwel subcutane injecties met berkenpollen allergeenextract (merknaam Alutard®), werd onder andere onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, fase III trial [Arvidsson et al.<sup>[10]</sup>]. Patiënten (n=49) werden 1:1 gerandomiseerd voor behandeling met een 6-wekelijkse subcutane injectie<sup>6</sup> met Alutard SQ Betula verrucosa of placebo. Een 'skin prick test' en een 'conjunctival provocatie test' met boompollenextracten werden uitgevoerd in het najaar van 1996, voor het begin van de behandeling. De behandeling (actief of placebo) werd gestart gedurende de periode tussen november 1996 tot januari 1997 en werd 2 jaar gecontinueerd zodat deze twee pollenseizoenen includeerde. De trial populatie was in de leeftijd van 19 tot 46 jaar en had een voorgeschiedenis met berkenpollen-geïnduceerde symptomen van de bovenste luchtwegen. Onder het totaal aantal patiënten waren er 18 (37%) met astmasymptomen. Gedurende elk pollenseizoen werden deelnemende patiënten voorzien van symptoom bestrijdende medicatie. De baseline waarden (symptomen en medicatiegebruik) werden vastgesteld in de periode vlak voor het berkenpollenseizoen, in februari 1997 en in februari 1998. De registratie van symptomen begon 1 week voor de verwachte start van het berkenpollen seizoen (tussen april en juni).

### 3.3 Gunstige effecten interventie

#### Cruciale Uitkomstmaat 1: Gemiddelde dagelijkse allergische rinitis/conjunctivitis 'total combined score' (TCS) gedurende het berkpollenseizoen.

De gemiddelde dagelijkse allergische rinitis/conjunctivitis TCS gedurende het berkpollenseizoen was 4,6 punten bij behandeling met sublinguale immunotherapie

<sup>3</sup> Totaal 57 centra in Duitsland, Frankrijk, Polen, Tsjechië, Denemarken, Zweden, Finland en Rusland.

<sup>4</sup> Uiteindelijk alleen geregistreerd voor behandeling bij volwassenen.

<sup>5</sup> Onderbrekingen van de nachtrust; verslechtering van uitvoeren dagelijkse activiteiten, vrijetijdbesteding, en/of sport; verslechtering van school of werkprestaties; of zeer storende andere klachten.

<sup>6</sup> Na een periode van 7 tot 8 weken waarin in de actieve behandelarm de dosis berkenpollen extract langzaam werd opgevoerd naar de onderhoudsdosis van 100,000 SQ-U/mL Alutard SQ Betula verrucosa.

(Itulazax®) versus 7,6 punten in de placebogroep. Dat is een klinisch relevant verschil van 3,02 (39,6%  $p < 0,0001$ ) ten opzichte van placebo. De TCS is voor subcutane immunotherapie (Alutard®) niet gerapporteerd.

**Conclusie:**

Sublinguale immunotherapie (Itulazax®) heeft een klinisch relevant verschil ten opzichte van placebo op de gemiddelde dagelijkse allergische rinitis/conjunctivitis TCS gedurende het berkenpollenseizoen. Het is op deze uitkomstmaat niet mogelijk een vergelijking te maken met subcutane immunotherapie (Alutard®).

**Alternatieve uitkomstmaat: Totale symptoomscore in het berkenpollenseizoen**

Om toch enigszins een vergelijking te kunnen maken tussen sublinguale immunotherapie (Itulazax®) en subcutane immunotherapie (Alutard®), zijn hieronder de resultaten beschreven van de totale symptoomscore in het berkenpollenseizoen. Patiënten die werden behandeld met sublinguale immunotherapie (Itulazax®) scoorden gemiddeld 2,3 punten op de totale symptoomscore in het eerste berkenpollenseizoen, versus 3,6 punten in de placebogroep. Dat levert een verschil van 1,3 punten (36,8%  $p < 0,0001$ ). Vanwege de korte follow-up zijn er geen gegevens van het effect na 2 jaar. In de studie over subcutane immunotherapie (Alutard®) was in de actieve arm de totale symptoomscore in het berkenpollenseizoen 1,3 (mediaan) voor het eerste jaar van behandeling en 2,6 (mediaan) in het tweede jaar. In de placebogroep was dit respectievelijk 2,1 en 4,3. Het verschil ten opzichte van placebo bedroeg daarmee 0,8 punten (33,3%  $p = 0,005$ ) in het eerste jaar en 1,7 punten (39,5%  $p = 0,005$ ) in het tweede jaar van de behandeling.

**Conclusie:**

De uitkomsten op de totale symptoomscore in het berkenpollenseizoen voor sublinguale immunotherapie met Itulazax® en subcutane immunotherapie (Alutard®) lijken in dezelfde orde van grootte. De betrouwbaarheid van deze conclusie is laag vanwege de indirecte vergelijking en de grote verschillen tussen de studies van Alutard® en Itulazax®.

**Alternatieve uitkomstmaat: Totale medicatie score berkenpollenseizoen**

De gemiddelde totale medicatie score voor sublinguale immunotherapie (Itulazax®) was 1,6 in de behandelarm en 3,2 in de placeboarm. Dat is een klinisch relevant verschil van 1,6 punten (49,2%  $p < 0,0001$ ) ten opzichte van placebo. In de publicatie Arvidsson et al. naar het effect van subcutane immunotherapie (Alutard®), staan de resultaten van de totale medicatiescore niet numeriek genoemd. Wel wordt vermeld dat de placebogroep significant meer medicatie had gebruikt dan de actief behandelde groep, gedurende beide pollenseizoenen (beide  $p = 0,004$ ).

**Conclusie:**

De uitkomst van sublinguale immunotherapie (Itulazax®) op de totale medicatie score gedurende het berkenpollenseizoen is klinisch relevant. Het is op deze uitkomstmaat niet mogelijk een vergelijking te maken met subcutane immunotherapie (Alutard®).

**Cruciale Uitkomstmaat 2: Rinitis/conjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) tijdens berkenpollenseizoen**

Tijdens het berkenpollenseizoen scoorden patiënten die werden behandeld met sublinguale immunotherapie (Itulazax®) gemiddeld 0,99 punten op de RQLQ tegenover gemiddeld 1,45 punten bij patiënten in de placebogroep. Dat is een verschil van 0,46 (32%  $p < 0,0001$ ) ten opzichte van placebo. Tijdens het gehele

boompollenseizoenen lagen de scores wat lager met respectievelijk 0,95 en 1,32 punten, het verschil tussen actieve behandeling en placebo bedroeg 0,37 (28%  $p < 0,0001$ ). De RQLQ is voor subcutane immunotherapie (Alutard®) niet gerapporteerd.

#### Conclusie:

De RQLQ score bij behandeling met sublinguale immunotherapie (Itulazax®) is significant lager dan de RQLQ score in de placebogroep. Het verschil van 0,46 ligt dicht op de klinische relevantiegrens van 0,5 punten. Het is op deze uitkomstmaat niet mogelijk een vergelijking te maken met subcutane immunotherapie (Alutard®).

#### 3.3.1

##### *Overige overwegingen*

De verschillende studies over sublinguale (Itulazax®) versus subcutane (Alutard®) immunotherapie zijn erg moeilijk te vergelijken. Ten eerste is er geen directe vergelijking uitgevoerd. Daarbij zijn de studies in verschillende jaren en op andere locaties uitgevoerd. Er zullen waarschijnlijk verschillen zijn geweest tussen de pollenseizoenen, wat zorgt voor een variatie tussen beide studies waarvan de omvang onduidelijk is. Ook komen de uitkomstmaten van de studies niet overeen; de enige overlappende uitkomstmaat tussen de beide studies was de gemiddelde dagelijkse symptoomscore. Eigenlijk kan zelfs een indirecte vergelijking tussen sublinguale immunotherapie (Itulazax®) en subcutane immunotherapie (Alutard®) niet goed gemaakt worden.

In 2008 is door het College van Zorgverzekeringen de therapeutische waarde van (o.a.) subcutane middelen tegen berkenpollenallergie vergeleken. Er werd geconcludeerd dat Alutard® en Pollinex® onderling vervangbaar zijn en konden worden opgenomen in het GVS. De fabrikant van sublinguale immunotherapie (Itulazax®) claimt dat dit nieuwe middel een gelijke waarde heeft ten opzichte van Alutard® en Pollinex®. Ondanks dat de vergelijking met subcutane immunotherapie (Alutard®) heel lastig is, lijken de gunstige effecten van sublinguale immunotherapie (Itulazax®) in ieder geval niet slechter uit te vallen dan de effecten van subcutane immunotherapie (Alutard®). De effecten van sublinguale immunotherapie (Itulazax®) behandeling op de gemiddelde dagelijkse allergische rinitis/conjunctivitis TCS gedurende het berkpollenseizoen én de effecten op de afzonderlijke dagelijkse symptoomscore en medicatiescore gedurende het berkenpollenseizoen zijn klinisch relevant. Daarbij is er een significante verbetering van de RQLQ na behandeling met sublinguale immunotherapie (Itulazax®). De EMA raadt voor het bestuderen van de effecten van immunotherapie een studieduur aan van 3 jaar met een 2 jaar durende follow-up<sup>[12]</sup>. Vanwege de kortere follow-up van deze studie (max 9,5 maand) is het dus nog onduidelijk of de gunstige effecten van sublinguale immunotherapie (Itulazax®) behouden blijven op de langere termijn.

#### 3.4

##### **Ongunstige effecten**

De sublinguale immunotherapie (Itulazax®) werd over het algemeen goed verdragen door patiënten in de Fase III studie van Biedermann et al.<sup>[9]</sup> Bij 74% van de patiënten met sublinguale immunotherapie (Itulazax®) en 23% van de placebogroep traden therapie-gerelateerde bijwerkingen op. De meest voorkomende bijwerkingen van sublinguale immunotherapie waren een jeukende mond (35,9%) en irritatie van de keel (23,1%) en het merendeel van de bijwerkingen was mild van aard. De meeste bijwerkingen begonnen één tot twee dagen na de start van de therapie en hielden gemiddeld 1 tot 2 weken aan. De lokale reacties begonnen binnen enkele minuten na de start van de behandeling en hielden gemiddeld 10-45 minuten aan. De meest ernstige bijwerkingen die werden gemeld door de patiënten betroffen irritatie van de keel, jeukende mond en orale paresthesie.

Subcutane immunotherapie (Alutard®) werd in zowel de studie van Arvidsson et al.<sup>[10]</sup> en de studie van Bodtger et al.<sup>[11]</sup> goed verdragen bij patiënten en alle gemelde bijwerkingen in deze studies waren mild van aard. In de studie van Arvidsson et al.<sup>[10]</sup> traden bij alle patiënten in de subcutane immunotherapie (Alutard®) en 83% van de placebogroep bijwerkingen op. De meeste bijwerkingen in deze studie waren milde systemische bijwerkingen zoals infecties, hoesten en rinitis. Deze bijwerkingen zijn waarschijnlijk therapieonafhankelijk aangezien ze in de interventie en placebogroep in dezelfde mate voorkwamen. Er waren 4 patiënten in de subcutane immunotherapie (Alutard®)groep en 7 patiënten in de placebogroep die bijwerkingen melden die direct te relateren waren aan de subcutane injectie zoals irritatie op de injectieplaats. In de studie van Bodtger et al.<sup>[11]</sup> rapporteerde 23% van de patiënten in de subcutane immunotherapie (Alutard®) groep en 55,5% van de patiënten in de placebogroep bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen in deze studie waren lokale reacties op de prikplaats of milde systemische reacties en konden allen worden behandeld met behulp van antihistaminica.

Tabel 2: Ongunstige effecten van sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen vergeleken met subcutaan toegediende immunotherapie met allergeenextracten van berkenpollen bij volwassen patiënten met matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep.

	<i>sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen (Itulazax®)</i>	<i>subcutaan toegediende immunotherapie met allergeenextracten van berkenpollen (Alutard SQ® berkenpollen)</i>
meest frequent	Irritatie van de keel, oedeem in de mond, jeukende mond of tong, jeukend oor, orale paresthesie	Zwelling rondom de injectieplaats, hoofdpijn
ernstig	Zwelling in de keel (Larynx of Farynx)	Milde systemische reacties

#### Incidentie interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten

Voor sublinguale immunotherapie (Itulazax®) werden er in de studie van Biedermann et al.<sup>[9]</sup> door 16 patiënten (5%) in de interventiegroep en 2 patiënten (< 1%) in de placebogroep ernstige therapie-gerelateerde bijwerkingen gerapporteerd. Er werden voor subcutane immunotherapie (Alutard®) in zowel de studie van Arvidsson et al.<sup>[10]</sup> als de studie van Bodtger et al.<sup>[11]</sup> geen ernstige therapie-gerelateerde bijwerkingen gemeld. Er moet hierbij worden aangemerkt dat het onderzoek naar de subcutane immunotherapie een kleinere onderzoekspopulatie had (N=46 voor Arvidsson et al.<sup>[10]</sup> en N=35 voor Bodtger et al.<sup>[11]</sup>) dan het onderzoek naar de sublinguale immunotherapie (N=634 voor Biedermann et al.<sup>[9]</sup>) waardoor het moeilijker is om ernstige en zeldzame bijwerkingen te onderzoeken.

#### Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de studie van Biedermann et al.<sup>[9]</sup> staakten uiteindelijk 25 patiënten (8%) met de sublinguale immunotherapie vanwege ongunstige effecten, in de placebogroep waren dit 8 patiënten (3%). Dit waren met name patiënten die staakten vanwege irritaties en/of zwellingen van de mond of keel. In de studie van Bodtger 2002



staakten geen van de patiënten met de subcutane immunotherapie vanwege ongunstige effecten en in de studie van Arvidsson et al.<sup>[10]</sup> staakte 1 patiënt (2%) met de subcutane immunotherapie vanwege aanhoudende jeukende bulten.

#### 3.4.1

##### *Conclusie*

De meeste ongunstige effecten van zowel de sublinguale als de subcutane immunotherapie betreffen milde lokale allergische reacties. De meest voorkomende bijwerkingen van de sublinguale therapie (Itulazax®) zijn irritatie van de keel, oedeem in de mond, jeukende mond of tong, jeukend oor en orale paresthesie. De meest voorkomende bijwerkingen van de subcutane therapie (Alutard®) zijn hoofdpijn en zwelling van de injectieplaats. Het aantal ernstige bijwerkingen die met zowel de sublinguale als met de subcutane immunotherapie optraden was gering ( $\leq 5\%$ ) en minder dan 10% van de patiënten die behandeld werden met de sublinguale of subcutane immunotherapie staakte met de behandeling vanwege ongunstige effecten.

Op basis van de beschreven studies kan worden geconcludeerd dat de bijwerkingenprofielen van de sublinguale immunotherapie met Itulazax® en de subcutane immunotherapie (Alutard®) in grote lijnen overeenkomen en dat de gemelde bijwerkingen over het algemeen mild van aard zijn.

### 3.5

#### **Ervaring**

De ervaring met Sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen (Itulazax®) vergeleken met subcutaan toegediende immunotherapie met allergeenextracten van berkenpollen (Alutard SQ® berkenpollen)

	<i>sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen (Itulazax®)</i>	<i>subcutaan toegediende immunotherapie met allergeenextracten van berkenpollen (Alutard SQ® berkenpollen)</i>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2019)	
<i>voldoende: <math>\geq 3</math> jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>		X (1996)

#### 3.5.1

##### *Conclusie*

De ervaring met de sublinguale immunotherapie (Itulazax®) is beperkt, terwijl die ruim is met de subcutane immunotherapie (Alutard®).

### 3.6

#### **Toepasbaarheid**

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

##### *Contra-indicaties*

#### *Specifiek voor Itulazax®*

- Patiënten met acute ernstige mondontsteking of wonden in de mond.

#### *Specifiek voor Alutard SQ®*

- Patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen
- Patiënten met ernstige hart- en vaatandoeningen (coronaire ziekten, ernstige hypertensie)

#### *Specifieke groepen*

- Itulazax® is niet geregistreerd voor astmapatiënten, Alutard® is dat wel.
- Pediatrische patiënten: Er is geen klinische ervaring met de behandeling van allergische rhinitis bij patiënten jonger dan 12 jaar en er is beperkte klinische ervaring met het gebruik van sublinguale immunotherapie (Itulazax®) bij patiënten tussen de 12 en 18 jaar. Sublinguale immunotherapie (Itulazax®) is onderzocht bij adolescenten vanaf 12 jaar, maar is enkel geregistreerd voor volwassenen.  
Alutard SR® is niet bedoeld voor de behandeling van patiënten jonger dan 5 jaar.
- Ouderen: Er is beperkte klinische ervaring met sublinguale immunotherapie (Itulazax®) bij volwassenen ouder dan 65 jaar. Subcutane immunotherapie (Alutard) SQ® is niet bedoeld voor patiënten ouder dan 60 jaar.
- Zwangere vrouwen: Er is geen klinische ervaring met het gebruik van zowel sublinguale immunotherapie (Itulazax®) als subcutane immunotherapie (Alutard®) bij zwangere vrouwen. Beide zijn niet bedoeld voor zwangere patiënten.
- Lactatie: Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van sublinguale immunotherapie (Itulazax®) bij het geven van borstvoeding. Er worden van sublinguale immunotherapie (Itulazax®) geen effecten verwacht bij de zuigelingen. Voor subcutane immunotherapie (Alutard®) zijn er geen klinische gegevens beschikbaar en wordt het gebruik bij het geven van borstvoeding ontraden.

#### *Interacties*

Zowel bij de sublinguale als de subcutane immunotherapie geldt dat het gelijktijdig behandelen met symptomatische anti-allergie medicatie de tolerantiegrens voor de immunotherapie bij de patiënt kan verhogen. Bij het eventueel staken met de anti-allergie medicatie dient hiermee rekening te worden gehouden.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

##### *Specifiek voor Sublinguale immunotherapie (Itulazax®)*

- Ontsteking of wond in de mond: Bij patiënten met een ontsteking (bijv. lichen planus in de mond, mondzweren of candidiasis), wonden in de mond of na een operatie aan de mond, moet de behandeling met Itulazax® worden uitgesteld of onderbroken totdat de mondholte genezen is.
- Eosinofiele oesofagitis: Afzonderlijke gevallen zijn gerapporteerd met Itulazax®. Bij patiënten met ernstige of aanhoudende gastro-oesofageale symptomen zoals dyspepsie of dysfagie moet een medische evaluatie plaatsvinden.
- Visallergie: Itulazax® kan sporen van visewit bevatten. Er is geen verhoogd risico gevonden op allergische reacties bij patiënten met visallergie.

##### *Specifiek voor subcutane immunotherapie (Alutard®)*

- Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij het gebruik van Angiotensin Convertering Enzyme (ACE) remmers, gezien het feit dat deze geneesmiddelen bradykinine en neuropeptiden kunnen beïnvloeden.

### 3.6.1

#### Conclusie

De sublinguale immunotherapie (Itulazax®) is alleen geregistreerd voor het gebruik bij volwassenen en het geneesmiddel is niet geregistreerd voor astmapatiënten. De behandeling met dit middel moet worden uitgesteld bij ontstekingen of wonden aan de mond en zorgverleners moeten alert zijn op eosinofiele oesofagitis bij ernstige of aanhoudende gastro-oesofageale klachten. De subcutane immunotherapie (Alutard®) kan worden gebruikt bij patiënten tussen de 6 en 60 jaar en is wel geregistreerd voor astmapatiënten. De behandeling is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen of ernstige hart- en vaataandoeningen. De verdere toepasbaarheid van de sublinguale immunotherapie (Itulazax®) en de subcutane immunotherapie (Alutard®) is vergelijkbaar.

### 3.7

#### Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen (Itulazax®) vergeleken met subcutaan toegediende immunotherapie met allergeenextracten van berkenpollen (Alutard SQ® berkenpollen)

	<i>sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen (Itulazax®)</i>	<i>subcutaan toegediende immunotherapie met allergeenextracten van berkenpollen (Alutard SQ® berkenpollen)</i>
Toedieningswijze	Sublinguaal	Subcutaan
Toedieningsfrequentie	1 x daags, behandelperiode van 3 jaar	Instelfase: wekelijks gedurende 6 tot 15 weken. Onderhoudsfase: elke 4 tot 6 weken gedurende 3 tot 5 jaar

Bij de sublinguale immunotherapie (Itulazax®) plaatst de patiënt dagelijks een smelttablet onder de tong gedurende 3 jaar. Alleen de eerste toediening dient onder medisch toezicht plaats te vinden waarbij de patiënt gedurende een half uur wordt gemonitord op bijwerkingen. De vergelijkende subcutane immunotherapie (Alutard®) wordt toegediend in een daarvoor gespecialiseerde kliniek. In de instelfase gaat de patiënt gedurende 6 tot 15 weken wekelijks naar de kliniek voor een subcutane injectie waarna in de onderhoudsfase van 3 tot 5 jaar de patiënt elke 4 tot 6 weken de kliniek voor de injectie bezoekt.

### 3.7.1

#### Conclusie

Het gebruiksgemak voor een dagelijkse sublinguale immunotherapie (Itulazax®) gedurende 3 jaar wordt door de patiënt mogelijk groter gevonden dan het gebruiksgemak van subcutane injecties (Alutard®) waarbij de patiënt elke 4 tot 6 weken gedurende 3 tot 5 jaar een allergie-gespecialiseerd centrum moet bezoeken voor de injectie.

## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

De claim van de fabrikant luidt dat de nieuwe behandeling met sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen (Itulazax®) een gelijke waarde heeft ten opzichte van subcutaan toegediend allergeen extract berkenpollen (Alutard® (SQ en 3SQ) en Pollinex®). In 2008 is door het College van Zorgverzekeringen de therapeutische waarde van (o.a.) van subcutane middelen tegen berkenpollenallergie vergeleken. Er is toen geconcludeerd dat de verschillende subcutane berkenpollen immunotherapieën onderling vervangbaar zijn en konden worden opgenomen in het GVS.

De vergelijking van de sublinguale tablet Itulazax® met subcutaan toegediend Alutard® betreft een indirecte vergelijking die lastig te maken valt, voornamelijk vanwege verschillen in uitkomstmaten. De uitkomsten op de totale symptoomscore in het berkenpollenseizoen voor sublinguale immunotherapie (Itulazax®) en subcutane immunotherapie (Alutard®) lijken in dezelfde orde van grootte. De betrouwbaarheid van deze conclusie is echter laag vanwege de gemaakte indirecte vergelijking en de verschillen tussen de studies naar Alutard® en Itulazax®. Op overige gunstige effecten was het niet mogelijk een vergelijking te maken met Alutard®. Ondanks dat de vergelijking lastig is, lijken de gunstige effecten van sublinguale immunotherapie (Itulazax®) in ieder geval niet slechter uit te vallen dan de effecten van subcutane immunotherapie (Alutard®). Sublinguale immunotherapie (Itulazax®) heeft een klinisch relevant lagere waarde ten opzichte van placebo op de gemiddelde dagelijkse allergische rinitis/conjunctivitis 'total combined score' gedurende het berkenpollenseizoen. De uitkomst van sublinguale immunotherapie (Itulazax®) op de totale medicatie score gedurende het berkenpollenseizoen is ook klinisch relevant. De RQLQ score bij behandeling met sublinguale immunotherapie (Itulazax®) is significant lager dan de RQLQ score in de placebogroep. Het verschil van 0,46 ligt dicht op de klinische relevantiegrens van 0,5 punten. De EMA raadt voor het bestuderen van de effecten van immunotherapie een studieduur aan van 3 jaar aan met een 2 jaar durende follow-up. Vanwege de kortere follow-up van deze studie (max 9,5 maand) is het dus nog onduidelijk of de gunstige effecten van sublinguale immunotherapie (Itulazax®) behouden blijven op de langere termijn.

De meeste ongunstige effecten van zowel de sublinguale als de subcutane immunotherapie betreffen milde lokale allergische reacties. Het aantal ernstige bijwerkingen die met zowel de sublinguale als met de subcutane immunotherapie optraden was gering ( $\leq 5\%$ ) en minder dan 10% van de patiënten die behandeld werden met de sublinguale of subcutane immunotherapie staakte met de behandeling vanwege ongunstige effecten. Op basis van de beschreven studies kan worden geconcludeerd dat de bijwerkingenprofielen van de sublinguale immunotherapie (Itulazax®) en de subcutane immunotherapie (Alutard®) in grote lijnen overeenkomen en dat de gemelde bijwerkingen over het algemeen mild van aard zijn.

De ervaring met de sublinguale immunotherapie (Itulazax®) is beperkt, terwijl die ruim is met de subcutane immunotherapie (Alutard®). De toepasbaarheid van de sublinguale immunotherapie (Itulazax®) en de subcutane immunotherapie (Alutard®) is in grote lijnen vergelijkbaar. Het gebruiksgemak voor een dagelijkse sublinguale immunotherapie gedurende 3 jaar wordt door de patiënt mogelijk groter

gevonden dan het gebruiksgemak van subcutane injecties waarbij de patiënt elke 4 tot 6 weken gedurende 3 tot 5 jaar een allergie-gespecialiseerd centrum moet bezoeken voor de injectie.

#### **4.2**

##### **Eindconclusie**

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen (Itulazax®) een gelijke waarde heeft ten opzichte van subcutaan toegediende immunotherapie met allergeenextracten van berkenpollen (Alutard®).

## 5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 5.1 Oud advies

Vermijd bij allergische rinitis zoveel mogelijk de prikkels die klachten veroorzaken. Bij gebruik van geneesmiddelen is bij incidentele klachten een niet-sederend antihistaminicum (oraal of nasaal) eerste keus vanwege de snelle werking. Bij intermitterende en milde klachten kan een antihistaminicum (oraal niet-sederend of nasaal) of een nasaal corticosteroïd worden gebruikt. Bij een verstopte neus en bij persisterende en matig ernstige tot ernstige klachten gaat de voorkeur uit naar een nasaal corticosteroïd dat bij onvoldoende effect kan worden gecombineerd met een antihistaminicum (oraal niet-sederend of nasaal). Faalt ook de combinatietherapie en zijn de klachten ernstig, dan kan een allergeen-specifieke, subcutane immunotherapie in aanmerking komen, na zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen samen met de patiënt.

De effectiviteit van allergeenextract met boompollen is vastgesteld. De behandeling vermindert de symptomen, maar doet deze niet verdwijnen; de behandeling duurt 3–5 jaar, lokale bijwerkingen (zwellings, jeuk) treden vaak op en er is een klein risico op een anafylactische reactie.

### 5.2 Nieuw advies

Bij gebruik van geneesmiddelen is bij incidentele klachten een niet-sederend antihistaminicum (oraal of nasaal) eerste keus vanwege de snelle werking. Bij intermitterende en milde klachten kan een antihistaminicum (oraal niet-sederend of nasaal) of een nasaal corticosteroïd worden gebruikt. Bij een verstopte neus en bij persisterende en matig ernstige tot ernstige klachten gaat de voorkeur uit naar een nasaal corticosteroïd dat bij onvoldoende effect kan worden gecombineerd met een antihistaminicum (oraal niet-sederend of nasaal). Faalt ook de combinatietherapie en zijn de klachten ernstig, dan kan een allergeen-specifieke, subcutane óf sublinguale immunotherapie in aanmerking komen, na zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen samen met de patiënt. De effectiviteit van subcutane en sublinguale behandeling met allergeenextract met boompollen is vastgesteld. De meeste ongunstige effecten van zowel de sublinguale als de subcutane immunotherapie betreffen milde lokale allergische reacties.

Subcutane behandeling met boompollen allergeenextract vermindert de symptomen, maar doet deze niet verdwijnen; de behandeling duurt 3–5 jaar, lokale bijwerkingen op de plek van injectie (zwellings, jeuk) treden vaak op en er is een klein risico op een anafylactische reactie. Sufheid, vermoeidheid en milde rinitis klachten kunnen optreden op dag van injectie en soms nog dagen erna. De subcutane immunotherapie (Alutard SQ®) kan worden gebruikt bij patiënten tussen de 6 en 60 jaar en is geregistreerd voor astmapatiënten. De behandeling is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen of ernstige hart- en vaataandoeningen.

De effectiviteit van sublinguale behandeling met allergeenextract met berkenpollen is vastgesteld. De behandeling vermindert de symptomen, maar doet deze niet verdwijnen; de patiënt dient dagelijks een sublinguale tablet in te nemen gedurende 3 jaar. De meest voorkomende bijwerkingen van de sublinguale therapie met Itulazax® zijn irritatie van de keel, oedeem in de mond, jeukende mond of tong, jeukend oor, orale paresthesie en (gevoel van) zwellings in mond keel holte wat een

enkele keer aanleiding geeft tot staken. De behandeling met dit middel moet worden uitgesteld bij ontstekingen of wonden aan de mond en zorgverleners moeten alert zijn op eosinofiele oesofagitis bij ernstige of aanhoudende gastro-oesofageale klachten. De sublinguale immunotherapie (Itulazax®) kan worden gebruikt bij patiënten tussen de 19 en 65 jaar en het geneesmiddel is niet geregistreerd voor astmapatiënten.

## Bijlage 1: Zoekstrategie

### **Zoekstrategie literatuur**

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in februari 2020 met de volgende zoektermen:

Immunotherapy AND Birch AND (Allergic Rhinitis OR Allergy) AND clinical trial met filter voor publicatiedatum van artikelen vanaf 1-1-2008





## Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie.	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Arvidsson et al. 2002 <sup>[10]</sup>	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, trial, 2 jaar follow-up	N=49	Twintig mannen en 29 vrouwen tussen de leeftijd van 19 tot 46 (mediaan 32jr) met een historie van berkenpollen geïnduceerde symptomen van de bovenste luchtwegen. Achttien patiënten van de 49 hadden ook astma symptomen. Ptt hadden gemiddeld 17 jaar (range 2-36 jaar) rhinoconjunctivitis klachten. Alle ptt hadden een positieve skin prick test met <i>Betula verrucosa</i> en een positieve serum test.	Ptt in de interventie-arm (n=24) werden behandeld met <b>Alutard SQ Betula verrucosa</b> . Ptt in de placebo-arm (n=25) werden behandeld met suspensiebuffer met histamine dihydrochloride.	<u>Primaire uitkomstmaat</u> : symptoom en medicatiescores gedurende de berkenpollen seizoenen. <u>Secundaire eindpunten</u> : peak expiratory flow (PEF), en ernst van de allergische symptomen volgens visual analog scale (VAS, schaal 0-10) gedurende de seizoenen.	Het is onduidelijk welke periode precies bedoeld wordt met 'berkenpollen seizoen'.
Biedermann et al. 2019 <sup>[9]</sup>	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde trial, follow-up 6,5 tot 9,5 maand.	N= 634	Trial populatie bestond uit 298 mannen en 336 vrouwen tussen de 12 en 65 jaar (mediaan 36 jr) met persistente matig tot ernstige allergische rinitis/conjunctivitis door berkenpollen (getest middels skin prick test), ondanks gebruik symtoombestrijdende medicatie in 2 vorige boompollen seizoenen. Ptt hadden gemiddeld 16 jaar (range 2-55 jaar) rhinoconjunctivitis klachten.	Ptt in de interventie-arm (n=320) werden behandeld met <b>Itulazax SQ tree SLIT tablet</b> en ptt in de controle-arm (n=314) kregen een placebo tablet.	<u>Primaire uitkomstmaat</u> : gemiddelde dagelijkse allergische rinitis/conjunctivitis totaal gecombineerde score (TCS) gedurende het berkenpollen seizoen. <u>Key secundaire uitkomstmaten</u> : gemiddelde dagelijkse symptoom score en gemiddelde dagelijkse medicatiescore. <u>Anders</u> : rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (RQLQ).	Follow-up van slechts 6,5 tot 9,5 maand.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen (Itulazax®) bij de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep | 17 april 2020

### Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Bodtger et al. 2002 <sup>[11]</sup> (Geëxcludeerd uit sectie gunstige effecten)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Randomisatie werd uitgevoerd door (niet-klinische) onderzoeker.</li><li>• Primaire/secundaire uitkomstmaten niet gedefinieerd.</li><li>• Het is onduidelijk welke periode precies bedoeld wordt met 'berkenpollen seizoen'.</li><li>• De totale symptoomscore werd uitgedrukt in percentages en is daarom heel moeilijk te vergelijken met de andere studies.</li></ul>
Zielen et al. 2019	Studie om verschillende dosissen te vergelijken geen effectiviteitsonderzoek normale dosis
Worm et al. 2018	Andere variant van pollinex dan geregistreerde pollinex boompollen
Mäkelä et al. 2018	Dose finding trial itulazax (Fase 2)
Božek et al. 2018	Purethal, dus andere behandeling dan pollinex of alutard
Birk et al. 2017	Dose finding trial itulazax (Fase 1)
Nony et al. 2015	Fase 1 studie zonder vaste dosis
Höiby et al. 2010	Depigoid, dus andere behandeling dan pollinex of alutard
Ceuppens et al. 2009	Purethal, dus andere behandeling dan pollinex of alutard
Purohit et al. 2008	Geen pollinex of alutard

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen (Itulazax®) bij de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige allergische rhinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep | 17 april 2020

## Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG		Samenvatting van de productkenmerken sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen
Paul-Ehrlich-Instituut	2017	RMS Day 208 Final Assessment Report: Itulazax, standardised allergen extract of birch pollen ( <i>Betula verrucosa</i> ).
CHMP <sup>[13]</sup>	2008	Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases.
ARIA <sup>[2]</sup>	2010	Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guideline
NVALT <sup>[3]</sup>	2006	Richtlijn respiratoire allergie
EAACI	2017	Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis
NHG <sup>[1]</sup>	2018	Standaard Allergische en niet-allergische rinitis

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen (Itulazax®) bij de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige allergische rhinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep | 17 april 2020

## Bijlage 5: Resultaten gunstige effecten Itulazax® versus Alutard®

Indirecte vergelijking sublinguaal toegediend allergeen extract berkenpollen versus subcutaan toegediende immunotherapie met allergeenextracten van berkenpollen bij gebruik bij volwassen patiënten voor de behandeling van matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep.

	Publicatie Biedermann et al. <sup>[9]</sup>				Publicatie Arvidsson et al. <sup>[10]</sup>			
	Itulazax®	Placebo	Verschil absoluut	relatief	Alutard ®	Placebo	Verschil absoluut	relatief
<b>Rinitis / Conjunctivitis symptomen</b>								
Total Combined Score (TCS) <sup>7</sup> gedurende berkpollen seizoen	4,6	7,6	3.02	39,6% p<0,0001	<i>Niet gemeten</i>	<i>Niet gemeten</i>	-	-
Totale symptoomscore berkpollen seizoen 1	Gemiddelde <sup>8</sup> 2,3	Gemiddelde 3,6	1,3	36,8% p<0,0001	Mediaan <sup>9</sup> 1,3	Mediaan <sup>8</sup> 2,1	0,8	33,3% p=0,005
Totale symptoomscore berkpollen seizoen 2	<i>Niet gemeten</i>	<i>Niet gemeten</i>	-	-	2,6	4,3	1,7	39,5% p=0,005
Totale medicatie score <sup>10</sup> berkpollen seizoen	Gemiddelde 1,6	Gemiddelde 3,2	1,6	49,2% p<0,0001	<i>Geen numerieke waarden vermeld</i>	<i>Geen numerieke waarden vermeld</i>	-	-

<sup>7</sup> Som van dagelijkse rinitis/conjunctivitis symptoomscore plus de dagelijkse rinitis/conjunctivitis medicatiescore. In een WAO paper over standaardisatie van AIT studies wordt een verbetering van een symptoomscore of medicatiescore van 1 punt (20%) t.o.v. baseline klinisch relevant gevonden. Uit correspondentie met de Nederlandse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie blijkt dat zij het eens zijn met deze grens.

<sup>8</sup> De dagelijkse symptoom score is opgebouwd uit 4 rinitis symptomen (loopneus, congestie, niezen en jeukende neus) en 2 conjunctivitis symptomen (korreligheid, roodheid of jeukende ogen en tranende ogen). Op elk van de 6 symptomen kan maximaal 3 punten worden gescoord (0= geen tot 3= ernstig), resulterend in de totale range op de dagelijkse symptoom score van 0 tot 18 punten. De dagelijkse medicatiescore (0-20 punten) is opgebouwd uit het gebruik van antihistaminetabletten (max 6 punten), oculaire antihistaminica (max 6 punten) en nasale corticosteroiden (max 8 punten).

<sup>9</sup> De volgende allergische symptomen werden geregistreerd: loopneus/niezen, congestie, oog symptomen en bronchiale symptomen. Elk symptoom werd als volgt gescoord: 0= geen, 1= mild, 2= matig, 3= ernstig. De dagelijkse symptoomscore werd berekend als de som van alle symptomen per dag per patiënt. Het gebied onder de curve voor het gehele pollenseizoen werd opgebouwd uit het gemiddelde dagelijkse symptoomscore voor elke patiënt in beide behandelarmen.

<sup>10</sup> De dagelijkse medicatiescore (0-20 punten) is opgebouwd uit het gebruik van antihistaminetabletten (max 6 punten), oculaire antihistaminica (max 6 punten) en nasale corticosteroiden (max 8 punten).



	Publicatie Biedermann et al. <sup>[9]</sup>				Publicatie Arvidsson et al. <sup>[10]</sup>			
	Itulazax®	Placebo	Verskil absoluut	relatief	Alutard ®	Placebo	Verskil absoluut	relatief
<b>Rinitis/Conjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)<sup>11</sup></b>								
tijdens berkenpollenseizoenen	0,99	1,45	0,46	32% p<0,0001	<i>niet gerapporteerd</i>	<i>niet gerapporteerd</i>	-	-
tijdens boompollenseizoenen	0,95	1,32	0,37	28% p<0,0001	<i>niet gerapporteerd</i>	<i>niet gerapporteerd</i>		

<sup>11</sup> De kwaliteit van leven wordt voor allergische rhinitis patiënten gemeten met de 'rhinitis quality of life questionnaire' (RQLQ), waarin verschillende domeinen apart gescoord worden op mate van ernst; slaapkwaliteit, dagelijkse activiteiten, emoties, oogsymptomen, neussymptomen, andere symptomen en praktische problemen. De vragenlijst bestaat uit 28 vragen. Samengenomen vormen deze domeinen de 'overall' RQLQ score. De RQLQ is gevalideerd onder andere bij patiënten met seizoensgebonden rinitis. De minimal clinically important difference (MCID) op de RQLQ voor een individuele patiënt is 0,5 punt, maar er is geen MCID vastgesteld voor het verschil tussen twee behandelarmen. De NVvAKI beschouwt een verschil van 0,5 punt op de RQLQ als klinisch relevant.

## Literatuur

1. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rinitis 2018; tweede herziening: 32.
2. Brożek, Bousquet and Baena-Cagnani. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). 2010.
3. NVALT. Richtlijn Respiratoire allergie. Richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. 2006. Geraadpleegd op via [https://www.nvalt.nl/kwaliteit/richtlijnen/copd-astma-allergie/\\_/COPD%20-%20astma%20-%20allergie/Richtlijn%20Respiratoire%20allergie.pdf](https://www.nvalt.nl/kwaliteit/richtlijnen/copd-astma-allergie/_/COPD%20-%20astma%20-%20allergie/Richtlijn%20Respiratoire%20allergie.pdf).
4. Bonertz A, Roberts GC, Hoefnagel M, et al. Challenges in the implementation of EAACI guidelines on allergen immunotherapy: A global perspective on the regulation of allergen products. *Allergy* 2018; 73: 64-76.
5. Nederlandse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie. Antwoorden vragen van ZIN 2020.
6. Farmacotherapeutisch Kompas. Allergeen extract boompollen (parenteraal). 2020. Geraadpleegd op 03-03-2020 via [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/allergee\\_nextract\\_boompollen\\_parenteraal\\_](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/allergee_nextract_boompollen_parenteraal_).
7. College voor Zorgverzekeringen (CVZ). Allergenen bij door immunoglobuline-E gemedieerde allergieën 2008.
8. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018; 73: 765-98.
9. Biedermann T, Kuna P, Panzner P, et al. 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; 143: 1058-66 e6.
10. Arvidsson MB, Lowhagen O and Rak S. Effect of 2-year placebo-controlled immunotherapy on airway symptoms and medication in patients with birch pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 777-83.
11. Bodtger U, Poulsen LK, Jacobi HH, et al. The safety and efficacy of subcutaneous birch pollen immunotherapy - a one-year, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2002; 57: 297-305.
12. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018; 73: 799-815.
13. CHMP. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. 2008. Geraadpleegd op via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-products-specific-immunotherapy-treatment-allergic-diseases\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-products-specific-immunotherapy-treatment-allergic-diseases_en.pdf).



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van 12-SQ-Bet SLIT-tablet (Itulazax®) bij de behandeling van matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum      17 april 2020  
Status      Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2019042752
Volgnummer	2019043573
Contactpersoon	Mevr. Dr. J.M. (Annemieke) van der Waal, plaatsvervangend secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	F. Coerts
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Infectieziekten, Bloed & Immunologie
Registratiehouder	ALK-Abelló B.V.



## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 Geregistreerde indicatie—5
- 1.2 Plaats in het behandelalgoritme—5

#### **2 Uitgangspunten—7**

- 2.1 Aantal patiënten—7
- 2.2 Substitutie—9
- 2.3 Kosten per patiënt per jaar—9
- 2.4 Aannames—9

#### **3 Budgetimpactanalyse—11**

#### **4 Conclusie—13**

#### **5 Referenties—15**



## 1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als allergeenextract van berkenpollen (Itulazax®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS.

Het doel van deze BIA is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

### 1.1 Geregistreerde indicatie

Sublinguaal toegediend (een toedieningsvorm waarbij het medicijn onder de tong wordt gelegd) allergeenextract van berkenpollen (Itulazax®) is geregistreerd voor 'gebruik bij volwassen patiënten voor de behandeling van matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep<sup>i</sup> met een klinische voorgeschiedenis van symptomen, ondanks het gebruik van symptoom verlichtende medicatie, en een positieve testuitslag voor sensibilisatie voor een lid van de berken homologe groep (huidpriktest en/of specifieke IgE-test)<sup>1</sup>.

### 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Er zijn momenteel twee soorten immunotherapie tegen boompollen geregistreerd en opgenomen in het GVS, beide toegediend via subcutane injectie.<sup>2</sup> Namelijk:

- Allergeenextract met pollen van Berk of met pollen van Berk, Zwarte Els en Hazelaar (Alutard SQ®)
- Allergeenextract met pollen van Els, Berk en Hazelaar (Pollinex® boompollen).

De geregistreerde indicatie van deze middelen is iets breder dan die van Itulazax®. Alutard SQ® en Pollinex® zijn ook geregistreerd voor astma ten gevolge van boompollen allergie (indien de astmasymptomen niet afdoende bestreden kunnen worden met voorgeschreven medicatie voor allergeeneliminatie). Bovendien is Itulazax® uitsluitend bestemd voor volwassenen.

---

<sup>i</sup> berken homologe groep (Betula verrucosa (berk), Alnus glutinosa (els), Carpinus betulus (haagbeuk), Corylus avellana (hazelaar), Quercus alba (eik), Fagus sylvatica (beuk))





## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Bij het bepalen van het aantal patiënten wordt onderscheid gemaakt tussen twee groepen; een groep patiënten die over zal stappen van de subcutaan toegediende middelen en een groep patiënten die wacht op een minder belastende toedieningsvorm (bijvoorbeeld oraal of sublinguaal).

#### *Groep patiënten die mogelijk zal overstappen*

Uit gegevens uit de GIP databank blijkt dat in Nederland de laatste jaren steeds minder mensen worden behandeld met allergeenextracten die uit het GVS worden vergoed.<sup>2</sup> Zo waren er in 2013 in totaal nog ongeveer 16.600 gebruikers en in 2017 nog maar ongeveer 6.300. Een deel van deze daling valt toe te schrijven aan het besluit van de overheid en de zorgverzekeraars om alleen nog geregistreerde middelen te vergoeden. Binnen deze groep van 6.300 vallen patiënten die behandeld worden met allergeenextracten voor een verscheidenheid aan allergieën. De grootste groepen zijn allergieën veroorzaakt door huisstofmijt, boompollen en gras.

De GIP databank<sup>2</sup> bevat gegevens uit 2017 over het gebruik en de kosten van allergeenextracten van boompollen: Alutard SQ® en Pollinex®. Wanneer de omzet van allergeenextracten van boompollen in 2017 bij elkaar opgeteld wordt, komt deze op ongeveer €2,4 miljoen. Het gaat daarbij om ongeveer 3.100 gebruikers (van de in totaal 6.300 gebruikers van allergeenextracten). Dit is mogelijk een overschatting omdat er geen rekening mee is gehouden dat patiënten meerdere middelen per jaar kunnen gebruiken. Er is hierbij ook geen rekening gehouden met de leeftijd van de patiënten, aangezien alleen volwassen patiënten in aanmerking komen voor Itulazax®. Deze groep patiënten zal mogelijk overstappen van Alutard SQ® of Pollinex® naar Itulazax®. De gemiddelde prijs van Alutard SQ® en Pollinex® is iets lager dan die van Itulazax®. Wanneer alle huidige gebruikers zouden overstappen naar Itulazax® zou dit een beperkt effect hebben op de budgetimpact. Daarbij komt dat het moeilijk is in te schatten hoeveel patiënten zullen overstappen. In deze BIA zal dan ook voornamelijk gekeken worden naar de groep wachtende patiënten en wordt in een aparte berekening aangegeven wat de meerkosten zullen zijn als elke patiënt die nu Alutard SQ® of Pollinex® gebruikt over zal stappen naar Itulazax®.

#### *Groep wachtende patiënten*

Mogelijk is er ook nog een groep wachtende patiënten die nu geen allergeenextract gebruikt, maar straks mogelijk wel Itulazax® zal gaan gebruiken. Een reden hiervoor is het gebruiksgemak: Itulazax® wordt sublinguaal toegediend in plaats van subcutaan. Het is onwaarschijnlijk dat deze groep zeer groot is. Sinds de middelen Oralgen®, Staloral® en Slit-one® niet meer worden vergoed vanuit de basisverzekering (en het gebruik ervan flink is afgenomen) is namelijk het aantal gebruikers van Alutard SQ® en Pollinex® niet toegenomen. De registratiehouder geeft aan dit vooral komt doordat artsen veel terughoudender zijn geworden in het voorschrijven van allergeenextracten. In de NHG-Standaard staat geschreven dat de plaats van immunotherapie in de eerste lijn beperkt is. Subcutane immunotherapie wordt bij voorkeur in een ziekenhuissetting gestart. Het starten van een behandeling door de huisarts is alleen mogelijk bij specifieke deskundigheid en wanneer aan een aantal voorwaarden is voldaan. In de onderhoudsfase kan onder voorwaarden vooral voor het gemak van de patiënt overname van de behandeling door de huisartsenpraktijk worden overwogen.<sup>3</sup> Kortom, bovenstaande argumenten maken het onwaarschijnlijk dat er een zeer grote groep wachtende patiënten is.

Volgens de registratiehouder van Itulazax® zijn dit zelfs alleen patiënten met prikangst.

In deze BIA wordt een schatting gemaakt van deze groep wachtende patiënten. De schatting voor het bepalen van de wachtende groep patiënten is gebaseerd op het totale aantal huidige patiënten die immunotherapie tegen boompollen gebruiken (maximaal 3.100 patiënten). Hierbij wordt gebruik gemaakt van de omzetgegevens van Acarizax® die door de registratiehouder zijn geanalyseerd, Acarizax® is een allergeenextract tegen huisstofmijt van dezelfde registratiehouder. De schatting zoals eerder gedaan bij de BIA van Acarizax® bleek een onderschatting te zijn. Daar werd geschat dat er maximaal 50% extra wachtende patiënten waren bovenop het totale aantal huidige patiënten die immunotherapie tegen huisstofmijt gebruikten.<sup>4</sup> Gebaseerd op de omzetgegevens van Acarizax® verwacht het Zorginstituut dat er waarschijnlijk 100% extra patiënten (3.100) zijn die zullen starten met Itulazax®. De registratiehouder heeft hierbij berekend wat de omzet was van Acarizax® na 26 maanden en heeft dit vervolgens geëxtrapoleerd naar drie jaar. Met de aanname dat er geen stakers zijn en elke patiënt 100% therapietrouw is komt de registratiehouder uit op een verwachte 100% extra wachtende patiënten (3.100 patiënten).

Het is wel belangrijk om te benoemen dat de huidige schatting gebaseerd is op een vergelijking met de introductie van Acarizax®. Na de introductie van Grazax® en Oralair® bleek er namelijk geen grote groep wachtende gebruikers en is het aantal gebruikers van immunotherapie beperkt gestegen. De registratiehouder geeft aan dat zij de vergelijking met Grazax® en Oralair® geschikter vindt omdat het daarbij gaat om seizoensgebonden allergenen, wat ook het geval is bij Itulazax®. Bij Acarizax® is er in veel mindere mate spraken van seizoensafhankelijkheid.

Op basis van bovenstaande argumentatie kiest het Zorginstituut er daarom in deze BIA voor om met twee scenario's te rekenen: een lage schatting waar er een groep van 50% extra wachtende patiënten is en een hoge schatting waar er een groep van 100% extra wachtende patiënten is.

#### Marktpenetratie

Er wordt uitgegaan van een oplopende marktpenetratie van 30/60/100% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3 na opname van het middel in het GVS. Voor deze BIA worden er twee scenario's berekend, één met een lage schatting van het aantal wachtende patiënten en één met een hoge schatting (tabel 1).

**Tabel 1: Geschatte aantal wachtende patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met Itulazax®**

	Markt- penetratie	Wachtende patiënten	Aantal startende patiënten	Aantal patiënten onder behandeling	Totaal aantal patiënten
<b>Lage schatting</b>					
Jaar 1	30%	1.550	465	0	465
Jaar 2	60%	1.550	465	465	930
Jaar 3	100%	1.550	620	930	1.550
<b>Hoge schatting</b>					
Jaar 1	30%	3.100	930	0	930
Jaar 2	60%	3.100	930	930	1.860
Jaar 3	100%	3.100	1.240	1.860	3.100

#### Indicatieverbreding/Off-label gebruik

Er zijn geen redenen om aan te nemen dat Itulazax® breder zal worden ingezet dan waarvoor het geregistreerd is.

## 2.2 Substitutie

Patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met Itulazax® worden in de huidige situatie behandeld met subcutaan toegediende immuuntherapie: Alutard SQ® en Pollinex®. In 2017 was de marktpenetratie van Alutard SQ® en Pollinex® vrijwel gelijk (met in totaal ongeveer 3100 gebruikers).

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

### *Huidige behandeling met Alutard SQ® en Pollinex®*

De behandeling met Alutard SQ® bestaat uit een instelfase gedurende 15 weken met wekelijks injecties van oplopende doses. Vervolgens bestaat de behandeling uit de onderhoudsfase met de maximaal verdraagbare dosering. Eerst wekelijkse injecties, vervolgens het tijdsinterval verlengen met 1 week per keer tot 1 injectie elke 4-6 weken (voor deze BIA wordt uitgegaan van elke 4 weken), gedurende 3-5 jaar. Er wordt geadviseerd om deze behandeling in een ziekenhuissetting te starten, in de onderhoudsfase kan overname van de behandeling door de huisarts worden overwogen.<sup>3</sup> De kosten in jaar 1 zijn €1.342 en in de daarop volgende twee jaren €1.123. De gemiddelde kosten per jaar, uitgaande van een behandelduur van drie jaar, zijn €1.196

De behandeling met Pollinex® bestaat uit een instelfase met 3 injecties van oplopende doses met elke keer 1-2 weken ertussen. Vervolgens bestaat de behandeling uit de onderhoudsfase met 3 injecties met dezelfde sterkte als de derde injectie van de instelfase, met 2-4 weken tussentijd (voor deze BIA wordt uitgegaan van elke 4 weken). De totale behandeling jaarlijks geven gedurende 3-5 jaar. Er wordt geadviseerd om deze behandeling in een ziekenhuissetting te starten, in de onderhoudsfase kan overname van de behandeling door de huisarts worden overwogen.<sup>3</sup> Pollinex® wordt verkocht in een verpakking die zowel de instelfase als de onderhoudsfase bevat, de totale kosten hiervoor zijn jaarlijks €951.

Rekening houdend met een gelijk marktaandeel van beide middelen zijn de gemiddelde jaarlijkse kosten €1.074 ( $50\% * €1.196 + 50\% * €951$ ).

### *Itulazax®*

De behandeling met Itulazax® bestaat uit dagelijks één tablet. De SmPC van Itulazax® geeft aan dat na een behandelperiode van drie jaar een effect op het natuurlijke beloop van de aandoening kan worden bereikt. Voor deze BIA wordt er dan ook uit gegaan van een drie jaar durende behandeling.<sup>1</sup> De behandeling dient te worden gestart onder medisch toezicht in verband met eventuele direct optredende bijwerkingen. Hierna kan de patiënt mogelijk de behandeling zelf voortzetten.<sup>1</sup> De AIP voor Itulazax® bedraagt €297 voor een verpakking van 90 tabletten (Z-index maart 2020). De registratiehouder heeft aangegeven dat deze AIP een tijdelijke prijs is voor de periode tussen registratie en opname in het GVS en dat zij de prijs zal verlagen naar €264,60 bij introductie van in het GVS. Echter heeft het Zorginstituut hier geen zicht op en wordt er derhalve voor deze BIA uitgegaan van de Z-index van maart 2020. Bij volledige therapietrouw gebruikt de patiënt 365 tabletten Itulazax® per jaar. De kosten van een jaar behandelen komen hiermee op €1.205. In het eerste jaar wordt er vanuit gegaan dat patiënten gemiddeld halverwege het jaar starten met de behandeling, daarom zijn de kosten in het eerste jaar €603.

## 2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Artsen zijn de afgelopen jaren veel terughoudender geworden in het voorschrijven van allergeenextracten, waardoor het niet waarschijnlijk is dat er een grote groep wachtende patiënten is
- Patiënten gebruiken niet in hetzelfde jaar twee verschillende middelen
- In het scenario met een lage schatting zijn er 1.550 patiënten met aanhoudend matige tot ernstige allergische rhinitis met prikangst die nu geen subcutane behandeling krijgen, maar straks wel Itulazax® willen gaan gebruiken
- In het scenario met een hoge schatting zijn er 3.100 patiënten met aanhoudend matige tot ernstige allergische rhinitis die vanwege het gebruiksgemak (ofwel vanwege prikangst – ofwel in algemene zin) nu geen subcutane behandeling krijgen, maar straks wel Itulazax® willen gaan gebruiken.
- Therapietrouw van 100%
- Oplopende marktpenetratie van 30/60/100% in de eerste 3 jaar
- Gemiddeld krijgt de patiënt eens in de 4 weken een vervolginjectie (Alutard SG® en Pollinex®)
- Gemiddeld starten patiënten halverwege het jaar met hun behandeling

### 3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 2 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer allergeenextract van berkenpollen (Itulazax®) aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie 'gebruik bij volwassen patiënten voor de behandeling van matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep met een klinische voorgeschiedenis van symptomen, ondanks het gebruik van symptoom verlichtende medicatie, en een positieve testuitslag voor sensibilisatie voor een lid van de berken homologe groep (huidpriktest en/of specifieke IgE-test)'. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

**Tabel 2: Raming van de totale meerkosten van de toevoeging van Itulazax® aan het behandelarsenaal voor volwassen patiënten met aanhoudend matige tot ernstige allergische rinitis door boompollen**

	Aantal startende patiënten <sup>i</sup>	Aantal patiënten onder behandeling <sup>ii</sup>	Totale kosten/jaar Itulazax®
<b>Lage schatting</b>			
Jaar 1	465	0	€280.395
Jaar 2	465	465	€840.720
Jaar 3	620	930	€1.494.510
<b>Hoge schatting</b>			
Jaar 1	930	0	€560.790
Jaar 2	930	930	€1.681.440
Jaar 3	1.240	1.860	€2.989.020

<sup>i</sup> De kosten in het eerste jaar van behandeling zijn gehalveerd (€603) omdat patiënten halverwege het jaar instromen

<sup>ii</sup> De kosten in jaar twee en drie van behandeling zijn €1.205

Wanneer alle huidige gebruikers van Alutard SQ® en Pollinex® zullen switchen naar Itulazax® zal dit tot maximaal €406.100 ((€1.205-€1.074) \* 3.100) meerkosten leiden. Voor de lage schatting betekent dit dat in jaar 3 de totale budgetimpact €1.900.610 bedraagt en voor de hoge schatting is dit €3.395.120.



## 4 Conclusie

In deze BIA is een berekening gemaakt van de potentiële meerkosten van opname op lijst 1B van het GVS van Itulazax® bij volwassen patiënten voor de behandeling van matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep met een klinische voorgeschiedenis van symptomen, ondanks het gebruik van symptoom verlichtende medicatie, en een positieve testuitslag voor sensibilisatie voor een lid van de berken homologe groep (huidpriktest en/of specifieke IgE-test). Belangrijk om hierbij op te merken is dat de gemiddelde prijs van Alutard SQ® en Pollinex® iets lager is dan die van Itulazax®. Wanneer alle huidige gebruikers zouden overstappen naar Itulazax® zou dit een beperkt effect hebben op de budgetimpact. Daarbij komt dat het moeilijk is in te schatten hoeveel patiënten zullen overstappen. In deze BIA is dan ook voornamelijk gekeken worden naar de groep wachtende patiënten en is in een aparte berekening aangegeven wat de meerkosten zullen zijn als elke patiënt die nu Alutard SQ® of Pollinex® gebruikt over zal stappen naar Itulazax®.

In deze BIA is een lage en een hoge schatting gemaakt van de omvang van deze 'wachtende' patiëntengroep. Bij de lage schatting wordt alleen uitgegaan van patiënten met prikangst (1.550 patiënten), bij de hoge schatting wordt ervan uitgegaan dat er een grotere groep patiënten is die wel een sublinguale behandeling zal willen krijgen maar geen subcutane behandeling (3.100 patiënten). De kosten per patiënt per jaar zijn €1.205.

Rekening houdend met een gelijke therapeutische waarde van Itulazax® ten opzichte van de reeds in het GVS opgenomen middelen Alutard SQ® en Pollinex® een marktpenetratie van 100%, zal opname op lijst 1B van het GVS van Itulazax® gepaard gaan met geschatte totale meerkosten ten laste van het farmacie budget tussen de €1,5 en €3,0 miljoen in het 3<sup>e</sup> jaar na opname in het GVS. Deze spreiding reflecteert de onzekerheid in het aantal patiënten dat nu geen subcutane immunotherapie gebruikt, maar vanwege het gebruiksgemak wel Itulazax® zal gaan gebruiken. Wanneer alle huidige gebruikers van Alutard SQ® en Pollinex® ook zullen switchen naar Itulazax® zal dit tot maximaal €406.100 meerkosten leiden. Voor de lage schatting betekent dit dat in jaar 3 de totale budgetimpact €1,9 miljoen bedraagt en voor de hoge schatting is dit €3,4 miljoen.

Het is mogelijk dat gebruik van Itulazax® zal resulteren in besparingen ten gevolge van een afname in de kosten die zijn gerelateerd aan de toediening. Het gebruik van Itulazax® kan namelijk vrij snel na goede voorlichting over therapietrouw zonder medische supervisie plaats vinden, terwijl de toediening van Alutard SQ® en Pollinex® meestal door een arts gedaan wordt.





## 5 Referenties

1. CBG-MEB; Samenvatting van de Productkenmerken Itulazax®
2. [www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl), geraadpleegd september 2019
3. NHG-standaard allergische en niet-allergische rinitis (tweede herziening), 2018
4. Zorginstituut Nederland. Budget impact analyse van de 12 SQ-HDM SLIT-tablet (Acarizax®) bij de behandeling van aanhoudend matige tot ernstige allergische rinitis door huisstofmijt, 13 juli 2017