



ALK-Abelló Nordic A/S,  
Danmark Filial

Att.: Mikael Svärd, Nordic Market Access Manager

31. august 2020  
Sagsnr. 2020060537

Reference usk  
T +45 44 88 93 50  
E usk@dkma.dk

## Grazax ændrer tilskudsklausul

### Afgørelse

Tilskudsklausulen for Grazax, frysetørrede tabletter med indhold af allergenekstrakt af græspollen fra engrottehale (Phleum pratense), i styrken 75.000 SQ-T<sup>a</sup>, (herefter Grazax) ændres per 21. september 2020 til:

*"Patienter med dokumenteret græspollenallergi med allergisk rhino-conjunctivitis, der:*

- *ikke opnår tilstrækkelig sygdomskontrol med optimal symptomatisk behandling med antihistaminer og nasalsteriod eller hvor denne behandling medfører uacceptable bivirkninger, og*
- *er stærkt motiverede for immunterapi og med forventelig god compliance".*

### Sagsfremstilling

I har den 4. juni 2020 ansøgt om ændring af tilskudsklausulen for Grazax. I foreslår, at "astmarestriktionen" ("uden samtidig græspollenrelateret astma") udgår af den nuværende klausul, der lyder:

*"Patienter med dokumenteret græspollenallergi med allergisk rhino-conjunctivitis uden samtidig græspollenrelateret astma, der:*

- *ikke opnår tilstrækkelig sygdomskontrol med optimal symptomatisk behandling med antihistaminer og nasalsteriod eller hvor denne behandling medfører uacceptable bivirkninger, og*
- *er stærkt motiverede for immunterapi og med forventelig god compliance".*

I skriver i jeres ansøgning, at den nuværende klausulering giver anledning til forvirring og misforståelser for de behandlende læger ved det, at tilskudsklausuleringen opfattes som om, at astma, herunder græsudløst astma, er en kontraindikation, hvilket ikke er tilfældet, når der er tale om kontrolleret astma. I tilføjer, at patienter med allergisk rhinitis ofte har symptomer i de nedre luftveje i løbet af græspollen sæsonen, som ikke nødvendigvis betyder, at de har astma efter de diagnostiske kriterier. Derfor kan det være svært for lægen at afgøre, om det handler om græspollenrelateret astma og dermed, at klausuleringen medfører, at nogle patienter er i risiko for ikke at modtage optimal behandling.

Grazax fik generelt klausuleret tilskud til denne klausul den 15. april 2011.

Vi lagde dengang vægt på Medicintilskudsnævnets indstilling, hvori nævnet i relation til "astmarestriktionen" begrundede indstillingen med følgende:

Lægemedelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S  
Denmark  
T +45 44 88 95 95  
E dkma@dkma.dk  
LMST.DK

<sup>a</sup> Standardised Quality units Tablet (SQ-T).

*"Da Grazax – i modsætning til subkutan immunterapi - ikke har dokumenteret effekt mod græspollenrelateret astma hos voksne, er det nævnets vurdering, at disse patienter bør behandles med subkutan immunterapi, når der ikke er tilstrækkelig symptomkontrol ved symptomatisk behandling. Derfor omfatter tilskudsklausulen kun patienter uden samtidig græspollenrelateret astma."*

I nævnets vurdering blev der lagt vægt på en udtalelse fra Dansk Selskab for Allergologi (DSA) fra den 20. oktober 2010, hvori DSA blandt andet skrev:

*"Da Grazax ikke har dokumenteret effekt mod græspollenrelateret astma hos voksne foretrækkes SCIT (subkutan immunterapi) hos voksne, hvis der også er græspollenastma."*

#### Afgrænsning af vores stillingtagen med denne afgørelse

Med denne afgørelse tager vi stilling til, om der fremadrettet kan ydes generelt klausuleret tilskud til Grazax til personer, der er omfattet af den gældende tilskudsklausul med samtidig græspollenrelateret astma.

Vi har ikke foretaget en ny vurdering af, hvorvidt Grazax opfylder kriterierne for at oppebære generelt klausuleret tilskud til den del af tilskudsklausulen, som ansøger ikke har anmodet om ændring af, herunder om prisen på Grazax står i rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi, når lægemidlet stilles over for *andre* relevante behandlingsalternativer.

#### Godkendt indikation

Grazax er ifølge produktresumeeet<sup>1</sup> godkendt som sygdomsmodificerende behandling af græspolleninduceret rhinitis og conjunctivitis hos voksne og børn fra 5 år med klinisk relevante symptomer og diagnosticeret med en positiv hudprøvetest og/eller specifik IgE test over for græspollen.

#### Dosis

Den anbefalede dosis er ifølge produktresumeeet<sup>1</sup> en frysetørret tablet daglig.

#### Behandlingsvejledninger

Ifølge DSAs nationale behandlingsvejledning *Allergen immunterapi*<sup>2</sup> fra 2019 har Grazax vist effekt på allergisk rhinitis hos både børn og voksne. DSA<sup>2</sup> skriver, at behandling med Grazax har vist nedsat forekomst af astmasymptomer hos børn med græspolleninduceret allergisk rhinitis<sup>3</sup>, men ikke hos voksne<sup>4</sup>. I forhold til valg af behandling med sublingual immunterapi (SLIT) og subkutan immunterapi (SCIT) angiver DSA, at der ikke kan gives en generel konklusion på om SCIT er mere effektiv end SLIT eller omvendt. DSA har i den forbindelse ingen særlige anbefalinger for patienter med græspollenrelateret astma.<sup>2</sup>

DSA<sup>2</sup> skriver, at ukontrollerbar astma er en absolut kontraindikation ved behandling af græspollenallergi med allergisk rhino-conjunctivitis med både sublingual immunterapi (SLIT) og subkutan immunterapi (SCIT). Delvist kontrolleret astma er en relativ kontraindikation. Dette fremgår også af produktresumeeerne for Grazax<sup>1</sup> (SLIT) og Alutard<sup>5</sup> (SCIT).

### Bivirkninger ved behandling med Grazax hos voksne og børn med astma

En *post-hoc* analyse af Maloney et al. (2015)<sup>6</sup> undersøgte forekomsten af bivirkninger<sup>b</sup> relateret til behandling med Grazax blandt voksne og børn med allergisk rhinitis med eller uden conjunctivitis med og uden astma. Astma var observeret hos 24% af de voksne (samlet population: 3314) og 31% af børnene (samlet population: 881). Personer med ukontrolleret eller svær astma blev ekskluderet.

Studiet<sup>6</sup> fandt ingen alvorlige lokale allergiske hævelser eller alvorlige systemiske allergiske reaktioner blandt deltagere med astma i behandling med Grazax. Der var ingen øget forekomst af behandlingsfremkommende bivirkninger, systemiske allergiske reaktioner eller alvorlige lokale allergiske hævelser hos voksne og børn med astma sammenlignet med deltagere uden astma udenfor og i pollensæsonen. Hos deltagere med og uden astma blev der fundet henholdsvis 6 og 2 alvorlige astmarelaterede bivirkninger, som var relateret til behandling med Grazax. Hos personer med astma omfattede de alvorlige astmarelaterede bivirkninger dyspnø (3), hoste (2) og hvæsende vejrtrækning (1). Hos personer uden astma omfattede bivirkningerne ubehag i brystet og astma. I to af tilfældene blev deltagerne behandlet med albuterol. I de øvrige tilfælde forsvandt symptomerne fra bivirkningerne spontant uden brug af astmamedicin.

### Medicintilskudsnettets indstilling

Vi har forelagt ansøgningen om ændring af tilskudsklausulen for Grazax for Medicintilskudsnettet. Sagen blev behandlet på netnets møde den 23. juni 2020.

I sin indstilling af 17. august 2020 skriver Medicintilskudsnettet:

*"Vi indstiller, at tilskudsklausulen for lægemidlet Grazax ændres til den ansøgte klausul:*

*"Patienter med dokumenteret græspollenallergi med allergisk rhino-conjunctivitis, der:*

- *ikke opnår tilstrækkelig sygdomskontrol med optimal symptomatisk behandling med antihistaminer og nasalsteroid eller hvor denne behandling medfører uacceptable bivirkninger, og*
- *er stærkt motiverede for immunterapi og med forventelig god compliance".*

*Ved vores vurdering har vi lagt vægt på, at DSA i sin gældende nationale behandlingsvejledning fra 2019<sup>2</sup> ikke angiver, at SCIT bør foretrækkes frem for SLIT ved behandling af patienter med græspollenrelateret astma. Vi vurderer på denne baggrund, at DSA ikke længere fastholder deres anbefaling fra 2010 om, at SCIT foretrækkes hos voksne, hvis patienten også har græspollenrelateret astma.*

*Ukontrollerbar astma eller svær astma er en absolut kontraindikation for behandling med Grazax, men det gælder også SCIT. Tilsvarende er delvis kontrolleret astma en relativ kontraindikation for begge behandlinger.*

---

<sup>b</sup> Bivirkninger omfattede 1) *Behandlingsfremkommende bivirkninger*: bivirkninger, som ikke relaterer sig til behandlingen med Grazax, men som opstår i løbet af studieperioden. 2) Lokale allergiske hævelser: enhver hævelse i eller omkring hals eller mund, 3) Systemiske allergiske reaktioner: tegn eller symptomer, eksklusiv hals/mund bivirkninger, inklusiv investigator-rapporterede bivirkninger af anafylaksi, anafylaktiske reaktioner, anafylaktisk shock, lægemiddel overfølsomhed og overfølsomhedsreaktioner og 4) Alvorlige bivirkninger: en bivirkning, som resulterede i død eller var livstruende, som nødvendiggjorde forlænget indlæggelse, som resulterede i vedvarende eller signifikant handicap eller invaliditet, medfødt anomali eller fostermisdannelser hos afkom af en forsøgsdeltager eller en anden medicinsk relevant hændelse vurderet som værende alvorlig af investigator.

*Vi lægger desuden vægt på studiet af Maloney et al (2015)<sup>6</sup> der fandt, at behandling med Grazax ikke havde en øget forekomst af systemiske allergiske reaktioner eller alvorlige lokale allergiske hævelser hos børn og voksne med allergisk rhinitis og astma sammenlignet med børn og voksne med allergisk rhinitis uden astma. Studiet fandt herudover kun få alvorlige astmarelaterede bivirkninger, som forekom hos både børn og voksne med og uden astma.*

*Vi lægger endvidere vægt på at DSA<sup>2</sup> skriver, at Grazax har vist nedsat forekomst af astmasymptomer hos børn med græspolleninduceret allergisk rhinitis.”*

### **Begrundelse**

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens<sup>c</sup> § 1, stk. 2, at Lægemiddelstyrelsen ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, lægger vægt på, 1) om lægemidlet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og 2) om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, jf. dog stk. 3 og 4.

Der fremgår af § 1, stk. 3, at med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis

- 1) iværksættelse af behandling med lægemidlet kræver særlig undersøgelse og diagnosticering,
- 2) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation,
- 3) lægemidlet udelukkende eller overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra regionsrådet,
- 4) lægemidlets effekt ikke er klinisk dokumenteret,
- 5) der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset dette efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet,
- 6) det er uafklaret, om eller hvornår lægemidlet skal anvendes som førstevalg,
- 7) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug,
- 8) lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling, eller
- 9) lægemidlet på grund af en særlig lægemiddelform ikke kan indtages af patienten selv.

Det følger af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 4, at Lægemiddelstyrelsen i overensstemmelse med kriterierne fastsat i § 1, stk. 2 og 3, vurderer, om regionsrådets tilskud skal betinges af, at lægemidlet ordineres med henblik på behandling af bestemte sygdomme eller persongrupper (generelt klausuleret tilskud).

Vi finder, at Grazax har sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation samt, at prisen for Grazax står i rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi, og at lægemidlet dermed opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, når lægemidlet anvendes til behandling af patienter omfattet af klausulen *med* samtidig græspollenrelateret astma.

Vi lægger ved vores vurdering vægt på, at Grazax er godkendt som sygdomsmodificerende behandling af græspolleninduceret rhinitis og conjunctivitis hos voksne

---

<sup>c</sup> Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/>

og børn fra 5 år med klinisk relevante symptomer og diagnosticeret med en positiv hudpricktest og/eller specifik IgE test over for græspollen.

Vi lægger endvidere vægt på, at Dansk Selskab for Allergologi (DSA) i sin nationale behandlingsvejledning *Allergen immunterap<sup>2</sup>* fra 2019 skriver, at Grazax har vist effekt på allergisk rhinitis hos både børn og voksne, og at DSA her ikke skriver, at SCIT bør foretrækkes frem for SLIT ved behandling af patienter med samtidig græspollenrelateret astma. Vi vurderer ligesom Medicintilskudsrådet, at DSA derfor ikke længere fastholder deres anbefaling fra 2010 om, at SCIT foretrækkes hos voksne, hvis patienten også har græspollenrelateret astma.

I lighed med Medicintilskudsrådet lægger vi endvidere vægt på, at DSA<sup>2</sup> skriver, at Grazax har vist nedsat forekomst af astmasymptomer hos børn med græspollen-induceret allergisk rhinitis, samt på studiet af Maloney et al (2015)<sup>6</sup> der fandt, at behandling med Grazax ikke havde en øget forekomst af systemiske allergiske reaktioner eller alvorlige lokale allergiske hævelser hos børn og voksne med allergisk rhinitis og astma sammenlignet med børn og voksne med allergisk rhinitis uden astma. Studiet fandt herudover kun få alvorlige astmarelaterede bivirkninger, som forekom hos både børn og voksne med og uden astma.

Ukontrolleret astma er en absolut kontraindikation og delvist kontrolleret astma er en relativ kontraindikation ved behandling af græspollenallergi med allergisk rhinokonjunctivitis.<sup>2</sup> Dette er efter vores vurdering velkendt og gælder både for SLIT og SCIT. Også uden "astmarestriktionen" i tilskudsklausulen udgør den nye klausul således efter vores vurdering en velafgrænset klausul.

Ved vores vurdering af om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, har vi endvidere lagt vægt på, at behandlingsprisen for behandling med Grazax af patienter omfattet af den ansøgte klausul *med* samtidig græspollenrelateret astma er den samme som behandlingsprisen for samme patienter *uden* samtidig græspollenrelateret astma.

Vi finder, at der ikke foreligger omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt klausuleret tilskud til Grazax til den ændrede klausul.

### **Retsregler**

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2 og 4, i medicintilskudsbekendtgørelsen<sup>d</sup>.

\* \* \*

### **Sagsforløb og tilskudsnotat**

Vi medsender et tilskudsnotat, hvoraf vores afgørelse samt sagsforløbet fremgår.

### **Revurdering**

Afgørelsen er truffet på baggrund af oplysninger til rådighed på afgørelsestidspunktet. Hvis disse senere ændrer sig, kan vi revurdere afgørelsen.

Tilskudsstatus for Grazax bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

<sup>d</sup> Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/>

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen  
Sektionsleder

## Referencer

<sup>1</sup> Produktresumé for Grazax. 30. juni 2020. Publiceret 3. juli 2020. Besøgt 15. juli 2020. Tilgængelig fra:

[http://produktresume.dk/AppBuilder/logging\\_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHUMAN%252FG%252FGrazax%252C%252520fry-set%2525c3%2525b8rrede%252520tabletter%25252075.000%252520SQ-T.doc?button=S%C3%B8g&entity\\_id=0de0d5fc039c4ee9dd48ad74ef9ae33c&entity\\_type=productresume&q=Grazax&rank=1&type=&utf8=%E2%9C%93](http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHUMAN%252FG%252FGrazax%252C%252520fry-set%2525c3%2525b8rrede%252520tabletter%25252075.000%252520SQ-T.doc?button=S%C3%B8g&entity_id=0de0d5fc039c4ee9dd48ad74ef9ae33c&entity_type=productresume&q=Grazax&rank=1&type=&utf8=%E2%9C%93)

<sup>2</sup> Dansk Selskab for Allergologi. Allergen immunterapi. National behandlingsvejledning. 26. februar 2019. Besøgt 16. juli 2020. Tilgængelig fra: <http://danskallergi.dk/wp-content/uploads/DSA-it-kliniske-retningslinier-final-260219.pdf>

<sup>3</sup> Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. J Allergy Clin Immunol. 2018 Feb;141(2):529-538.e13.

<sup>4</sup> Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. Allergy. 2006 Feb;61(2):185-90.

<sup>5</sup> Produktresumé for ALK Phleum pratense (Alutard SQ). 3. juli 2020. Publiceret 13. juli 2020. Besøgt 17. juli 2020. Tilgængelig fra: [http://produktresume.dk/AppBuilder/logging\\_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHUMAN%252FA%252FALK%252520225%252520Phleum%252520pratense%252C%252520injektionsv%2525c3%2525a6ske%252C%252520suspension%252520til%252520subkutan%252520anvendelse%252520%252528Alutard%252520SQ%252529.doc?button=S%C3%B8g&entity\\_id=d6251b58d835474f48186afdfe52c61&entity\\_type=productresume&q=ALK+225+Phleum+pratense+&rank=1&type=&utf8=%E2%9C%93](http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHUMAN%252FA%252FALK%252520225%252520Phleum%252520pratense%252C%252520injektionsv%2525c3%2525a6ske%252C%252520suspension%252520til%252520subkutan%252520anvendelse%252520%252528Alutard%252520SQ%252529.doc?button=S%C3%B8g&entity_id=d6251b58d835474f48186afdfe52c61&entity_type=productresume&q=ALK+225+Phleum+pratense+&rank=1&type=&utf8=%E2%9C%93)

<sup>6</sup> Maloney J, Durham S, Skoner D, Dahl R, Bufe A et al. Safety of Sublingual Immunotherapy Timothy Grass Tablet in Subjects With Allergic Rhinitis With or Without Conjunctivitis and History of Asthma. Allergy. 2015 Mar;70(3):302-9.